

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

DEMANS AYIRICI TANISININ METABOLİK
BAĞLANTISALLIK ANALİZİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SALİH DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA
EKİM 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

DEMANS AYIRICI TANISININ METABOLİK
BAĞLANTISALLIK ANALİZİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SALİH DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA
EKİM 2025

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Salih DEMİR
Baba Adı	Murat Nail
Doğum Yeri/Tarihi	Münih Federal Almanya / 10.05.1997
Diploma Tarihi / Diploma No	16.09.2021 / 2021-09-0355
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Nükleer Tıp Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	20.10.2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI: DEMANS AYIRICI TANISININ METABOLİK BAĞLANTISALLIK ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI: Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Dr. olarak çalışan Salih DEMİR'in "**DEMANS AYIRICI TANISININ METABOLİK BAĞLANTISALLIK ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**" isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Lutfiye Özlem ATAY

ÜYE

Prof. Dr. Mustafa ÜNLÜ

ÜYE

Prof. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve yol gösteren, titiz akademik yaklaşımı ile çalışmanın niteliğini yükselten, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan çok saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma süreci boyunca bilimsel birikimi, sağladığı imkânlar ve teşvik edici tutumuyla yanımda olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Lütfiye Özlem Atay'a; asistanlık eğitimimde yeri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Ünlü'ye ve Prof. Dr. Neşe İlgin'e; engin bilgisiyle rehberlik eden, deneyimini cömertçe paylaşan, asistanlık sürecim boyunca ağabeyim gibi gördüğüm Doç. Dr. Uğuray Aydos'a; desteğini hiç esirgemeyen, danışmaya açık ve çözüm odaklı yaklaşımıyla beni her zaman motive eden Dr. Öğr. Üyesi Seda Gülbahar Ateş'e; özverili çalışma anlayışıyla beni etkileyen Dr. Öğr. Üyesi Erdem Balcı'ya teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimin ilk yıllarında birlikte çalışma olanağı elde ettiğim Dr. Öğr. Üyesi Kerim Şeker'e, Uzm. Dr. Hatice Kübra Yurtçu'ya ve Dr. Merve Uluç Balım'a; uzmanlık eğitimimin büyük çoğunluğunda yanımda olan, sadece bilgiyi değil yoğun günleri de beraber paylaştığımız, mesleki tecrübelerinin ötesinde samimiyetleriyle bana güven veren kıdemlilerim Uzm. Dr. Yasemin Ünlüer Ateş'e, Dr. Eda Nur Erbil Çapçı'ya, Dr. Selahattin Barış Küçükali'ye; asistanlık sürecine beraber başladığımız, dört yıl boyunca gerektiği durumda yardımını eksik etmeyen, pozitif enerjisiyle çalışma ortamımıza neşe katan eş kıdemlim Dr. Edanur Tunçay İbiş'e; beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım,

uyumlarıyla ekibimizi güçlendiren, tez yazma sürecimi kolaylaştıran Dr. Ramazan Kalkan'a, Dr. Hüseyin Sezgin'e, Dr. Merve Nur Bozyiğit'e, Dr. Berke Tosun'a; her ne kadar farklı bölümlerde olsak da aynı kurumda bulunduğumuz, beraber mezun olmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık süreci boyunca dostluğunu her zaman yanımda hissettiğim değerli arkadaşım Dr. Fahrettin Küçükhemek'e minnettarım.

Hayatım boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan, bugüne gelmemde çok büyük katkıları olan annem ve babama; varlığıyla bana güç veren kardeşim Enes'e; sabrı, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, motivasyon kaynağım, hayattaki yol arkadaşım canım eşim Ezgi'ye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ	xviii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Demans ve Türleri	7
2.1.1.Alzheimer hastalığı.....	7
2.1.2. Frontotemporal demans	10
2.1.3. Lewy cisimcikli demans	11
2.1.4. Vasküler demans	12
2.2. Demans Tedavisi	12
2.3 Demans Tanısı.....	14
2.3.1. Demans tanısında güncel klinik kılavuzlar ve bu kılavuzlarda PET görüntülemesinin yeri.....	17
2.4. Nörodejeneratif Hastalarda 18F-FDG PET Görüntüleme Bileşenleri ve Protokolü	21
2.4.1. Beyin hücrelerinde 18F-FDG metabolizması.....	21
2.4.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	23

2.4.3. Nörodejeneratif hastalarda çekim öncesi hasta hazırlığı	25
2.4.4. Nörodejeneratif hastalarda görüntüleme protokolü.....	26
2.5. Beyin F18-FDG PET Görüntülemeye Sayısal Analiz Kullanımı	27
2.5.1. İstatiksel parametrik haritalama (SPM).....	29
2.6. Beyinde Bağlantısallık Analizi Uygulamaları.....	31
2.6.1. Fonksiyonel bağlantısallık.....	33
2.6.2. Yapısal Bağlantısallık.....	36
2.6.3. Metabolik Bağlantısallık	38
2.7. Metabolik Bağlantısallık Analizi Metotları.....	40
2.7.1. Tohum tabanlı korelasyon analizi	40
2.7.2. Bağımsız bileşen analizi.....	41
2.7.3. Graf teorisi analizi	42
2.8. Beyin Görüntülemesinde Kullanılan Graf Ölçümleri	47
2.8.1. Derece.....	48
2.8.2. Kümeleme katsayısı	48
2.8.3. Yol Uzunluğu	49
2.8.4. Küresel Verimlilik	49
2.8.5. Yerel Verimlilik	49
2.8.6. Aradalık merkeziliği.....	50
2.8.7. Modülerlik.....	50
2.8.8. Topluluk yapısı.....	51
2.8.9. Katılım katsayısı.....	51
2.9. BRAPH 2.0.....	51

3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	54
3.2. Hasta popülasyonu	54
3.3. Beyin 18F-FDG PET/MR Görüntülemesi.....	55
3.3.1. Hasta hazırlığı.....	55
3.3.2. Beyin PET/MR görüntülemesi protokolü.....	56
3.4. Beyin PET/MR Görüntülemede Verilerin İşlenmesi	57
3.5. Konvansiyonel Sayısal Analiz Yöntemi.....	57
3.5.1. SPM ile analiz	57
3.6. BRAPH 2.0 yazılımı ile analiz	59
3.7. Sonuçların Karşılaştırılması ve İstatistiksel Analiz.....	61
4. BULGULAR	62
4.1. Demografik Bulgular.....	62
4.2. Beyin PET Görüntülerine Yapılan Grup Bazlı SPM Analizi Bulguları.....	63
4.2.1. SPM analizinde AH grubu ile kontrol grubu arasında metabolizma düzeyi karşılaştırması	63
4.2.2. SPM analizinde FTD grubu ile kontrol grubu arasında metabolizma düzeyi karşılaştırması	65
4.3. Beyin MR Görüntülerine Yapılan Grup Bazlı SPM Analizi Bulguları.....	67
4.3.1. SPM 12 analizinde AH grubu ile kontrol grubu arasında hacimsel gri cevher düzeyi karşılaştırması	67
4.3.2. SPM analizinde FTD grubu ile kontrol grubu arasında hacimsel gri cevher düzeyi karşılaştırması	69

4.4. Grup Bazlı Metabolik Bağlantısallık Analizi Bulguları.....	71
4.4.1. Derece ölçümü bakımından grupların karşılaştırması.....	71
4.4.2. Kümelenme katsayısı bakımından grupların karşılaştırması.....	73
4.4.3. Yol uzunluğu bakımından grupların karşılaştırılması	75
4.4.4. Küresel verimlilik bakımından grupların karşılaştırılması.....	77
4.4.5. Yerel verimlilik bakımından grupların karşılaştırılması	79
4.4.6. Aradalık merkezliği bakımından grupların karşılaştırılması.....	81
4.4.7. Modülerlik bakımından grupların karşılaştırılması.....	83
4.4.8. Topluluk yapısı bakımından grupların karşılaştırılması.....	84
4.4.9. Katılım katsayısı bakımından grupların karşılaştırılması.....	85
4.5. Grup Bazlı Yapısal Bağlantısallık Analizi Bulguları	87
4.5.1. Derece ölçümü bakımından grupların karşılaştırması.....	88
4.5.2. Kümelenme katsayısı bakımından grupların karşılaştırması.....	89
4.5.3. Yol uzunluğu bakımından grupların karşılaştırması	89
4.5.4. Küresel verimlilik bakımından grupların karşılaştırması	90
4.5.5. Yerel verimlilik bakımından grupların karşılaştırması	90
4.5.6. Aradalık merkezliği bakımından grupların karşılaştırması	91
4.5.7. Modülerlik bakımından grupların karşılaştırması	92
4.5.8. Topluluk yapısı bakımından grupların karşılaştırması	93
4.5.9. Katılım katsayısı bakımından grupların karşılaştırması	94
4.6. Graf Analizinden Elde Edilen Metabolik ve Yapısal Bağlantısallık Sonuçlarının Karşılaştırılması	94

4.6.1. Derece bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	95
4.6.2. Kümelenme katsayısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	96
4.6.3. Yol uzunluğu bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	98
4.6.4. Küresel verimlilik bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	99
4.6.5. Yerel verimlilik bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	101
4.6.6. Aradalık merkezliği bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	102
4.6.7. Topluluk yapısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	104
4.6.8. Katılım katsayısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması	105
4.7. Vaka Örnekleri	107
5. TARTIŞMA.....	112
5.1. SPM Bulgularına İlişkin Tartışma.....	112
5.2. Metabolik Bağlantısallık Analizi Bulgularının Tartışması	118
5.3. Yapısal Bağlantısallık Analizi Bulgularının Tartışması.....	124
5.4. SPM12 Analizi ile Metabolik Bağlantısallık Analizinin Karşılaştırılması	128

5.5. Metabolik Bağlantısallık ve Yapısal Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması.....	130
5.6. Çalışmamızın Limitasyonları	135
6. SONUÇ	136
7. KAYNAKÇA	138
8. ÖZET	150
9. SUMMARY	152

KISALTMALAR

AH	Alzheimer hastalığı
FTD	Frontotemporal Demans
FTLD	Frontotemporal Lober Dejenerasyon
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PET/MR	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Manyetik Rezonans
18F-FDG	18F-Florodeoksiglukoz
EEG	Elektroensefalografi
MR	Manyetik Rezonans
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
SUV	Standart Tutulum Değeri
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
KOSB	Kan-Oksijen Seviyesine Bağımlı
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
NIA-AA	Ulusal Yaşlılık Enstitüsü–Alzheimer Derneği
A/T/N	Amiloid-Tau-Nörodejenerasyon
SPM	İstatistiksel Parametrik Haritalama
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
VD	Vasküler Demans

PH	Parkinson Hastalığı
PSP	Progresif Supranükleer Palsi
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
MSA	Multi Sistem Atrofisi
bvFTD	Davranışsal Tür Frontotemporal Demans
svPPA	Semantik Varyant Primer Progresif Afazi
nvPPA	Akıcı Olmayan Varyant Primer Progresif Afazi
Aβ	β -amiloid
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirmesi
MMSE	Mini Mental Skoru
PKA	Posterior Kortikal Atrofi
11C-PiB	11C-işaretili Pittsburgh bileşiği B
TDP-43	TAR DNA bağlayıcı protein-43
ROI	İlgi Alanı
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
VMA	Varsayılan Mod Ağı
DÇA	Dikkat Çekerlik Ağı
fPET	Fonksiyonel PET
AAL	Otomatik Anatomik Etiketleme
CMRglc	Lokal Serebral Glikoz Metabolizması
BBA	Bağımsız Bileşen Analizi
TKA	Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi

FDR	Yanlış Keşif Oranı
LSO	Lutesyum Oksiortosilikat
TOF	Uçuş Süresi Dedeksiyonu
MNI	Montreal Nöroloji Enstitüsü
rSUV	Standardize Edilmiş Alım Değeri Oranı
MYTG	Maksimum Yarısı Tam Genişlik



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun demografik bilgileri	62
Tablo 2. AH-FTD gruplarının kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık düzeyi ve bağlantısallıkta farklılaşmanın görüldüğü kortikal alanlar	71
Tablo 3. AH-FTD gruplarının kontrol grubuna göre yapısal bağlantısallık düzeyi ve bağlantısallıkta farklılaşmanın görüldüğü kortikal alanlar	87
Tablo 4. AH-FTD gruplarında uygulanan metabolik ve yapısal bağlantısallık analizine ait graf metriklerinin karşılaştırılması.....	94

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. AH'nin patogeneğinde yer alan A β ve hiperfosforile tau birikimleri.....	9
Şekil 2. MoCA testine ait ölçek	15
Şekil 3. AH'de biyobelirteçlerin kullanım amacına göre sınıflandırılması	17
Şekil 4. AH tanısında kullanılan çekirdek 1 ve 2 biyobelirteçler	18
Şekil 5. 18F-FDG'nin hücre içine geçişi ve metabolizması	22
Şekil 6. LSO kristali içeren PET dedektör modülü	24
Şekil 7. Annihilasyon olayı	24
Şekil 8. MATLAB tabanlı SPM12 programının arayüzü.	30
Şekil 9. BRAPH 2.0 programı.....	52
Şekil 10. AH ve kontrol gruplarına ait beyin PET görüntülerinin metabolik düzey açısından SPM12 analizi ile karşılaştırılması.....	64
Şekil 11. FTD ve kontrol gruplarına ait PET görüntülerinin metabolik düzey açısından SPM12 analizi ile karşılaştırılması.....	66
Şekil 12. AH ve kontrol gruplarının PET/MR görüntülerinden elde edilen gri cevher hacimlerinin SPM12 analizi ile karşılaştırılması.....	68
Şekil 13. FTD ve kontrol gruplarının PET/MR görüntülerinden elde edilen gri cevher hacimlerinin SPM12 analizi ile karşılaştırılması.....	70
Şekil 14. AH ve kontrol gruplarının derece metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması.....	72
Şekil 15. FTD ve kontrol gruplarının derece metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması.....	73

Şekil 16. AH ve kontrol gruplarının kümelenme katsayısı ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	74
Şekil 17. FTD ve kontrol gruplarının kümelenme katsayısı metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	75
Şekil 18. AH ve kontrol gruplarının yol uzunluğu ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	76
Şekil 19. FTD ve kontrol gruplarının yol uzunluğu metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	77
Şekil 20. AH ve kontrol gruplarının küresel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	78
Şekil 21. FTD ve kontrol gruplarının küresel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması	79
Şekil 22. AH ve kontrol gruplarının yerel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	80
Şekil 23. FTD ve kontrol gruplarının yerel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	81
Şekil 24. AH ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması	82
Şekil 25. FTD ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması	83
Şekil 26. AH ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	84

Şekil 27. FTD ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	85
Şekil 28. AH ve kontrol gruplarının katılım katsayısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	86
Şekil 29. FTD ve kontrol gruplarının katılım katsayısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	87
Şekil 30. AH ve kontrol gruplarının derece metriği ile yapısal bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	88
Şekil 31. FTD ve kontrol gruplarının derece metriği ile yapısal bağlantısallık bakımından karşılaştırılması.....	89
Şekil 32. AH ve kontrol gruplarının yol uzunluğu ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması.....	90
Şekil 33. AH ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	91
Şekil 34. FTD ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	92
Şekil 35. FTD ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması	93
Şekil 36. Beyine ait kortikal alanlarda normal düzeyde metabolik tutulumun izlendiği 1 numaralı kişiye ait PET/MR görüntülemesi	107
Şekil 37. AH tanısı ile takipli 2 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi	108

Şekil 38. Lögopenik varyant AH tanısı ile takipli 3 numaralı kişiye ait PET/MR görüntüsü	109
Şekil 39. bvFTD ile takipli 4 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi	110
Şekil 40. svPPA tanılı 5 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi	111



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. AH grubunda derece metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	95
Grafik 2. FTD grubunda derece metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	96
Grafik 3. AH grubunda kümelenme katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	97
Grafik 4. FTD grubunda kümelenme katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	97
Grafik 5. AH grubunda yol uzunluğu metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	98
Grafik 6. FTD grubunda yol uzunluğu metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	99
Grafik 7. AH grubunda küresel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	100
Grafik 8. FTD grubunda küresel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	100
Grafik 9. AH grubunda yerel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	101
Grafik 10. FTD grubunda yerel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	102
Grafik 11. AH grubunda aradalık merkezliği metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması	103

Grafik 12. FTD grubunda aradalık merkezliği metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması.....	103
Grafik 13. AH grubunda topluluk yapısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması.....	104
Grafik 14. FTD grubunda topluluk yapısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması.....	105
Grafik 15. AH grubunda katılım katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması.....	105
Grafik 16. FTD grubunda katılım katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması.....	106

1.GİRİŞ

Demans ilerleyici nörodejeneratif süreçlerin eşlik ettiği, kişinin bilişsel ve günlük yaşam işlevlerinde kayba neden olan bir klinik sendromdur. Demansın 2020 yılında dünya çapında insidansı yaklaşık 55 milyon kişi olup, 2030 yılında 78 milyona, 2050 yılında ise 139 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Yaşam ömrünün uzamasının demans sıklığını arttıracakları öngörülmekle birlikte, nörodejeneratif değişikliklerin klinik semptomlardan daha önce tespit etme olanağı ve yeni tedavi seçeneklerinin gündemde olması demansı günümüzde birçok araştırmanın odağı haline getirmektedir [1].

Alzheimer hastalığı (AH) ilerleyici hafıza kaybı ile birlikte diğer kognitif ve işlevsel fonksiyonların etkilendiği, tüm demans vakalarının %60-80'ini kapsayan nörodejeneratif bir hastalıktır [2]. AH kliniği ortaya çıkmadan, nörodejeneratif süreçlerin 20 sene veya daha öncesinde başladığı düşünülmektedir [3]. Fizyopatolojik olarak incelendiğinde β -amiloid ($A\beta$) proteinleri içeren senil plakların aşırı üretimi ve tau proteini birikimi ile oluşan nörofibriler yumaklardan kaynaklanan ciddi nöronal dejenerasyon ile karakterizedir. Günümüzde yapılan çalışmalarda, mikrogial aracılı nöroinflamasyonun da patogeneizde önemli roller oynadığını kanıtlanmıştır. AH'nda kullanılan ilaçlar, temel olarak $A\beta$ veya tau proteinlerinin nöronlara olan toksisitesini engelleyerek ya da nöronların oksidatif stresini azaltarak etki gösterse de hala küratif bir tedavi modalitesi mevcut değildir [4].

Frontotemporal demans (FTD) davranış, yürütme veya dil işlevlerinde değişikliklerle karakterize edilen bir grup klinik sendromu kapsayan bir tanımdır [5, 6]. Genel olarak başlangıç yaşı 6. dekattan sonra olmakla birlikte, vakaların %25'i 65

yaşın altındadır [6]. Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD), bir veya daha fazla proteinopatiji içeren, özellikle frontotemporal sinir ağlarında dejenerasyonla ilişkili olan bir grup nörodejeneratif bozukluk için kullanılmaktadır. FTD sendromu tipik olarak FTLD'den kaynaklanır [5]. FTD klinik sendromu ifade etse de FTLD fizyopatolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir [7].

FTD kliniği, frontal ve anterior temporal loblarda atrofiyle karakterize makroskopik değişikliklerle; gliosis, mikrovakülasyonlar, sinaptik ve nöronal kaybın oluşturduğu mikroskopik değişikliklerle ilişkilidir [5, 7]. İmmünohistokimya, FTLD spesifik moleküler protein agregatlarının tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Neredeyse tüm FTLD vakalarında %40-%45 oranında Tau, %40-%45 oranında TAR DNA bağlayıcı protein-43 (TDP-43) veya %5 oranında Fused in sarcoma (FUS) isimli üç ana proteinden birisi pozitif immün boyama göstermektedir [6, 7]. Günümüzde FTD için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaç bulunmamakta olup, farmasötik yaklaşım genel olarak semptomları azaltmaya yöneliktir [6].

Demans tanısında klinik öykü, nörolojik muayene, bilişsel testler, laboratuvar ve genetik testler, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) testi ve çeşitli nörogörüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Olası demansın değerlendirilmesi için klinik öykü hala en önemli tanı aracı olmaya devam etmektedir [8]. Klinik öyküde, demans sendromunda kişinin bilişsel fonksiyonlarının etkilenmesi olası olduğu için dikkat, yürütücü, hafıza, dil, görsel-uzaysal ve sosyal kognisyon işlevlerine yönelik sorular yer almalıdır [8, 9]. Nörolojik muayenede ise afazi, apraksi ve agnozi gibi nörobilişsel semptomlar değerlendirilmektedir [8].

AH'de semptomlar hastada henüz ortaya çıkmasa bile, hastalığa özgü biyobelirteçler sayesinde nöropatolojik değişiklikler saptanabilmektedir. AH gibi nörodejeneratif süreçlerin tanısı günümüzde nörogörüntüleme tekniklerine giderek daha bağımlı hale gelmekte ve bu durum güncellenen çeşitli tanı kriterlerinde yansımaktadır [10, 11]. Ulusal Yaşlılık Enstitüsü-Alzheimer Derneği (NIA-AA), AH'de kullanılan biyobelirteçleri A/T/N (Amiloid-Tau-Nörodejenerasyon) sınıflandırma sistemi ile tanımlamıştır. Bu sınıflandırmada üç biyobelirteç grubu tanımlanmıştır. 'A' biyobelirteci grubunda Amiloid Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), 'T' grubunda Tau PET, 'N' grubunda ise 18F-Florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan nörogörüntüleme yöntemleri yer almaktadır [11, 12].

Demansa beyin değişikliklerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan nörogörüntüleme tekniği, demans olgularında beyin atrofisinin anatomik lokalizasyonunu belirlemeye ve bilişsel bozukluğun dejeneratif olmayan nedenlerini ekarte etmelerine olanak tanıyan yapısal MRG'dir [13, 14]. AH'nda uygulanan yapısal MRG'de hipokampus, amigdala, bazal ganglionlar ve medial-lateral temporal loblarda belirgin olmak üzere kortikal yapılarda yaygın dejeneratif değişiklikler gözlemlenebilir [13]. Davranışsal tür" behavioral variant" Frontotemporal demans (bvFTD) olgularında yapısal MRG'de erken evrede anterior insulada ve anterior singulat korektste atrofi gözlemlenebilirken, daha ileri safhalarda frontal ve temporal loblar yaygın olarak etkilenebilir. Atrofi ayrıca parietal lobları ve serebellumu etkileyerek posteriora da yayılabilmektedir [15].

Yapısal MRG her ne kadar demans paternini belirlemede faydalı olsa da bazı vakalarda sınırlı olabilmektedir. Çünkü beyindeki dejeneratif değişiklikler, özellikle hastalığın erken döneminde tespit edilemeyecek kadar belirsiz olabilir. Metabolik görüntüleme yöntemleri, yapısal görüntülemede görülen atrofik değişikliklerden önce demans hastalığı seyrindeki patofizyolojik değişiklikleri tespit edebilmektedir [14, 15]. Radyoaktif izleyiciler, hibrit görüntüleme ve sayısal görüntü analizi yazılımlarındaki gelişmeler, beyin PET'nin güncel bir tanı aracı olarak yerini sağlamlaştırmıştır. 18F-FDG ile yapılan beyin PET görüntülemesi, nörodejeneratif değişiklikleri görüntüleme ve ayırıcı tanı açısından rutin bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir. 18F-FDG PET incelemesinin diğer biyobelirteçlere kıyasla en güçlü yönü, özellikle Hafif Bilişsel Bozukluk'tan (HBB) AH'ye dönüşen hasta gruplarında, hastalığın ilerlemesi ve prognozu hakkında yararlı bilgiler sağlama yeteneğidir [11, 14].

AH'nin erken dönemlerinde metabolizmanın azalması ilk başta tipik olarak posterior singulat girusta gözlenmekle birlikte, hastalığın ilerlemesi ile hipometabolizma prekuneusu, parietal ve posterior temporal lobları da kapsayabilir [14]. bvFTD olgularında ise 18F-FDG PET çekiminde frontal ve temporal lobların hipometabolizması gösterilebilir. Frontal lobda özellikle prefrontal, orbitofrontal ve anterior singulat korteks metabolik açıdan etkilenirken; temporal lobun daha sıklıkla anterior ve inferior bölgelerinde hipometabolizma görülmektedir [15].

Beyin 18F-FDG PET görüntüleri nükleer tıp uzmanları tarafından görsel olarak değerlendirilirken nörodejenerasyon ile ilişkili metabolizmanın azaldığı bölgeler tanımlanır ve beyindeki metabolik anormalliklerin topografik dağılımına

bakılarak ayırıcı klinik tanı elde edilmeye çalışılır. Tanısal doğruluğu arttırmak için ayrıca istatistiksel yöntemler (bölgesel kortikal göreceli Standardize edilmiş alım değeri oranı (rSUV) ve normal veritabanları kullanılarak hesaplanan z-skoru veya t-skoru) ile sayısal analiz de yapılabilmektedir.[16]

18F-FDG PET görüntülerinin sayısal analizleri tipik olarak 18F-FDG alımının nispeten azaldığı bölgelerin/voksellerin tanımlanmasına dayanır. Tek değişkenli analizler, bölgesel 18F-FDG PET ölçümlerinin büyüklüğünü hesaba katarken, bölgeler arasındaki ilişkiler genellikle dikkate alınmamaktadır. Çok değişkenli bağlantısallık analizleri, beyin farklı bölgeleri arasındaki bağlantıları belirleyerek ve görüntüleme verilerinin kovaryans yapısını kullanarak daha kapsamlı sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu nedenle çok değişkenli bağlantısallık analizleri, tek değişkenli analizlere göre daha fazla katkı sağlamaktadır [17, 18]. Çok değişkenli analizlere örnek olarak fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile farklı beyin bölgeleri arasında düşük frekanslı kan-oksijen seviyesine bağımlı (KOSB) sinyalde fonksiyonel bağlantısallık analizi yapılabilmektedir. Aynı zamanda beyin bölgeleri arasındaki anatomik bağlantıları tanımlamak için beyaz cevheri oluşturan liflerin ya da gri cevherin hacimsel görüntülenmesine dayanan yapısal bağlantısallık analizi de uygulanabilmektedir [19]. Beyinde bağlantısallığın değerlendirilmesinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak diğer işlevsel beyin incelemelerinden (elektroensefalografi (EEG), fMRG gibi) yararlanılmıştır [17, 20].

Metabolik bağlantısallık analizi 18F-FDG PET vasıtasıyla yapılan, farklı beyin bölgelerindeki metabolik ölçümler arasındaki ilişkiler kümesini en geniş

anlamı ile ifade eder. Metabolik bağlantısallık için kullanılan 18F-FDG PET görüntüleri, fMRG'den farklı olarak nöronal aktivitenin sabit durumunu gösterir ve doğası gereği nörovasküler değişikliklerden daha az etkilenmektedir [17, 21].

Metabolik bağlantısallık değerlendirilmesi için farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlardan birisi 'Graf Teorisi' yaklaşımından yararlanarak yapılan metabolik bağlantısallık analizidir. Graf teorisi, bağlantılar (kenarlar) ile birbirine bağlanmış bir dizi öğeden (düğümler) oluşan ağların özelliklerini incelemektedir [20]. İnsan beyinde de kortikal alanlar düğümleri, bu kortikal alanlar arasındaki bağlantılar da kenarları oluşturabilmektedir. Bu nedenle insan beyni, graf teorisi analizi için ideal bir metot olarak nitelendirilebilir.

AH, öncelikli olarak bellek kaybı ve bilişsel gerileme ile karakterize iken; FTD, davranışsal değişiklikler ve dil bozuklukları ile kendini gösteren heterojen bir nörodejeneratif hastalık grubudur. Her iki sürecin tedavi yaklaşımlarının farklı olması sebebi ile bu iki hastalığın ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, AH ile FTD tanılı hastaların ve kontrol grubunun yer aldığı bir beyin 18F-FDG PET görüntüsü örnekleminin analizinde Graf teorisi yaklaşımı ile metabolik bağlantısallığın araştırılmasının ayırıcı tanıya katkısını incelemek; bu yaklaşımı standart olarak uygulanan istatistiksel beyin analiz yöntemi (İstatistiksel Parametrik Haritalama (SPM)) ve gri cevher hacminin ölçümüne dayanan, bir diğer çok değişkenli analiz olan yapısal bağlantısallık analizi ile karşılaştırmak amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

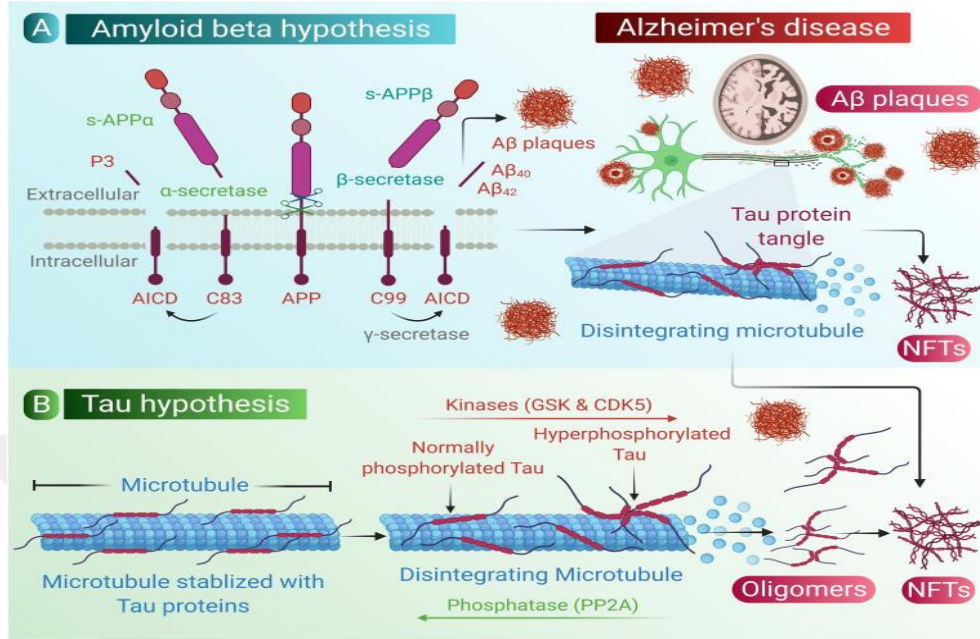
2.1.Demans ve Türleri

Nörodejeneratif hastalıklar, özellikle yaşlılarda olmak üzere dünya çapında yaygın olarak görülen ve prevalansı giderek artan bir mortalite ve morbidite nedenidir. Demans; genel olarak emosyonel sorunlar ve afazi ile hafıza, düşünme ve davranışta ilerleyici bozulmaları içeren bir sendromdur. Demans sendromunda beyinde iki ana patofizyolojik süreç saptanmış olup, bunlardan ilki nörodejenerasyona ve nöronal hücrelerin kitlesel ölümüne yol açan patolojik protein birikimleridir. İkincisi ise yaşlanmayla birlikte bilişsel ve motor aktivitenin azalmasına bağlı olarak beynin ilerleyici bir şekilde involüsyona uğramasıdır. Yaşlanan beyindeki enerji tüketiminde bozukluklar ve nöronların dejenerasyonu, yeni hafıza yollarının oluşumunu engellemektedir. Beynin işleyişine özgü işlevsel ve trofik etkileşim, yeni işlevsel ağların oluşumu üzerinde özellikle yıkıcı bir etkiye sahiptir. Demans spektrumunda yer alan hastalıklar, genellikle birbiriyle örtüşen özelliklere sahip olsalar da klinikleri ve altta yatan patofizyolojileri bakımından heterojen niteliktedir. AH, FTD, Lewy cisimcikli demans (LCD), vasküler demans (VD), Parkinson hastalığı (PH), kortikobazal dejenerasyon (KBD), progresif supranükleer palsi (PSP), multi sistem atrofisi (MSA) en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardır [2, 22].

2.1.1.Alzheimer hastalığı

AH; tipik olarak ilerleyici amnestik süreçlerle karakterize, konuşma, görsel-uzamsal algılama ve yürütücü işlev gibi bilişsel fonksiyonların da

etkilendiği en sık görülen demans türüdür. Günümüzde dünya çapında yaklaşık 50 milyon Alzheimer hastası mevcutken, bu sayının 2050 yılında 152 milyona ulaşması öngörülmektedir [23-25]. AH patogenezinde temel olarak A β içeren hücre dışı plaklar ve tau içeren hücre içi nörofibriler düğümler rol oynamaktadır [23-26]. Ek olarak eozinofilik Hirano cisimcikleri, granülovakuolar dejenerasyon ve serebral amiloid anjiyopati de mikroskopik incelemede gözlemlenebilmektedir [25]. A β plağı, sekretazlar (α , β ve γ) aracılığıyla enzimatik bölünmeyle amiloid öncü proteinden (APP) elde edilen A β peptitlerinden oluşur. A β ilişkili nörodejenerasyonda, A β plağının beyin farklı bölgelerinde birikimi mikrogliya aktivasyonuna neden olmaktadır. Mikrogliaların aktivasyonu sitokin salımını indüklenmekte ve enflamasyon aracılı nöronal hücre ölümü meydana getirmektedir. Tau proteinleri ise mikrotübüler nöronal proteinlerdir. Tau proteinini mikrotübüllerin stabilizasyonunda rol almakta olup, siklin-bağımlı kinaz-5 (CDK5) gibi kinazların fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Tau proteinini, kinazların hiperaktivasyonu sonucunda hiperfosforile olur ve mikrotübüllere karşı afinitesi düşer (Şekil 1). Hiperfosforile edilmiş tau, nörofibriler yumakları oluşturup sitosolde birikir ve hücrenin yapısını koruma işlevini yerine getiremeyip nörotoksik özellik kazanır [25-27].



Şekil 1. AH'nin patogenezinde yer alan A β ve hiperfosforile tau birikimleri [27].

AH, bilinen birçok risk faktörüyle ilişkili çok faktörlü bir klinik durumdur. En önemli risk faktörü yaştır ve risk düzeyi 65 yaşından başlayarak her beş yıllık dönemde yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Diğer risk faktörleri ise aile öyküsü, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, tip 2 diyabet, travma, sigara kullanımı, uyku bozuklukları ve yüksek homosistein düzeyidir. Yüksek öğrenim düzeyi, kadınlarda östrojen kullanımı, anti-enflamatuar ilaçlar, sağlıklı bir diyet sürdürmek ve düzenli aerobik egzersiz AH bakımından koruyucu faktörlere örnek olarak verilebilir [28].

AH klinik evrelere ayrılacak olursa; presemptomatik evrede hafıza kaybı gibi bilişsel fonksiyonlarda değişiklik veya bozulma yoktur. Kortikal yapılarda biyobelirteç düzeyinde ölçülebilir değişiklikler saptanmakla birlikte, A β plakları ve tau proteini birikimi bu evrede başlamaktadır. Erken evrede ise kişide hafıza

kaybı, yer ve zaman yönelim bozukluğu gibi bilişsel semptomlar hafif düzeyde görülmektedir. Her ne kadar semptomlar oluşsa da bireylerin günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneklerinin etkilenmesi muhtemel değildir. Orta evrede ise hastalığın serebral korteks bölgelerine yayıldığı ve kişileri tanımada zorluk, dürtü kontrolünün kaybı, konuşmada zorluk ile sonuçlanan ilerleyici bir hafıza kaybının eşlik etmesi beklenir. AH şiddetli evresinde ise bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde 7/24 bakıma ihtiyaç duyma olasılıkları yüksektir. AH'nin bireylerin fiziksel sağlıkları üzerindeki etkileri bu evrede özellikle belirgin hale gelir. Hareketle ilgili beyin bölgelerindeki hasar nedeniyle hastalar yutma ve idrara çıkma zorluklarıyla yatağa bağımlı hale gelmektedir. Bu komplikasyonların yol açabileceği ölüm riskiyle beraber belirgin olarak bilişsel ve işlevsel fonksiyonların etkilenmesi beklenmektedir [3, 24].

2.1.2. Frontotemporal demans

FTD, davranışsal ve dil bozukluklarıyla karakterize, frontal ve temporal lobları etkileyen, ortak özelliği atrofi olan dejeneratif bir hastalık grubunu ifade etmektedir. FTLD terimi, bu klinik sendromlara yol açan tüm nörodejeneratif hastalıkları kapsar ve frontotemporal ağ disfonksiyonuyla ilişkili proteinopatileri içermektedir. FTD, AH ve LCD'den sonra en yaygın üçüncü dejeneratif demans türüdür ve prevalansı 100.000 kişide yaklaşık 15'tir. FTD, aynı zamanda 65 yaşından daha genç olan bireylerde demansın ikinci en sık nedenidir [5, 29, 30].

FTD; bvFTD, semantik varyant primer progresif afazi (svPPA) ve akıcı olmayan varyant primer progresif afazi (nfvPPA) kapsayan şemsiye bir ifadedir. PSP ve KBD, genellikle örtüşen nöropatolojiye sahip FTD klinik sendromları

olarak ortaya çıkar. FTLD, FTD klinik sendromlarının altında yatan heterojen nöropatolojik tanı grubunu ifade etmektedir [6].

Tüm FTD vakalarının yaklaşık %60'ını bvFTD oluşturmaktadır [31]. bvFTD için davranışsal disinhibisyon varlığı, çevreye ilgisizlik, sempati kaybı, perseveratif veya stereotipik davranış, diyet değişiklikleri görülebilirken davranışsal değişikliğin daha erken dönemde olması beklenmektedir. Primer progresif afazi sendromu, svPPA ve nvPPA'yı içermekte olup hastalığın başlangıç evrelerinde yavaş konuşma, kurulan cümle uzunluğunda azalma gibi belirgin afazik değişiklikler dikkati çekmektedir. KBD'de, genellikle hareket bozuklukları (örn. distoni, miyoklonus) ve rijidite, apraksi, yabancı uzuv fenomeni, dil bozuklukları gibi kortikal disfonksiyonla uyumlu değişiklikler mevcuttur. PSP sendromu olan hastalar ise genellikle geriye doğru düşme, yukarı-aşağıya bakma zorluğu gibi semptomlarla başvurur. Apati ve sinirlilik gibi davranış değişiklikleri yaygın olup, bazı hastalarda akıcı olmayan bir dil işlevinde bozukluk görülür [5, 30, 32].

FTD açısından en belirgin risk faktörü aile öyküsünün pozitif olmasıdır. Aile öyküsü hastaların %30-50'sinde mevcut olup, aile öyküsü olanların %40'ı otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır [31].

2.1.3. Lewy cisimcikli demans

Sinükleinopatiler, nöronal hücrelerde α -sinüklein proteininin agrege formlarının birikmesiyle karakterize bir grup nörodejeneratif hastalıktır. AH'den sonra tüm yaş gruplarında demansın en sık ikinci sebebidir. Lewy cisimcikli hastalıklar en sık görülen sinükleinopatiler olup; PH, LCD ve PH demansı gibi

klirik durumları içermektedir. Yapılan klinik tabanlı araştırmalarda LCD, tüm demans hastalarının %4-8'ini oluşturmaktadır [33].

LCD hastalarında dikkat, yönetici ve görsel-algısal işlevler bellek fonksiyonu ile karşılaştırıldığında orantısız bir şekilde etkilenmekte olup, hastalarda temel tanı semptomu olarak bilişsel işlev değişiklikleri dikkati çekmektedir. LCD kliniğinde aynı zamanda görsel halüsinasyonlar, motor sisteme ait semptomlar, ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal disfonksiyon ve uyku bozuklukları gözlemlenebilmektedir [34].

2.1.4. Vasküler demans

VD, vasküler beyin hasarından kaynaklanan bilişsel bozukluğu tanımlamaktadır. Vasküler beyin hasarı; en yaygın olarak iskemi, enfarktüs ve hemorajiden kaynaklanmakta olup, vasküler beyin hasarı nedeniyle bilişsel ağların bozulması kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır. VD'nin en iyi tedavisi, vasküler risk faktörlerinin tespit edilip bu faktörlerin önlenmesiyle yapılmaktadır [35].

2.2. Demans Tedavisi

Demans tedavisinin temel amacı bilişsel fonksiyonlarda gerilemeyi geciktirmek olup, nöronal hücre kaybı nedeniyle günümüzde mevcut bir küratif tedavi yoktur. Bu nedenle semptomatik yaklaşım, tedavinin ana unsuru olmaya devam etmektedir. AH ile ilişkili demans tedavisinde hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte donepezil, rivastigmin, galantamin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinin içinde bulunduğu N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri iki ana ilaç grubu olarak onaylanmıştır. VD, PH demansı, Down

sendromu demansı, LCD ve FTD gibi diğer demans tiplerinde de bu farmakolojik seçenekler kullanılabilir [36, 37].

Demans tedavisi alanındaki son gelişmeler, A β plaklar gibi hastalığın altında yatan nöropatolojik değişikliklere odaklanmanın değerini vurgulamaktadır [36]. Seçici olarak A β plaklarını etkileyen monoklonal antikorlara Aducanumab, Lecanemab ve Donanemab örnek olarak verilebilir [38, 39]. FDA tarafından bu ilaçların onaylanması, AH tanılı bireyler ve aileleri için ciddi bir öneme sahiptir. Bu nedenle, monoklonal antikorlardan fayda görmesi daha olası olan uygun bireyleri belirlemek çok önemli hale gelmektedir. İlacın optimal etkinliğini belirlemek ve uzun süreli aylık infüzyona uygun hastalar belirlemek için titiz bir seçim süreci gerekmektedir. İlaça başlamadan önce, A β plakların yoğunluğunu belirlemek için yeni bir MRG ve PET taraması yapılması önem arz etmektedir [36, 38].

AH gibi demans sendromlarının erken teşhisi ile hastaların yaşam tarzı değişiklikleri ve semptomatik tedavi sağlanması konusunda daha erken bilinçlenmesi sağlanmaktadır. Ayrıca erken tanı ile sağlık sistemi maliyetlerinin azaltılması da mümkün olmaktadır. Alzheimer Derneği tarafından yapılan bir çalışmada, AH'nin daha erken evrelerde teşhis edilmesiyle yaklaşık 7 trilyon dolar tasarruf sağlanabileceği ortaya koyulmuştur. Maliyet azalmasının sebebi, kontrol altına alınan HBB hastalarının tıbbi bakım maliyetlerinin, kontrol altında olmayan HBB ve demans hastalarına göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır [37]. Henüz Faz 2-3 çalışmasında olan, AH'nin nöropatolojisine yönelik selektif özellikte diğer farmasötiklerin varlığı göz önüne alındığında demansın erken tanısı hastalığın seyri açısından hayati önem taşıyacaktır [37, 39].

AH'de tüm vakaların yaklaşık %85'i amnestik bozuklukla ilerlemesine rağmen diğer kısmı oluşturan hasta profilinde hastalık amnestik olmayan bilişsel bozuklukla ortaya çıkmaktadır. Bu ve benzeri klinik sunumlarda farklılık oluşmasından dolayı logopenik varyant AH, posterior kortikal atrofi (PKA), kortikobazal sendrom ve frontal varyant AH gibi demans sendromunu oluşturan paternler arasında net ayırıcı tanı yapılması zorlaşmaktadır. Aynı zamanda AH patolojisi, özellikle 65 yaş üstü bireylerde sıklıkla diğer nörodejeneratif ve vasküler hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, uygun destek sağlanması ve kişiselleştirilmiş tedavi planları için zamanında ayırıcı tanı kritik öneme sahip olmaktadır. Çeşitli ligandlarla yapılan PET görüntülemesi, AH'nin tipik ve atipik varyantlarının altta yatan patolojisini belirlenmesine ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ayırıcı tanısında fayda sağlayabilir [39].

2.3 Demans Tanısı

Demans tanısı için çeşitli metotlar mevcut olup bunlar genel hatlarıyla; klinik öykü, nörolojik muayene, bilişsel testler, laboratuvar ve genetik testler, BOS testi ve nörogörüntüleme yöntemlerinden oluşmaktadır [5].

Montreal Bilişsel Değerlendirmesi (MoCA), Mini Mental Skoru (MMSE), Genel Pratisyen Biliş Değerlendirmesi (GPCOG), Blessed Demans Bilgi-Hafıza-Konsantrasyon ölçeği (BDS-IMC), Saint Louis Üniversitesi Ruhsal Durum Testi (SLUMS) ve Mini-Cog Testi muayene sırasında yapılan kısa süreli testlere örnek olarak verilebilir [40]. Bu testler arasından MoCA değerlendirme bilişsel değişiklikleri saptamada iyi bir başlangıç seçimidir [41]. Uygulanması yaklaşık 8-12 dakika arası sürmekte olup, hafif derecedeki bozuklukları saptamada dahi yeterli düzeyde hassasiyete sahiptir (Şekil 2) [8, 40].

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN			
				Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		___/5			
ADLANDIRMA									
						___/3			
BELLEK		BURUN		KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok	
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun.		1.deneme							
		2.deneme							
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı:		[] 2 1 8 5 4				___/2	
		Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı:		[] 7 4 2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.						___/3	
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]				___/2	
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[]		N ≥ 11 kelime				___/1	
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel						___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
SEÇMELİ		Kategori ipucu		[]	[]	[]	[]	[]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
		Çoklu seçmeli ipucu		[]	[]	[]	[]	[]	
YÖNELİM		[] Gün	[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir	___/6	
TOPLAM							___/30		

Şekil 2. MoCA testine ait ölçek [41].

Apolipoprotein E(APOE)2 ve APOE4 sırasıyla geç başlangıçlı AH için en güçlü koruyucu ve risk artırıcı genetik varyantlardır [9, 42]. Hiperkolesterolemi ve kalp hastalığı risklerinin artmasıyla ilişkilendirilen APOE4 aleli, PH demansı, LCD, VD ve erkeklerde FTD ile de ilişkilidir. APOE4 için homozigot olan bireyler, heterozigot olanlara göre demans açısından daha büyük risk altındadır [9]. İnsan beyin dokusu üzerinde yapılan post-mortem çalışmalar, APOE4 taşıyan bireylerde Aβ plak birikiminin arttığını ve amiloid patolojisinin daha erken başladığını göstermiştir[43]. AH olan çoğu kişide APOE2 veya APOE4 alelleri

bulunmadığından ve daha da önemlisi şu anda tedavi yaklaşımı test sonuçlarına göre değişmeyeceğinden ötürü APOE alellerinin değerlendirilmesi şimdilik önerilmemektedir. Bu genetik test, genel olarak birinci derece akrabalarında genç yaş başlangıçlı demans öyküsü olan hastalar için anlamlı olabilir [8].

Aβ plaklarının birikimi ile karakterize AH'de MRG önemli bir yer tutmaktadır. AH tanılı hastaların yapısal MRG'lerinde hipokampus, amigdala, bazal ganglia ve bazal ön beyin yapıları dahil olmak üzere yaygın nörodejenerasyon bulguları mevcut olup, özellikle medial ve lateral temporal loblarda değişiklikler dikkati çekmektedir. Aynı zamanda AH'de yapılan fMRG çalışmalarında, dinlenme durumunda aktif olan ve bilişsel aktivite sırasında devre dışı kalan varsayılan mod ağının (VMA) içeriğinde ve dorsal dikkat ağı gibi diğer beyin ağlarında da anormallikler görülmüştür [13].

FTD tanısı için anatomik MRG mevcut tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Frontal ve/veya insular ve/veya anterior temporal atrofi bvFTD olası tanısı için zorunlu bir kriterdir. Baskın olarak anterior temporal lob atrofisi klinik tanıya ek olarak svPPA tanısını desteklemekle birlikte belirgin sol posterior fronto-insular atrofisinin görülmesi ise nfvPPA tanısı için destekleyici bir bulgudur [44]. Günümüzde FTD için hastalığın seyrini değiştiren bir tedavi modalitesi bulunmamakta olup, AH'de yaygın olarak kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri FTD'li hastalarda semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Bu nedenle, AH'nin ve FTD'nin MRG bulgularından yararlanılarak ayırt edilmesi önem kazanmaktadır. Yapılan bir araştırmada AH ve FTD nedeniyle takipli hastaların beyin atrofi desenleri karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda bilateral

frontal, bilateral insular ve sol kaudat nukleusta FTD açısından daha belirgin; bilateral parietal, sağ oksipital loblarda ve hipokampüste ise AH bakımından daha belirgin atrofinin görüldüğü saptanmıştır [45].

2.3.1. Demans tanısında güncel klinik kılavuzlar ve bu kılavuzlarda PET görüntülemesinin yeri

AH tanı ve evreleme kriterleri (A/T/N kategorisi), hastalık patolojisini hedefleyen tedavilerin yeni olarak ruhsat alması ve doğru teşhis olanağı sağlayan kan bazlı biyobelirteçlerin geliştirilmesi sonucunda Alzheimer Derneği çalışma grubu tarafından 2024 yılında güncellenmiştir (Şekil 3). 2018'deki kılavuzda A/T/N kategorisinde yer alan görüntüleme ve sıvı biyobelirteçlerinin birbirleriyle eşdeğer olduğu varsayılmışken yeni güncellenen kriterlerde eşdeğerlik kavramı kaldırılmıştır [11]. Görüntüleme biyobelirteçleri topografik bilgileri toplamakta, nöropatolojik yapılarla eşleşmekte ve amiloid-tau PET ile çözünmeyen agregatları yansıtmaktadır. Sıvı biyobelirteçleri ise belirli bir süre zarfında bu analitlerin üretim/klirens oranlarının net halini göstermektedir [11, 46].

Intended use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	—
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	—
T ₂ : (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NFL	NFL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	GFAP	—
Identification of copathology			
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NFL	NFL	Anatomic MRI, FDG PET
V vascular brain injury	—	—	Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA	—	—

Şekil 3. AH'de biyobelirteçlerin kullanım amacına göre sınıflandırılması [11].

A/T/N sistemine göre, her birey A β (BOS A β veya amiloid PET: “A”), hiperfosforile tau (BOS p-tau veya tau PET: “T”), nörodejenerasyon (MRG'de atrofi, 18F-FDG PET veya BOS t-tau: “N”) varlığı açısından incelenir ve bu değerlendirme ile 8 adet A/T/N kombinasyonundan birisi belirlenir [46, 47]. Aynı zamanda A β ve hiperfosforile tau kategorilerinden Çekirdek 1 ve 2 biyobelirteçleri de oluşturulmuştur (Şekil 4). AH tanısı, belirli Çekirdek 1 biyobelirteçlerindeki anormalliklerle konulabilir. Çekirdek 1 biyobelirteçleri, semptomları olmayan kişilerde AH'nin erken tespiti ve semptomları olan bir kişide AH'nin altta yatan bir patoloji olduğunun doğrulanması için tanı amaçlı kullanılabilir. Çekirdek 2 biyobelirteçleri ise hastalığın başlangıçtaki varlığını net olarak tespit etmemesine rağmen A β patolojisiyle yüksek oranda ilişkili olup, AH tanısını doğrulamak için yeterli olabilmektedir [11].

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (A β proteinopathy)	A β 42	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET

Şekil 4. AH tanısında kullanılan çekirdek 1 ve 2 biyobelirteçler [11].

AH'de 18F-FDG PET bulguları, 1990'lu yıllardan beri net olarak bilinmektedir. Tipik olarak parietal ve temporal kortikal alanlarda, posterior singulat kortekste, prekuneusta ve daha ileri düzey vakalarda (ya da frontal varyantta) frontal lobda metabolik aktivite tutulumunun bilateral olarak azaldığı

gözlenir. Bu bulgular arasına, her iki sensörimotor kortekste ve bazal gangliada metabolik aktivitenin korunmuş olması da eklenebilir [48, 49]. Posterior singulat kortekste gözlenen hipometabolizma AH'nin erken bir işareti olarak tanımlanabilir [48]. 18F-FDG PET, MRG'ye kıyasla, HBB veya ileri dönemde AH gelişecek bireylerde nörodejenerasyonu daha önce gösterebildiği için erken tanı için özellikle faydalı konuma gelmektedir. 18F-FDG PET görüntülemenin ayrıca daha önceden amiloid PET uygulanan HBB hastalarında da klinik sonucu tayin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir [50].

Hem amiloid hem de tau'nun anormal birikimi PET görüntüleme kullanılarak in vivo olarak ölçülebilir. Amiloid bileşiği ile yapılan PET görüntülemesi Çekirdek 1 biyobelirteci sınıfına dahildir [11, 46, 47, 51]. 2004 yılında Klunk ve arkadaşları, 11C-işaretili Pittsburgh bileşiği B (11C-PiB)'yi kullanarak AH'de A β plaklarını görüntülemeye yönelik ilk başarılı girişimi gerçekleştirmiştir. Ancak 11C-PiB'in önemli bir sınırlaması da 11C radyoizotopunun 20 dakikalık yarı ömrü nedeni ile bu izleyicinin kullanımının sadece kendi siklotronuna sahip PET merkezlerinde yapılabilmesidir. 11C-PiB'nin ortaya çıkışından sonra daha yaygın uygulamalar için 18F ile işaretlenmiş birkaç radyoizleyici geliştirilmiştir. 18F-florbetapir, 18F-florbetaben ve 18F-flutemetamol bunlardan bazılarıdır [51, 52]. Tüm amiloid PET taramalarının yorumlanması pozitif veya negatif olarak yapılır. Pozitif sonuçlar, orta veya yüksek seviyelerde serebral amiloid plak birikimini gösterir ve bu da AH'nin klinik tanısını destekleyici niteliktedir. Negatif bir sonuç ise, serebral amiloid plak

birikiminin yokluğunu veya düşük seviyesini gösterip AH'nin klinik tanısını desteklemez [52].

2010'lu yıllardan itibaren beyindeki patolojik tau agregatlarını hedef alan potansiyel PET radyofarmasötikleri araştırılmıştır. İdeal olarak, bu tür moleküller avantajlı farmakokinetik özellikler göstermeli, patolojik tau agregatlarına yüksek afinitesi olmalı, fizyolojik tau-A β , α -sinüklein, TDP-43 ve monoamin oksidaz (MAO) gibi diğer proteinlere bağlanmamalıdır. Bu amaçla çeşitli birinci ve ikinci nesil tau radyoizleyicileri geliştirilmiştir [53]. Bunlardan ilki olan 18F-flortaucipir, Mayıs 2020'de FDA tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır. 2020'den bu yana tau PET araştırmalarındaki önemli gelişmelerden biri, temporal lob mezial kesiminde izlenen erken patolojik değişikliklerin gözlenmesi üzerinedir. Bu dönemde tau PET ile yapılan iki çalışmada, asemptomatik bireylerde tau patolojisinden en erken etkilenen beyin bölgesi olarak perirhinal korteks (Brodmann alanı 35) gösterilmiştir [54].

Klinik ve radyolojik bulguları FTLD ön tanısı ile uyumlu olan bireylerde, 2024 yılında yapılan toplumlararası bir panelde öncelikle 18F-FDG PET uygulaması yapılmasına dair görüş birliği mevcuttur. Buna göre FTLD tanısını doğrulamak için 18F-FDG PET incelemesinde tipik bir hipometabolik tutulum paterni görülmelidir. Normal bir tarama sonucu klinisyeni FTLD tanısından uzaklaştırırken, atipik bir hipometabolik patern gözleendiğinde ise BOS biyobelirteçleri (amiloidoz/taupati) ile ikinci basamak bir değerlendirme tercih edilmelidir [55].

bvFTD hastalarında gözlenen frontotemporal hipometabolizma, bu bölgelerde yapısal MRG ile gösterilen atrofiye kıyasla daha erken gösterilebilmektedir [56]. Frontal lob hipometabolizması özellikle medial, dorsolateral, ventrolateral prefrontal, orbitofrontal alanlarda ve anterior singulat kortekste dikkat çekmektedir. Temporal lob hipometabolizmasında ise temporal lobun mezial ve anterior-inferior kesimleri tipik olarak etkilenmektedir [50, 51, 56, 57]. Temporal alanda izlenen hipometabolizma posterior fusiform girusa dek uzanabilir [56]. nvPPA vakalarında asimetric (sol>sağ) olarak frontal lobda, temporal lob anterior kesiminde ve anguler girusta hipometabolik tutulum mevcuttur. svPPA tanılı hastalarda gözlenen hipometabolik alan ise solda daha belirgin olmak üzere temporal lob anterioru ile sınırlı kalmaktadır [49, 58].

2.4. Nörodejeneratif Hastalarda 18F-FDG PET Görüntüleme Bileşenleri ve Protokolü

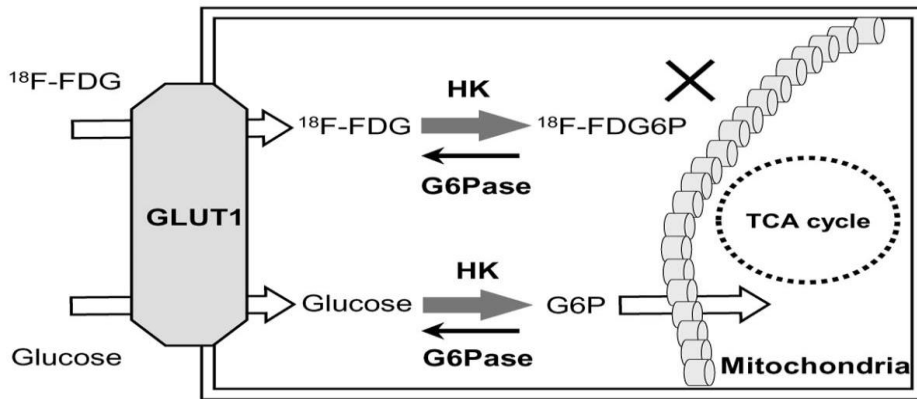
2.4.1. Beyin hücrelerinde 18F-FDG metabolizması

PET, pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal olayların görsel ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar. Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği 18F ile işaretli glukoz analogu olan 18F-FDG'dir. 18F siklotronda üretilen, pozitron yayılımı gösteren ve kısa yarı ömre (109,7 dk) sahip bir radyonüklittir [56, 57].

Beynin işlevini tam yerine getirmesi için gerekli olan adenosin trifosfatın yaklaşık %95'i glukoz metabolizması tarafından sağlanır. Beyinde oluşacak

nörodejeneratif süreçler nöronal ve sinaptik değişikliklere yol açarak glikoz metabolizmasında değişikliklere yol açar. ^{18}F -FDG, bölgesel serebral glikoz tüketimini görüntülemek için PET ile kullanılır. ^{18}F -FDG, kolaylaştırılmış taşıma ve heksokinaz aracılı fosforilasyonla beyin dokusunda birikir. ^{18}F -FDG'nin alımı ayrıca nöronal fonksiyonla etkileşim içinde olan astrositlerin glikoz tüketimine ve kan-beyin bariyeri boyunca glikoz taşıyıcı protein tip 1 (GLUT-1)'in aracılık ettiği taşınmaya bağlıdır [57].

Glikoz taşıyıcıları yoluyla ^{18}F -FDG ve glikoz hücre içine alınarak, heksokinaz yoluyla fosforile olurlar. Heksokinaz aktivasyonu sonucunda ise ^{18}F -FDG-6-fosfat oluşmaktadır. Glikoz-6-fosfatın aksine ^{18}F -FDG-6-fosfat, glikoz-6-fosfat izomerazın bir substratı değildir ve glikoliz yolağında daha fazla metabolizmaya uğramadan hücre içinde birikime uğramaktadır (Şekil 5) [59, 60]. Birikim halindeyken ^{18}F -FDG-6-fosfat, elektronla çarpışan bir pozitron yayar. Bu reaksiyon sonucunda 511 Kev'lik birbirine zıt yönde iki adet foton (gama radyasyonu) oluşmaktadır. Bu durum anihilasyon reaksiyonu olarak isimlendirilmektedir. [61].

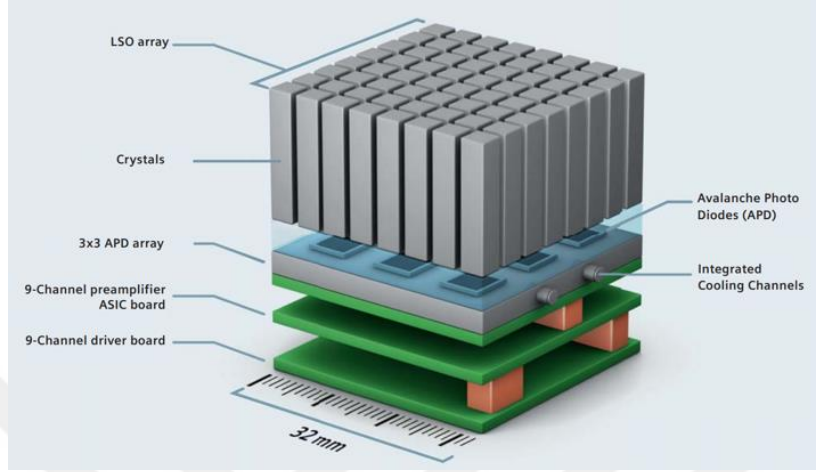


Şekil 5. ^{18}F -FDG'nin hücre içine geçişi ve metabolizması [60].

2.4.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

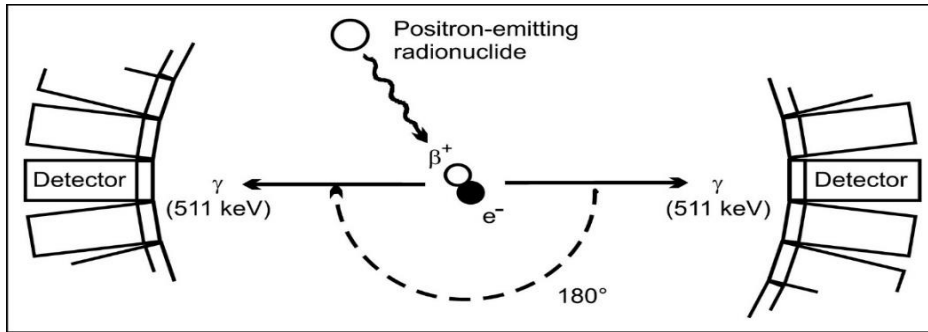
PET tarayıcıları günümüzde tam halka şeklindedir. Bu tarayıcılar genellikle 70 cm çapındaki tünel ile tünelin etrafında yer alan detektörler ve elektronik ünitelerden oluşur. Kişi yatak üzerinde yer alarak tünelin ortasına yerleştirilip, baş seviyesinden ya da ayak ucundan itibaren PET uygulaması yapılabilmektedir. Detektör halkalarının genişliğine bir “yatak pozisyonu” adı verilir. Modern PET deteksiyon üniteleri genel olarak yaklaşık 15-20 cm’lik bir alanı tek seferde görüntüleyebilir. Bu görüş alanı, beyin ve kalp gibi organların tek bir kerede görüntülenmesini sağlamakla birlikte, daha uzun vücut bölümleri birden fazla yatak pozisyonunda görüntülenir [62].

PET tarayıcılarda çok sayıda detektör vardır. Detektör sayısı arttıkça koincidans deteksiyonunun verimi de artmaktadır. Hastadan çıkarak detektörlere çarpan fotonlar sintilasyona dönüşür. PET detektör materyali olarak en yaygın Lutesyum Oksiortosilikat (LSO) ve Lutesyum-Yitrium Silikat Oksit (LYSO) kullanılmaktadır (Şekil 6). Detektör bloklarındaki sintilasyon kristallerini birbirinden ayırmak için kurşun plakaların kullanıldığı PET sistemleri 2D olarak adlandırılır. Bunun yerine günümüzde detektörler arasında kurşun plakaların kullanılmadığı 3D PET dedektörleri kullanılmaktadır. 3D görüntülemeye sayım verimi 2D’ye göre 8-10 kat daha fazladır [62, 63].



Şekil 6. LSO kristali içeren PET dedektör modülü [63].

PET, ^{18}F gibi pozitron yayan bir radyonüklid tarafından bir anhilasyon reaksiyonu yoluyla dolaylı olarak yayılan gama ışını çiftlerini tespit eder. PET görüntülemeye, fotonları tespit etmek için objenin karşı tarafındaki iki dedektör kullanılır. Anhilasyon fotonlarının birbiri ile 180° zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat, eş cevap eğrisi (LOR) olarak adlandırılmaktadır. Birbirine zıt doğrultularda yayılan iki anhilasyon fotonunu eş zamanlı olarak detekte eden süreç, anihilasyon koinsidans deteksiyon sistemi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 7) [64, 65].



Şekil 7. Anihilasyon olayı [65].

Gelişmiş uzamsal çözünürlük, istatistiksel kalite ve kantitatif doğruluk açısından PET'in SPECT'e göre avantajları, PET'in bir kolimatör gerektirmemesi ve bu nedenle SPECT görüntü oluşturma sürecindeki en zayıf halkayı ortadan kaldırması gerçeğine bağlanabilir. PET sistemleri, fiziksel kolimasyon yerine elektronik kolimasyon olarak düşünülebilecek bir algılama biçimi kullanır. Bir pozitron kaynağı uygun dedektörlerle çevriliyse bireysel bir pozitron bozunmasından gelen arka arkaya fotonların ikisi de potansiyel olarak tespit edilebilir. Bu algılama modu, tesadüf algılama olarak adlandırılır ve karşılık gelen gama foton çiftlerinin diğer çok sayıda ilgisi olmayan foton algılama olaylarından ayırt edilmesine izin vermektedir. Pozitron bozunmasından kaynaklanan her iki foton da neredeyse tam olarak 180° aralıkla yayıldığından foton emisyonlarının kaynağının lokalize edilmesine yardımcı olmak için tesadüf algılama kullanılabilir [66].

2.4.3. Nörodejeneratif hastalarda çekim öncesi hasta hazırlığı

Nörodejeneratif hastalık ön tanısı ile PET çekimine gelen bir birey öncelikle 4-6 saat arası aç kalmalı ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeden kaçınmalıdır. İnsülin 18F-FDG'nin kas yapılarına yönlenmesine ve beyindeki tutulumun azalmasına neden olur. İnsülin kullanımı mevcut olan hastalarda, kullanılan insülinin etki süresi kısa olanlarda 2 saat; uzun olanlarda ise 8-12 saat 18F-FDG enjeksiyonu yapılmamalıdır. Kan şekeri yüksek olan (>160 mg/dL) hastalarda da 18F-FDG uygulaması yapılmamalıdır. PET uygulaması başlamadan önce hastalar mesanelerini boşaltmalıdır. Hastalar 18F-FDG alım fazı sırasında sessiz, loş ışıklı bir odada bulunmalıdır. Konuşmamaları, okumamaları veya

herhangi bir işle aktif olmamaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Hastanın görüntülemesi enjeksiyon sonrası 30-60 dakika aralığında başlanmalıdır. [57, 67]

PET/MR (Pozitron Emisyon Tomografisi/ Manyetik Rezonans) kamerasında görüntülenecek olan hastalarda kalp pili, nörostimülatör, koklear implant, Manyetik Rezonans (MR) uyumlu olmayan metal implant gibi uyumsuz materyallerin varlığında çekim kontraendikedir. Gebelik ve klostrofobi varlığı da diğer kontraendikasyonları oluşturmaktadır [57].

2.4.4. Nörodejeneratif hastalarda görüntüleme protokolü

Hastanın çekim başlangıcında başının doğru bir şekilde konumlandırılması, özellikle sınırlı görüş alanına sahip kameralar için kritik öneme sahiptir. Orbitomeatal hat genel olarak standart konumlandırma için kullanılır. Hareket artefaktlarını önlemek için, hastanın başını herhangi bir şekilde hareket ettirmemesi gerekmektedir. Günümüzde görüntüleme yöntemi olarak, liste modunda ve 3B görüntü alan PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi) ve PET/MR sistemleri tercih edilmektedir. Ayrıca güncel PET/BT ve PET/MR cihazları; aksiyal görüş alanının genişlemesi, silikon fotoçoğaltıcılar, uçuş süresi dedeksiyonu (TOF) veya yapay zeka gibi teknolojilerin kullanımları nedeniyle artmış duyarlılık gösterir. Bu özellikler, enjekte edilen radyoaktivitenin veya görüntü kayıt süresinin azaltılması gereken durumlarda faydalı olabilir [68].

PET/MR cihazı için atenüasyon düzeltmelerinin, sistemin mevcut yöntemlerine bağlı olarak özel bir MRG dizisi kullanılarak yapılması gerekir. Bu düzeltme 18F-FDG PET beyin görüntülemesi açısından zorunlu nitelikte olup,

günümüzde BT-MR tabanlı atenüasyon düzeltmesi veya matematiksel olarak tahmin edilen atenüasyon haritaları kullanılarak gerçekleştirilir. Günümüzde PET/MR hibrit sistemlerinin çoğunda MRG ile atenüasyon düzeltme şablonları yalnızca ticari olarak mevcuttur [68]. Atenüasyon düzeltmesi için kullanılan ticari tekniklerin çoğu atlas tabanlı yöntemleri kullanmaktadır. Atlas tabanlı yöntem, atenüasyon haritalarını elde etmek için bir MR veri seti atlası ile eşleştirmek için genellikle bir desen tanımayı kullanır. Alternatif olarak anatomik T1 ağırlıklı MR görüntüsüne kıyasla yaklaşık 100 kat daha kısa sürede elde edilen ultra kısa süreli yankı (UTE) dizisi, atenüasyon düzeltmesi için kullanılmaktadır [69].

Statik görüntü edinme prosedürü uygulandığında, çekim enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde başlamamalıdır. Genellikle nörodejeneratif hastalar için enjeksiyondan 30-40 dakika sonra yapılacak standartlaştırılmış görüntüleme protokolü, farklı hastaların takip taramaları arasında karşılaştırılabilirliği arttırmak için önerilmektedir. Genel olarak çekim yaklaşık 10-15 dakika içinde elde edilir. Ancak uygulanan 18F-FDG aktivitesine bağlı olarak bu süre daha da kısa olabilir [68].

2.5. Beyin F18-FDG PET Görüntülemeye Sayısal Analiz Kullanımı

Beyin PET görüntülemesi nörodejeneratif hastalıkların erken ve ayırıcı tanısı için rutin klinik değerlendirmelerde yer alan ve klinik yönergelerde tanı kriterleri arasında olan bir incelemedir. Beyin 18F-FDG görüntüleri nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirilirken, metabolik farklılıklar görsel olarak tespit edilmeye çalışılır [16, 49]. Bununla birlikte, günümüzde PET görüntülerinin sayısal ve istatistiksel analizleri nörodejeneratif hastalıkların araştırmalarında

yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu analizler, uzmanın değerlendirmesine katkıda bulunup, tanısal doğruluğunu arttırmaktadır [70].

Yarı kantifikasyon ve voksel analizi araçları, görsel okumayı desteklemeyi ve metabolik değişim bölgelerinin anatomik lokalizasyonunu belirlemeyi amaçlayan istatistiksel haritalar (parametrik veya Z-puanı haritaları) sağlamaktadır. Yazılımın oluşturduğu çıktıların ve parametrik haritaların, başlangıçta görsel olarak da metabolik bakımdan değerlendirilen bölgelere dayanarak okuyucu tarafından korelatif bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekir. Beyin 18F-FDG PET'in, ilgi alanı (ROI) tabanlı veya voksel bazında istatistiksel değerlendirmeye dayanan semikantifikasyonu, tek bir hastanın PET görüntüsünün benzer yaştaki sağlıklı deneklerden elde edilen PET görüntülerinden oluşan bir normal veritabanı ile karşılaştırılacak biçimde yapılır [57, 71]. Ticari yazılımlarda kendilerine ait sağlıklı kontrol veritabanı mevcut olmakla birlikte bazı durumlarda kontrol grubu hakkında yalnızca sınırlı ayrıntılar mevcuttur. Son yıllarda araştırma projeleri sonucunda oluşturulan büyük katılımlı kontrol grubu veri tabanları kamuya açık olarak paylaşılmaktadır [57].

Beyin PET görüntülerinin mevcut sayısal analizleri genel olarak, ROI tabanlı ve voksel bazlı yaklaşım olarak ikiye ayrılır. ROI tabanlı kantifikasyonda, ROI'ler önce elle çizilerek veya şablon tabanlı yaklaşımlarla hazır ROI'ler kullanılarak segmentlere ayrılır. Ardından, belirli beyin bölgelerin metabolik özellikleri tanı veya sınıflandırma için sayısal olarak analiz edilir. ROI tabanlı kantifikasyonda daha basit ve daha spesifik analiz yapmanın avantajlarından yararlanılır. Ayrıca ROI tabanlı kantifikasyonda, atrofi ve anatomik anormallikleri

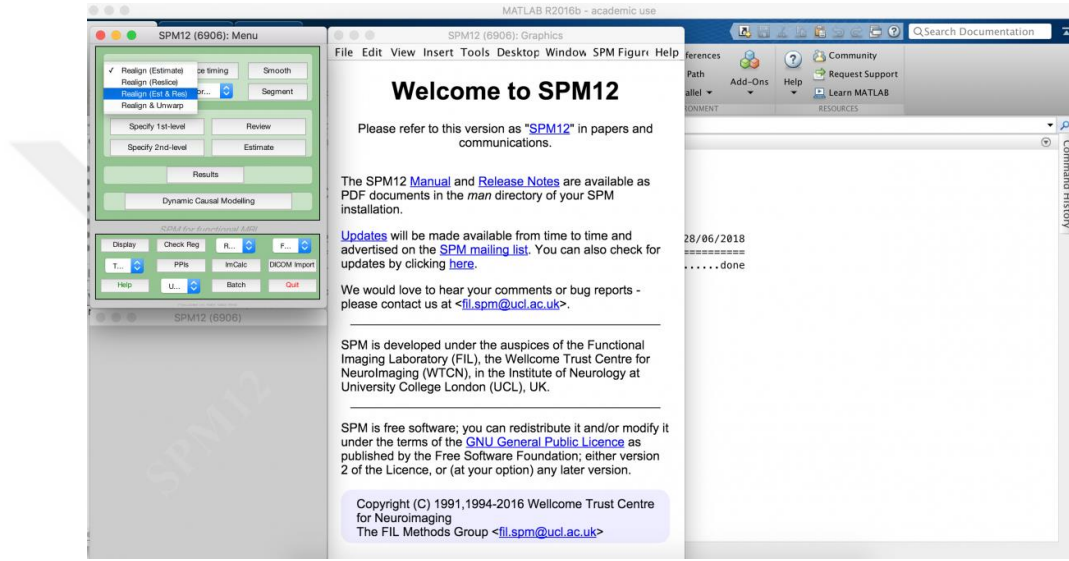
olan beyin yapıları için önemli olan kısmi hacim düzeltmesi uygulanabilmektedir [71]. Voksel bazlı inceleme ise tüm beyin tutulumlarının analiz edildiği bir yöntemdir. Günümüzde voksel bazlı değerlendirme; demans ayırıcı tanısında, hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde, PH tanısında, epileptojenik odak lokalizasyonunda yaygın olarak uygulanmaktadır. SPM voksel bazlı analizler için yaygın olarak kullanılan bir yazılımdır [71, 72].

2.5.1. İstatiksel parametrik haritalama (SPM)

SPM, işlevsel ve metabolik nörogörüntüleme deneyleri sırasında kaydedilen beyin aktivitesindeki farklılıkları incelemek için kullanılan istatistiksel bir tekniktir. Nörogörüntüleme verilerinde bölgesel olarak etkileri ve değişimleri belirlemek için kullanılmakta olup anatomik, metabolik ve işlevsel değişiklikleri karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır. SPM, işlevsel olarak özelleşmiş beyin bölgelerini tanımlamak için kullanılır. Özellikle bölgeler deneysel bilişsel veya duyu-motor değişikliklerine seçici olarak yanıt vermektedir. SPM bu yanıtları, başka yerlerdeki değişikliklerden bağımsız olarak, meydana geldiği bölgede tespit edilmesi için kullanır. SPM, her bir vokselde spesifik değişiklikleri saptamak için standart çıkarımsal istatistikler kullanan voksel tabanlı bir yaklaşımdır. Önceden belirlenmiş ilgi alanlarına dayanan alternatif yaklaşımın aksine, beynin her bölümünü verilerin sağladığı yüksek çözünürlükte incelemektedir. SPM günümüzde genel olarak ROI yaklaşımlarının yerini almaktadır [73, 74].

SPM analizi, MATLAB programı uzantılı bir uygulamadır (Şekil 8). fMRG ve PET gibi çeşitli nörogörüntüleme tekniklerinden elde edilen verileri

işleyebilir. Yazılım, verileri önceden işlemek, istatistiksel modelleri tahmin etmek ve sonuçları görselleştirmek için araçlar sağlar. SPM, sinirbilimciler ve klinisyenler tarafından beyin fonksiyonu ve bozuklukları hakkındaki anlayışlarını geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [75].



Şekil 8. MATLAB tabanlı SPM12 programının arayüzü.

SPM temelde basit bir yaklaşıma dayanmaktadır. Her bir vokseldeki beyin yanıtlarının tahminleri standart bir tek değişkenli istatistiksel test kullanılarak analiz edilir ve elde edilen istatistiksel parametreler daha sonra 3B görüntüde birleştirilir. Bu istatistiksel analizler, genel olarak basit t-testleri gibi klinisyenlerin aşına olduğu parametrik testlerdir. Bu nedenle SPM basitçe beyindeki her vokselde elde edilen tüm t istatistiklerinin uzaydaki dağılımı olarak tanımlanabilir. Analizin her vokselindeki değer, o tanımlanan vokseldeki istatistiksel test için t değerini yansıtmaktadır. Bu t-değerleri daha kolay yorumlanabilmeleri için her voksel için p-değerine dönüştürülerek bir tabloda

incelenebilir. SPM genel olarak yüz binlerce farklı vöksel içerdüğinden, sadece belirli bir kısım anlamlı değışiklikler gösterecektir. Anlamlı sonuçların sayısını değıştirmek için p-değerlerini ayarlamak mümkündür [76].

2.6. Beyinde Bağlantısallık Analizi Uygulamaları

İnsan beyinde, matematiksel olarak çeşitli şekillerde modellenen birbiriyle binlerce sinaptik bağlantı kuran yaklaşık yüz milyar nöron bulunmaktadır. Sinapslar, bir nörondan diğerine sinyal iletimini sağlayan özelleşmiş yapılardır. Bu iletim, genellikle kimyasal sinyaller (nörotransmitterler) aracılığıyla gerçekleşir. Bir nöronun akson adı verilen uzantısı, sinaps aracılığıyla diğer nöronun dendrit veya hücre gövdesiyle iletişim kurar [77, 78]. Sinir ağları; deneyimler, öğrenme, eğitim ve duygusal süreçleri de dahil olmak üzere iç ve dış ortamlardan gelen girdilerin akışını yansıtan, sinaptik plastisitenin uzun süreli potansiyasyonu/depresyonu aracılığıyla sürekli olarak yeniden şekillenir [78].

Ağ yapılanması, karmaşık yapısıyla gerçek dünyadaki sistemin matematiksel bir temsili olmakla birlikte nöronal sistem bir dizi düğüm (nöronal kümeler) ve birbirine bağlanan kenarlar (bağlantılar) ile modellenenir. Büyük ölçekli beyin ağlarındaki düğümler genellikle bölgesel kortikal alanları temsil ederken, bağlantılar veri kümesine göre anatomik, işlevsel veya metabolik bağlantıları temsil etmektedir [79]. Beyin ağlarındaki düğümlerin ve bağlantıların niteliği, beyin haritalama metotları, parselasyon şemaları ve bağlantı ölçümlerinin kombinasyonları ile belirlenir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmayla araştırmacılar, nöronal ağları kolay işlenebilir ölçütlerle sınıflandırmak ve konektomu oluşturmak amacıyla insan beyni modellemesine yönelmiştir.

Sinir sistemlerinin karmaşıklığının önemli bir yönü, özellikle nöronal sistemin ve elemanlarının kompleks morfolojileriyle ilgilidir. Sinirsel bağlantı kalıpları uzun zamandır nöroanatomistlerin dikkatini çekmekte olup, nöronların ve nöronal sistemlerin işlevsel özelliklerini belirlemede önemli roller oynamaktadır. Santral sinir sisteminde, beyin bağlantısallığı farklı ölçek düzeylerinde tanımlanabilir. Bu seviyeler, mikro ölçekte nöronları birbirine bağlayan sinaptik bağlantıları, orta ölçekte nöronal toplulukları birbirine bağlayan ağları ve makro düzeyde ise liflerle birbirine bağlanan beyin bölgelerini içermektedir. Her ölçekteki anatomik bağlantılar özgüdür. Özgüllük, farklı nöronal tipler arasındaki tekil sinaptik bağlantıların düzenlenmesinde, aksonal bağlantıların mekansal kapsamında ve beyin bölgelerinde nöral yapılar arasındaki uzun menzilli bağlantılarda bulunur [80].

Beyinde bağlantısallık analizi bakımından yöntemler geliştirildikçe, görüntüleme metotları da çeşitlilik göstermektedir. Beyin 18F-FDG PET dışında, son yıllarda kullanımı artış gösteren fMRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi nöroradyoloji yöntemleri beyin bağlantısallık haritasının çıkarılmasında sıklıkla başvurulan uygulamalar arasındadır. fMRG fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılırken, DTG daha çok yapısal bağlantısallık analizinde kullanılmaktadır [81]. Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bağlantı yolları, çeşitli yazılımların analizleri kullanılarak bağlantısallık matrislerine dönüştürülmektedir. Bağlantıların yoğunluklarının bulunduğu modüllerin belirlenmesiyle beraber diğer modüllerle kurduğu bağlantıların tespiti, ağ matrisinin temel prensibini oluşturmaktadır [82].

2.6.1. Fonksiyonel bağlantısallık

Beyin, fonksiyonel ve yapısal olarak birbirine bağlı bölgelerden oluşan karmaşık bir ağ yapısına sahiptir. Beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel ağ yapısının, beynin farklı bölgelerindeki bilgilerin devamlı entegrasyonu ile gelişen karmaşık bilişsel süreçlerde önemli bir rol oynaması muhtemel olmaktadır [83, 84]. Fonksiyonel bağlantısallık, konum olarak birbirine uzak nörofizyolojik olaylar arasındaki zamansal bağımlılık olarak tanımlanabilmektedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme bağlamında, fonksiyonel bağlantısallığın anatomik olarak ayrıma uğramış beyin bölgelerinin nöronal aktivasyon kalıpları arasındaki ilişkisini tanımlamakla birlikte, bölgeler arasındaki fonksiyonel ağ düzeyini yansıtmaktadır [84].

Fonksiyonel bağlantısallık temelde istatistiksel bir kavramdır. Fonksiyonel bağlantı ile beyindeki farklı bölgeler aktiviteleri arasındaki koordinasyonu tanımlamaktadır. Ayrıca kognitif işlevler sırasında ortaya çıkan zamanlama ve etkileşim paternlerini de belirlemektedir. Fonksiyonel olarak dağıtılmış ve genellikle konum olarak uzak nöronal birimler arasındaki istatistiksel bağımsızlıktan sapmaları yakalayarak birlikte aktive ya da deaktive olan bölgeleri ölçmektedir [85]. Fonksiyonel bağlantısallık büyük ölçüde zamana bağlı olup, milisaniyeden saniyeye kadar değişkenlik gösteren zaman aralığında farklı seviyelerde dalgalanır. Bağlantının yönünü gösterememektedir. Bu sebeple altta yatan nedeni belirlememektedir.

fMRG, beyin aktivitesini dolaylı olarak ölçen ve bu aktivitenin mekansal haritasını çıkaran bir nörogörüntüleme tekniğidir. Temel prensibi, beyin

aktivitesiyle ilişkili yerel kan akımındaki değişiklikleri ölçmektir. fMRG çalışmaları tipik olarak, dolaylı da olsa nöronal aktivasyonu yansıtan BOLD sinyaldeki değişikliklere duyarlı görüntüleme yöntemlerini kullanmaktadır. Kan akımının birlikte artıp azalmasının ilgili alanların birbiriyle işlevsel olarak etkileştiğine işaret edebileceğinden yola çıkılarak beyin bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantısallık kavramı ortaya çıkmıştır. fMRG çalışmaları belirli bir uyarana yanıt olarak beyindeki farklı bölgelerin ortalama etkileşim düzeyini tanımlayan aktivasyon haritaları üretmektedir [86-88]. Bunlar, farklı yanıtların görece şiddetlerini değerlendirmek için kişi bazında veya kişiler arasında karşılaştırılabilmektedir. Bu durum da grup bazında aktivasyon paternlerini karşılaştırmak açısından fMRG'yi önemli bir konuma getirmektedir. Ayrıca fMRG verileri, büyük ölçekli sinir sistemlerinin bileşenlerinin belirli işlevleri yerine getirirken nasıl birbirine bağlandığını ortaya çıkarmak için daha derinlemesine analiz edilmektedir [87].

Fonksiyonel bağlantısallık kavramı ortaya çıktıktan sonra ise Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak BOLD zaman serileri arasında yüksek benzerlik saptanan beyin bölgeleri VMA veya entrensek bağlantısallık ağları (ICN) olarak adlandırılmıştır. Bu bağlamda elde edilen işlevsel beyin ağları; duysal, motor veya bilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu bildiğimiz kortikal ve subkortikal yapıları genel olarak kapsamaktadır. Dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları olarak da adlandırılan nörogörüntüleme modalitesi, yaygın olarak araştırılmaya başlanmıştır [86].

Fonksiyonel bağlantısallığın nörodejeneratif süreçlerle ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. VMA, fMRG tarafından en sık incelenen beyin ağıdır. Bellek, sosyal biliş ve farkındalık işlevlerinde önemli rol oynamaktadır. Prekuneus, posterior singulat korteks, retrosplenial korteks, medial parietal korteks, lateral parietal korteks, inferior parietal korteks, medial prefrontal korteks ve medial temporal girus oluşmaktadır [89]. Yapılan bir çalışmada AH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, AH’de kontrol grubuna nazaran VMA’da fonksiyonel bağlantısallığın anlamlı olarak bozulduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda AH’de meydana gelen bilişsel gerilemede de VMA’da gözlenen bağlantısallık değişiminin katkısı olabileceği ileri sürülmüştür [90].

VMA’da yapılmış bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla AH grubunda özellikle serebral korteksin posteriorunda (Prekuneus- posterior singulat korteks) ve anterior singulat korteks-medial prefrontal korteks arasında fonksiyonel bağlantısallığın azaldığı gösterilmiştir [91]. HBB hastalarında yapılan bir çalışmada da VMA bağlantısallığında düşüş olduğu belirtilmiştir [92]. Bu ve bunun benzeri çalışmalar, fonksiyonel bağlantısallık bakımından VMA’daki değişimin gelecekte AH tanısı bakımından bir parametre olabileceğini göstermektedir. Nitekim NIA-AA, fMRG’yi nörodejenerasyonun potansiyel bir biyobelirteci olarak tanı araçlarına eklemiştir [93].

FTLD’nin varyantı olan bvFTD örnekleminde yapılan bir çalışmada, hasta grubunun fonksiyonel bağlantısallık açısından dikkat çekerlik ağı (DÇA)’nda anlamlı bir azalma olduğu, aynı zamanda VMA’da da değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir. Çalışmada DÇA’da ve özellikle ağ içeriğinde bulunan

anterior insulada bağlantısallığın azaldığına, bu sürecin frontoinsüler bir hastalık olarak tanımlanabileceğine dikkat çekilmiştir [94].

2.6.2. Yapısal Bağlantısallık

İnsan serebral korteksi, lokal devreler ve uzun menzilli lif yollarından oluşan karmaşık bir ağ şeklinde organize edilmiş milyarlarca nörondan meydana gelmektedir. Bu karmaşık ağ, özelleşmiş beyin sistemleri arasındaki dağınık etkileşimler için yapısal altyapıyı oluşturmaktadır [95]. Yapısal bağlantı analizi ile anatomik olarak farklı beyin bölgelerinin fiziksel olarak nasıl birbirine bağlı olduğunu belirlemek amaçlanmaktadır. Yapısal bağlantısallık, beyin aktivitesinin iç organizasyonu ve farklı beyin bölgelerinin nasıl etkileşim içinde olduğu hakkında bilgi sağlayabilir [95, 96].

Yapısal beyin ağları graf teorisine göre sinapslar ya da aksonel projeksiyonları temsil eden kenarlardan; beyin bölgelerini belirten düğümlerden oluşmaktadır. Graf teorisi topolojik bağlantı örüntülerini vurgulasa da beyin ağlarındaki elemanlar arasındaki topolojik mesafeler genellikle karmaşık bir şekilde ilişkilidir. Uzamsal olarak yakın olan nöronların ya da beyin bölgelerinin birbirlerine yapısal olarak bağlı olma ihtimali nispeten daha yüksektir [97].

Günümüze kadar beyinde konnektomik araştırmaların çoğunda, grup farklılıklarını araştırmak için graf teorisi analizi uygulanmıştır. Graf teorisi yaklaşımlarının belirgin avantajı, global veya düğümsel metrikler kullanarak ağın birçok özelliğini değerlendirilmesini sağlamaktır. Kullanılan her metrik, karmaşık olan topolojinin bir yönünü yakalamaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG ile yapısal ağlara graf teorisi analizi uygulayarak yapılan çalışmalarda, beyindeki yapısal

ağların rastgele olmayan ve modülerleştirilmiş organizasyonunu göstermiştir [98]. Bununla birlikte anormal gelişim ya da yaşlanma durumlarında beyin ağ yapılarında yapısal değişikliklerin meydana geldiği de belirtilmektedir.

Difüzyon MRG traktografisi, beynin beyaz cevher bağlantılarının makro ölçekte in vivo olarak yeniden yapılandırılmasını sağlayan görüntüleme yöntemidir. Birçok kantitatif traktografi yaklaşımı, hastalıkta ya da sağlıklı beynin yapısal bağlantısını incelemek için kullanılmaktadır [99]. Bu analizlerin temel amacı, etki altında kalan bazı yolların kantitatif bağlantı ölçümlerini yapmaktır. Traktografinin kantitatif değerlendirmeleri, yol-spesifik ve konnektom tabanlı analizler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Doğrudan beyaz cevher liflerini ölçmeden, beyinde gri cevher bölgeleri arasındaki yapısal benzerlikleri de traktografi olmadan değerlendirmek mümkündür. Bir kortikal alana ait korteks kalınlığı yapısal olarak bağlantılı olduğu bölgelerin kalınlığını etkilemektedir. Bu ve benzeri yapısal kovaryans ağları, nörodejeneratif hastalık grubunda beyinde meydana gelen gri cevher kaybının odaklarını kısmen yansıtmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda yapısal bağlantısallığın değerlendirildiği çalışmalarda, demans sürecinde sağlıklı bireylerde yapısal olarak özellikle yüksek düzeyde ilişkili olan bölgelerin etkilendiği ve hasta popülasyonundaki kortikal alanlarda korelasyon paternlerinin, sağlıklı popülasyonlardaki korelasyon paternlerine kıyasla değişiklik gösterdiği belirtilmiştir [100, 101]. Gri cevhere ait yapısal özellikleri (kortikal kalınlık, hacim vb.) değerlendirmek amacıyla T1 ağırlıklı MRG uygulanır. Gri cevher hacmini ve farklı bölgeler aralarındaki kovaryansı belirlemek için T1 ağırlıklı

MRG elde edilen voksel bazlı morfometriyle yapısal bağlantısallık analizi gerçekleştirmek mümkündür [100].

2.6.3. Metabolik Bağlantısallık

18F-FDG ile PET, 1980'lerde glikozun serebral metabolizma hızını ölçme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Bu dönemden beri şüpheli bilişsel ve hareket bozuklukları olan hastaların tanısı çalışmasında yerleşik bir klinik araç haline gelmiştir. 18F-FDG-PET'in metabolik yorumu, sinaptik iletim ile lokal glikoz tüketimi arasındaki bağlantıya dayanmaktadır. 18F-FDG-PET toplama görüntülerinin görsel ve kantitatif analizleri genellikle nispeten düşük 18F-FDG tutulumuna yani hipometabolizmanın tanımlanmasına dayanmaktadır [17, 88]. Çok değişkenli yapısı göz önüne alındığında, karmaşık bir ağ olan beynin özelliklerini belirlemek amacıyla yeni ve nörobiyolojik olarak anlamlı değişkenler ürettiği için basit tek değişkenli analizlere göre ek değer sağlamaktadır [102].

KOSB-fMRG'nin aksine 18F-FDG PET görüntülemesi, sinapslardaki serebral glukoz alımını yakalayan nöronal aktivitenin ölçülebilir bir endeksidir [103]. Beyin enerjisi perspektifinden bakıldığında, fMRG'nin faydası nörovasküler bağlantıyı gösterme kapasitesinden kaynaklanmaktadır. Ancak nöral aktivitenin metabolik yükünü veya dinlenme halini sürdürmesinin metabolik yükünü doğrudan ölçmemesi fMRG'nin sınırlamalarından biri olarak tanımlanabilir. Bu sebeple fMRG konnektom araştırmaları nörovasküler bağlantının metabolik komponentini çok az aydınlatmıştır. 18F-FDG PET ve daha yeni bir varyantı olan dinamik 18F-FDG fonksiyonel PET (fPET) ile beyin

bağlantısının metabolik gösterimi, in vivo olarak doğrudan ve kantatif olarak ölçülmektedir [17, 104].

fPET, tek bir taramada farklı fizyolojik süreçlerin dinamik değişikliklerini incelemek için yeni bir yöntemdir. 18F-FDG kullanılarak glikoz metabolizması veya 18F-FDOPA ile dopamin analizi incelenebilir. Sabit infüzyon protokolü ile tarama süresi boyunca serbest radyoizleyici sağlanmaktadır. Bu da deneysel bir uyarının neden olduğu metabolizmaya göre bağlanmasına ve böylece uyarana özgü değişiklikleri doğrudan yansıtmaya fırsat tanımaktadır [105]. fPET görüntülemesinde veri analizi yöntemlerinin geliştirilmesi, nörogörüntüleme bulgularının doğru yorumlanması için kritik öneme sahiptir. Dinamik PET incelemesi için en çok kullanılan analiz uygulamalarından biri genel doğrusal modeldir. Bu analizde fPET; zaman aktivitesi sinyali, görev regresörleri, bir taban çizgisi regresörü kombinasyonu ile gösterilmektedir [106].

Metabolik bağlantısallık, en geniş anlamıyla farklı kortikal alanlardaki metabolik ölçümler arasındaki ilişkiler kümesini ifade etmektedir. Bu tür ilişkileri incelemenin en basit istatistiksel yolu, 30 yıl önce önerildiği gibi bölgeler arasında kovaryans veya korelasyon, yani normalleştirilmiş kovaryans testi yapmaktır. 1990'ların ortalarında ise nörogörüntüleme topluluğu tarafından insan beyni için Talairach koordinat sisteminin kabul edilmesi, PET verilerindeki kovaryansın voksel bazında incelenmesini kolaylaştırmıştır [17]. Lee ve arkadaşları daha sonra yaptıkları bir çalışmada dinlenme halindeki beyin bağlantısını incelemek için 18F-FDG PET verilerinin voksel bazlı bölgelerarası korelasyon analizi kapsamında metabolik bağlantı terimini önermiştir [107].

HBB hastaları ve kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, HBB hastalarında hipometabolik olan alanların (temporal ve frontal loblar) kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde metabolik bağlantısallık gösterdiği belirtildi [108]. Sanabria-Diaz ve arkadaşları, analizde 18F-FDG PET değerlerinden elde edilen lokal serebral glikoz metabolizması (CMR_{glc}) değerlerine ilk sefer Graf teorisi uygulamıştır. AH'nda, CMR_{glc} bağlantı matrislerindeki farklılıklar frontal lobu, superior parietal girusu, presentral ve postsantral girusu, orta temporal girusu, angular ve fusiform girusları içermekteydi [109]. bvFTD için yapılan bir çalışmada da kontrol grubuna kıyasla bvFTD grubunda frontal bölgede ve limbik striatum-talamusu içeren limbik kortiko-striato-talamik-kortikal devresindeki ağlar arasında azalmış metabolik bağlantı belirtilmiştir [110].

2.7. Metabolik Bağlantısallık Analizi Metotları

Moleküler bağlantı modellemesi için farklı analitik yaklaşımlar mevcuttur. PET moleküler bağlantısını tahmin etmek için yaygın olarak üç adet analitik yaklaşım kullanılmaktadır [17].

2.7.1. Tohum tabanlı korelasyon analizi

Tohum tabanlı korelasyon analizi (TKA), nörodejeneratif hastalıklarla alakalı araştırmalarda anormal beyin aktivitesini ve bağlantısallığı araştırmak için kullanılan en eski ve en popüler yöntemlerden biridir. fMRG araştırmalarında fonksiyonel bağlantısallığı değerlendirmek için seçili ROI'leri tohum olarak referans verme yaygındır. Bu seçim genellikle güçlü kanıtlara dayandığından, anormal beyin araştırmalarının sonuçları klinik araştırmalarda daha fazla kabul görmektedir [111]. Buna karşılık, genel tüm beynin metabolik ya da fonksiyonel

haritalarının tohum olarak kullanılması TKA sonuçlarının tekrarlanabilirliğini arttırabilmektedir.

TKA, voksel tabanlı uygulanan bir analiz yöntemidir. Tohum tabanlı bağlantı ölçümleri, önceden tanımlanmış bir tohum veya ROI ile bağlantı modellerini karakterize etmektedir. Bu ölçümler genel olarak araştırmacılar bir veya birkaç bölgeyle ilgilendiklerinde ve bu bölgeler ile beynin geri kalanı arasındaki metabolik bağlantısallığı ayrıntılı olarak analiz etmek istendiğinde kullanılır [112]. Yaygın olarak kullanılan işlevsel bağlantı ölçümü tohum tabanlı bağlantı haritalardır. Bununla birlikte potansiyel bağlantı yollarını incelemeyi, duruma özgü bağlantı ölçümlerini tahmin etmeyi veya olayla ilgili tasarımlarda görevle ilgili modülasyonları tanımlamayı amaçlayan çeşitli varyasyonlar da mevcuttur.

TKA’da fonksiyonel bağlantısallık analizi de uygulanmaktadır. Önceden tanımlanmış bir beyin bölgesinin fMRG zaman serileri, beyindeki diğer tüm voksellerin zaman serileriyle ilişkilendirilerek her bir çekim için fonksiyonel bağlantının bir haritası elde edilir. Önceden tanımlanmış bu beyin bölgesine tohum veya ROI adı verilmektedir. Genellikle bir hipoteze ya da göreve bağlı aktivasyon haritasına göre seçilir. Örneğin posterior singulat kortekse bir tohum yerleştirmek, genellikle diğer dinlenim durumu ağlarından ayrı olarak, büyük ölçekli bir beyin ağı olan VMA’yı bulmak için kullanılabilir [112].

2.7.2. Bağımsız bileşen analizi

Bağımsız bileşen analizi (BBA) da TKA gibi voksel tabanlı bir analiz türüdür. Bu voksel bazlı yaklaşım, PET sinyalinin istatistiksel olarak bağımsız

bileşenlerin bir karışımı olarak tanımlanabileceği varsayımıyla, global olarak kortikal yapılarda PET sinyalinin çok değişkenli ayrıştırılmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşım veri odaklı bir şekilde, belirli bir ROI'nin seçilmesini gerektirmeden birbirleriyle ilişkili beyin ağlarının tanımlanmasına olanak vermektedir. Ancak yine de çıkarılacak bileşenlerin sayısını belirlemek ve metabolik olarak anlamı olan bileşenleri seçmek için araştırmacının müdahalesine gereksinimi vardır [113].

BBA, tamamen veri odaklı olduğu ve keşifsel olarak kabul edilebileceği için tohum tabanlı yaklaşımın zıttı olan bir yaklaşımdır. Amaçlardan biri de zaman serilerini bir dizi bileşene, yani bağımsız bileşen haritalarına ayrıştırmaktır. Bu nedenle, beynin zaman içindeki KOSB sinyalinin, birden fazla altta yatan model veya bileşenin bir karışımından oluştuğu varsayılmaktadır [114]. BBA çok değişkenli bir yaklaşım olarak nitelendirilebilir. Çünkü tohum tabanlı yaklaşım gibi her bir vokseli bağımsız olarak ayrı ayrı incelemek yerine bu tür bileşenleri bulmak için beyindeki tüm voksellerden gelen zaman serilerini bir kerede değerlendirmektedir.

2.7.3. Graf teorisi analizi

Beyinde graf analizi yöntemleri iki veri kategorisiyle ilgilenmektedir. Birincisi, MRG ile elde edilen yapısal veya ¹⁸F-FDG PET ile elde edilen kortikal glikoz metabolizması verileridir. Bu veri kategorisinde iki beyin bölgesi arasındaki bağlantı gücü, grup genelinde bu iki bölgeye karşılık gelen değerler arasındaki korelasyon olarak ölçülebilir. Graf analizinin temel varsayımı; hacimsel MRG'de bağlantılı bölgelerin birlikte atrofiye uğraması ya da birlikte

hacim artışı göstermesi, 18F-FDG PET’te ise bağlantılı bölgelerin benzer glikoz metabolizma düzeyleri sergilemesidir [17, 115]. Bu nedenle graf analizinde tekil bireyler yerine, incelenen grup temelinde ortak bir beyin bağlantı matrisi oluşturulmaktadır.

İkinci tür veri ise fMRG ve EEG ile elde edilen fonksiyonel bilgilerdir. Fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri, her denek için zaman boyutunu içerecek biçimde çeşitli beyin bölgelerinin aktivasyonunu gösteren bir görüntü dizisi sağlar. Beyin bölgeleri arasındaki bağlantı gücü, zamanın bir fonksiyonu olarak aktivasyon seviyeleri arasındaki korelasyon olarak ölçülebilir. Bu tür verilerde graf analizinin temel varsayımı, fonksiyonel olarak bağlantılı bölgelerin birlikte aktive olduğudur. Bu nedenle, bu tür verilerde graf analizi hem grup temelinde hem de her bir birey için ayrı olacak biçimde beyin bağlantı matrisleri elde edilmesini sağlar [115].

Graflar

Graf gösterimi genelde basit mekanizmalarla açıklanmakla birlikte düğüm ve kenar sayıları artmaya başladığında çok karmaşık ve dağınık hale gelebilir. Bir grafi temsil etmenin alternatif bir yolu da bağlantı matrisini kullanmaktır. Bağlantı matrislerinin kullanımı, doğrusal cebire dayalı yüksek düzeyde optimize edilmiş algoritmalar kullanılmasına olanak tanır. Matrisin elemanları, düğümler arasındaki kenarları temsil eder; örneğin, (j, k) elemanı, j düğümünden k düğümüne giden kenarı belirtmektedir. Bağlantı matrisinin her satırı, bir düğümden çıkan kenarları temsil eder; örneğin, j satırı, j düğümünden çıkan kenarları göstermektedir. Ve matrisin her sütunu, bir düğüme gelen düğümleri

temsil eder; örneğin, k sütunu, k düğümüne gelen kenarları temsil etmektedir [116]. Kenarların ağırlığına ve yönlülüğüne bağlı olarak, dört tür graf tanımlanabilir.

Ağırlıklı yönlendirilmiş graflar: Kenarlar, bağlantının gücünü gösteren bir gerçek sayıyla ilişkilendirilir ve yönlendirilir (bu nedenle, j düğümü, k düğümünün j düğümüne bağlı olması gerekmeden k düğümüne bağlanabilir).

Ağırlıklı yönlendirilmemiş graflar: Kenarlar, bağlantının gücünü gösteren bir gerçek sayıyla ilişkilendirilir ve yönlendirilmez (bu nedenle, j düğümü k düğümüne bağlıysa, k düğümü de j düğümüne bağlıdır). Bağlantı matrisi simetriktir.

İkili yönlendirilmiş graflar: Kenarlar, 0 (bağlantı yokluğu) veya 1 (bağlantı varlığı) olabilir ve yönlendirilir.

İkili yönlendirilmemiş graflar: Kenarlar, 0 (bağlantı yokluğu) veya 1 (bağlantı varlığı) olabilir ve yönlendirilmez. Bağlantı matrisi simetriktir.

Ağırlıklı bir grafi, eşikleme yoluyla ikili bir grafa dönüştürmek mümkündür, yani belirli bir eşiğin üzerindeki kenarlara 1 ve eşiğin altındaki kenarlara 0 değeri atanarak. Eşik değeri, önceden atanabilir veya grafin belirli bir yoğunluğa (bağlı kenarların kesri) sahip olması için belirlenebilir; bu seçim, farklı ikilileştirilmiş grafların sabit eşikte veya sabit yoğunlukta karşılaştırılması gerektiğinde önem kazanır. Yönlendirilmiş bir grafi, simetrileştirme yoluyla yönlendirilmemiş bir grafa dönüştürmek de mümkündür [116, 117].

Düğümmler

Düğümmler, beyin bölgeleridir. Düğümmler, birbirleriyle örtüşmeyecek ve tüm beyni kapsayacak şekilde seçilmelidir. Düğüm seçiminde MRG ve PET'te kullanılan birçok anatomik atlasdan veya EEG'deki elektrotların konumlarından yararlanılabilir. İki farklı beyin grafının sayısal olarak karşılaştırılabilmesi için aynı beyin atlasının kullanılması gerekir [115-117]. BRAPH'ta topografik beyin atlasının seçimi için Beyin Atlası arayüzünden yararlanılır. Bu arayüze seçenekler arasında, AAL 90 (Otomatik Anatomik Etiketleme- 90 bölge), AAL 116 ve Desikan beyin atlasları yer almaktadır.

Kenarlar

Kenarlar, beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları temsil eder. Tercih edilen graf analizine göre bağlantıların yokluğunu/varlığını (ikili graflar) veya bağlantıların gücünü (ağırlıklı graflar) gösterebilir. Nörogörüntüleme verilerinin niteliğine bağlı olarak, kenarlar farklı şekillerde yorumlanabilir. Örneğin, yapısal MRG (T1-ağırlıklı) veya statik PET uygulamalarında, kenarlar beyin bölgesi çiftleri arasındaki korelasyon katsayılarını temsil eder. Fonksiyonel bağlantı verileri durumunda, kenarlar beyin bölgesi çiftlerinin aktivasyonu arasındaki zaman korelasyonlarını temsil eder [115-117].

Graf Özellikleri

Bir graf, kenarlarla birbirine bağlanan bir dizi düğümden oluşur. Kenarlar, ağırlıklı (W) olabilir, bu durumda bağlantının gücünü gösteren bir gerçek sayıyla ilişkilendirilirler veya ikili (B) olabilir, bu durumda 0 (bağlantı yokluğu) veya 1 (bağlantı varlığı) değerine sahiptirler. Ayrıca, kenarlar, bağlantıların bir yönü

varsa (örneğin, j düğümü k düğümüne bağlanabilir ancak tersi geçerli olmayabilir) yönlendirilmiş (D) veya bağlantıların tercihli bir yönü yoksa (yani, j düğümü k düğümüne bağlıysa, otomatik olarak k düğümü de j düğümüne bağlıdır) yönlendirilmemiş (U) olabilir. Bir grafin bağlantıları, j . satırının j düğümünden çıkan bağlantıları ve k . sütununun k düğümüne gelen bağlantıları temsil ettiği bir bağlantı matrisi ile verimli bir şekilde temsil edilebilir. U grafları simetriktr. Tipik olarak, bağlantı matrisinin köşegen elemanları 0 olarak ayarlanır, yani bir düğüm kendisiyle bağlantılı değildir. Aşağıda bir örnek oluşturması bakımından sık olarak kullanılan bir graf ölçümü olan “Derece” ile ilişkili tanımlamalar verilmiştir. Diğer birçok graf özelliği de benzer alt başlıklarda incelenebilir [116, 117].

Derece (düğümsel): Bir düğüme bağlı toplam kenar sayısıdır.

Ortalama derece (global): Tüm düğümlerin derecelerinin ortalamasıdır.

İç derece (düğümsel ve yönlendirilmiş): Bir düğüme giren içe dönük kenar sayısıdır.

Ortalama iç derece (global ve yönlendirilmiş): Tüm düğümlerin iç derecelerinin ortalamasıdır.

Dış derece (düğümsel ve yönlendirilmiş): Bir düğümden kaynaklanan dışa dönük kenar sayısıdır.

Ortalama dış derece (global ve yönlendirilmiş): Tüm düğümlerin dış derecelerinin ortalamasıdır.

2.8. Beyin Görüntülemesinde Kullanılan Graf Ölçümleri

Graf ölçümleri iki geniş kategoriye ayrılabilir: Global ölçümler, bir grafın bütüncül özelliklerine atıfta bulunur ve bu nedenle her graf için tek bir sayıdan oluşur. Düğümsel ölçümler, bir grafın düğümlerinin özelliklerine atıfta bulunur ve bu nedenle grafın her bir düğümü için bir sayı olacak biçimde bir sayı vektöründen oluşur [115, 117, 118]. Beyin 18F-FDG PET görüntüleme ile ilgili olarak önerilen ve tıbbi literatürde sık olarak karşılaşılan graf ölçümleri aşağıda özetlenmiştir. Bunlar, 18F-FDG PET kullanılarak beyin ağlarını incelemek için kullanılabilecek graf ölçümlerinden sadece birkaçı olup hangi graf ölçümlerinin kullanılacağı araştırma konusuna göre belirlenmelidir [118].

Metabolik bağlantısallık ile yapılan çalışmalar henüz sınırlı sayıda olduğundan bu seçim için geliştirilmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. Beyinde genel ağ entegrasyonu değerlendirilmek istendiğinde küresel verimlilik, ortalama yol uzunluğu ve ağ modülerliği ilgili ölçümlerden yararlanılabilir. Kritik iletişim merkezlerini belirlemek için yararlanılabilecek graf ölçümleri arasında derece, aradalık merkeziliği ve özvektör merkeziliği yer alır. Yerel ağ organizasyonunu araştırmak için ise kümeleme katsayısı, yerel verimlilik ve topluluk yapısı ölçümleri kullanılabilir [118]. Araştırma sorusunu ve graf ölçümlerinin belirli özelliklerini dikkatlice değerlendirerek, araştırmacılar beyin ağı organizasyonunun ve işlevinin bilişsel süreçlerle ve nörolojik hastalıklar ile nasıl ilişkili olduğuna dair değerli bilgiler edinebilirler.

2.8.1. Derece

Bir düğümün derecesi, diğer düğümlerle olan bağlantı sayısıdır. Yüksek oranda bağlantılı veya merkez olan beyin bölgelerini belirlemek için kullanılabilir. Bu merkezlerin beyin fonksiyonunda ve iletişimde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. 18F-FDG PET görüntülemesinde belirli beyin bölgelerinin derecesinde gözlenen değişiklikler, nörolojik hastalıklar ile ilişkili değişen bağlantı özelliklerini gösterir. Örnek olarak, AH'de yapılan çalışmalar merkez bölgelerinin hastalık sürecinin başlarında etkilenme eğiliminde olduğunu ve bunun da ağ iletişimde bozulmalara yol açtığını göstermiştir [119].

2.8.2. Kümeleme katsayısı

Bir düğümün kümeleme katsayısı, komşularının (doğrudan bağlı düğümler) birbirlerine ne kadar bağlı olduğunun bir ölçüsüdür. Kümeleme katsayısı, sıkı bir şekilde birbirine bağlı beyin bölgelerini belirlemek için kullanılabilir. Kümelenmiş beyin bölgelerinin özel işlevlerde yer aldığı düşünülmektedir [120, 121]. 18F-FDG PET görüntülemesinde, kümeleme katsayılarındaki değişiklikler yerel ağ organizasyonundaki ve fonksiyonel uzmanlaşmadaki değişiklikleri yansıtabilir. Örnek olarak, şizofrenide, bazı çalışmalar belirli beyin bölgelerinde azalmış kümeleme katsayıları bildirmiştir ve bu da potansiyel olarak yerel ağ bağlantısında ve bilişsel işlemede bir bozulmayı yansıtmaktadır [117].

2.8.3. Yol Uzunluğu

İki düğüm arasındaki yol uzunluğu, aralarındaki en kısa mesafedir. Yol uzunluğu, bilginin farklı beyin bölgeleri arasında ne kadar verimli bir şekilde hareket edebileceğini ölçmek için kullanılabilir. 18F-FDG PET görüntülemesinde, yol uzunluklarındaki değişiklikler beyindeki bilgi aktarımının değişen verimliliğini gösterebilir. Örnek olarak, travmatik beyin hasarı olan kişilerde gözlenen yol uzunlukları artışı beyin bölgeleri arasındaki iletişimde verimliliğinin azalması ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir [115, 117, 121].

2.8.4. Küresel Verimlilik

Bilginin tüm beyin ağı boyunca ne kadar verimli bir şekilde hareket edebileceğinin bir ölçüsüdür. Yüksek küresel verimlilik, beyin ağının iyi entegre olduğunu ve bilgiyi verimli bir şekilde işleyebileceğini gösterir. 18F-FDG PET görüntülemesinde, küresel verimlilikteki değişiklikler beyin ağı iletişimindeki genel değişiklikleri yansıtabilir. Çalışmalar, küresel verimliliğin depresyonlu kişilerde azaldığını göstermiştir ve bu da genel beyin ağı entegrasyonunda bir azalmaya işaret etmektedir [115, 117].

2.8.5. Yerel Verimlilik

Bir beyin bölgesinin (nöron grubu) kendi içindeki bilgi işlem yeteneğinin bir ölçüsüdür. Yüksek yerel verimlilik, o bölgenin kendi içinde bilgiyi hızlı ve etkili bir şekilde işleyebildiğini gösterir. Yerel verimlilikteki değişiklikler, belirli beyin bölgelerindeki işlev değişikliklerini yansıtabilir. Örneğin, bir bölgedeki

yerel verimliliğin artması, o bölgenin bilgi işlem kapasitesinin arttığını gösterebilir [115].

2.8.6. Aradalık merkeziliği

Aradalık merkeziliği, bir düğümün diğer iki düğüm arasındaki en kısa yolda ne sıklıkla bulunduğu bir ölçüsüdür. Aradalık merkeziliği, beynin farklı bölümleri arasındaki iletişim için önemli olan beyin bölgelerini belirlemek için kullanılabilir [122]. Yüksek aradalık merkeziliğine sahip düğümler, farklı beyin bölgeleri arasındaki iletişim için köprüler veya kritik geçiş noktaları görevi görür. 18F-FDG PET görüntülemesinde, aradalık merkeziliğindeki değişiklikler, ağ iletişiminde belirli beyin bölgelerinin değişen önemini gösterebilir. Örnek olarak, inme hastalarında, artan aradalık merkeziliği gösteren beyin bölgelerinin, diğer alanlara verilen hasardan sonra iletişimi sürdürmek için telafi edici mekanizmalarda yer alabileceği belirtilmiştir [115].

2.8.7. Modülerlik

Bir beyin ağının, birbirinden ayrı işlevsel bölgelere (modüllere) ne kadar iyi bölündüğünün bir ölçüsüdür. Yüksek modülerlik, farklı beyin bölgelerinin kendi içlerinde yoğun bağlantılara sahip olduğunu ve bu bölgeler arasındaki etkileşimin nispeten az olduğunu gösterir. Bu durum, özelleşmiş işlevlere sahip bölgelerin verimli bir şekilde çalıştığını gösterir. Düşük modülerlik ise, beyin bölgeleri arasındaki etkileşimin arttığını ve daha yaygın bir bilgi akışı olduğunu gösterir. Modülerlikteki değişiklikler, farklı nörolojik veya psikiyatrik durumlarla ilişkili olabilir. Örneğin, bazı çalışmalarda otizm gibi durumlarda modülerlikte

azalma gözlemlenmiştir, bu da beyin bölgeleri arasındaki iş birliğinde bir farklılığa işaret edebilir [117, 118].

2.8.8. Topluluk yapısı

Topluluk yapısı, düğümlerin modüllere belirli bir şekilde bölünmesini ifade eder. Bu bağlamda topluluklar, bir ağ içinde grup içi bağlantı yoğunluğu yüksek ancak gruplar arası bağlantı yoğunluğu düşük olan tepe gruplarıdır [123]. Topluluk yapılarını belirlemek için, düğümler için en iyi modül atamalarını bulmak üzere modülerliği yinelemeli olarak optimize eden Louvain algoritması gibi çeşitli algoritmalar kullanılır.

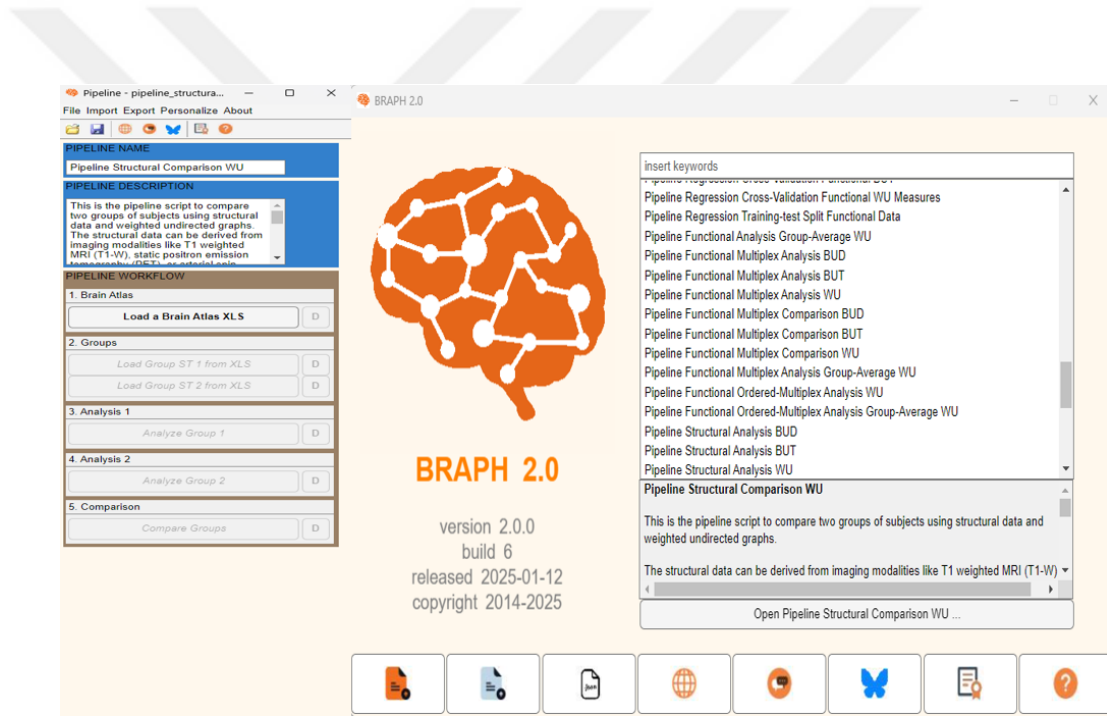
2.8.9. Katılım katsayısı

Katılım katsayısı ile düğümlerin modüller arasında ne kadar dağıldığını hesaplanmaktadır. Bir düğümün katılım katsayısını hesaplamak için öncelikle bir düğümün çevresinde yer alan modüllere olan bağlantılarının oranı belirlenmektedir. Bu oranların karesi alınır, sonrasında tüm modüller arasında toplanır ve elde edilen toplam, düğümün katılım katsayısını elde etmek için birden çıkarılır. Yalnızca kendi modülündeki diğer düğümlerle bağlantı kuran bir düğüm sıfır katılım katsayısı ile belirtilirken; tüm modüller arasında eşit bağlantıları olan düğümlerin katılım katsayısı birdir [124].

2.9. BRAPH 2.0

BRAPH 2.0, beyin araştırmalarında kullanılan MATLAB uygulaması tabanlı bir yazılımdır (Şekil 9). Beyin görüntüleme verilerinden elde edilen karmaşık ağları analiz etmek için geliştirilmiştir. Özellikle metabolik ve

fonksiyonel beyin bağlantısallıkla ilgili analizleri graf teorisi ve karmaşık ağ analiz yöntemleriyle incelemek için kullanılmaktadır. BRAPH 2.0 bağlantı matrisleri oluşturmaya, küresel ve yerel ağ verilerini hesaplamaya, grup karşılaştırmaları için permütasyonlar yapmaya ve sonuçları rastgele ağlarla karşılaştırmaya olanak tanır. Diğer araç kutularının aksine, aynı hastaların farklı zaman noktalarında uzunlamasına karşılaştırmalar yapılmasını da sağlamaktadır.



Şekil 9. BRAPH 2.0 programı

BRAPH 2.0 yazılımı toplamda üç katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar grafik, veri yapıları ve grafiksel kullanıcı arayüzlerinden oluşur. Bu katmanlar tek yönlü yazılım arayüzleri ile birbirine bağlanır. Beyin atlası ağdaki düğümleri tanımlamaya, kohort incelenecek deneklerin belirlenmesine ve bunları gruplara ayırmaya olanak tanımaktadır. Graf analizi ise bağlantı matrislerini oluşturmaya

ve ağ ölçümlerini hesaplamaya olanak tanır. Bunların her biri, işlevleri komut dizisi ile çağrılabilen bir nesnede uygulanır. Ayrıca kullanıcı dostu bir arayüz sağlanmasına rağmen, programın mimarisi modülerdir. [117].

BRAPH 2.0, bir graf analizin tüm adımlarını gerçekleştirmeye, sonuçları görselleştirmeye ve yüksek kaliteli yayına hazır görüntüler oluşturmaya olanak tanır. MRG, fMRG, EEG ve PET dahil olmak üzere çeşitli nörogörüntüleme modaliteleri kullanılarak elde edilen verilerden başlayarak ikili ve ağırlıklı yönlendirilmemiş beyin bağlantı grafikleri elde edebilir. BRAPH 2.0 yazılımı ile ayrıca çeşitli algoritmalar kullanarak ve daha fazla analiz için modüller çıkararak beyin ağının modüler yapısı da değerlendirilebilmektedir. Bu yazılım paketi, gruplar arasındaki önemli farklılıkları test etmek için parametrik olmayan permütasyon testleri gerçekleştirir ve yanlış keşif oranını (FDR) kullanarak çoklu karşılaştırmalar için sonuçların düzeltilmesine izin verir. Ayrıca, ağ ölçümlerini rastgele grafiklerle normalleştirmenin yanı sıra, istatistiksel önemi permütasyon testleri ile rapor edilen doğrusal graf teorisi analizlerini gerçekleştirme fırsatı da sunmaktadır [117].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu 25.12.2023 tarihli 1034 karar numaralı onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında kurulu GE Signa 3T PET/MR (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) cihazı kullanılarak, Ocak 2016 – Kasım 2024 tarihleri arasında uygulanmış beyin 18F-FDG PET/MR incelemelerine ait görüntüler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Klinik olarak AH ve FTD tanısı almış hastalar ile beyin görüntülemesinde yaşına göre normal değişikliklerin izlendiği kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan PET/MR cihazı kullanılarak kaydedilen hastaların ve kontrol grubunun beyin 18F-FDG PET ve T1 ağırlıklı MR verileri retrospektif olarak taranmıştır. Serebrovasküler ve psikiyatrik hastalık tanısı alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca beyin PET/MR görüntülerinde artefakt olduğu düşünülen hastalar (hiperglisemi etkisi, hasta hareketine bağlı görüntü artefaktları olması vb.) çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Hasta popülasyonu

Çalışmaya nöroloji kliniği tarafından tanısı konmuş 40 kişilik AH grubu, 32 kişilik FTD grubu ile 44 kişinin oluşturduğu kontrol grubunun PET/MR görüntüleri dahil edilmiştir. AH tanılı grubun (yaş ortalaması: 64,7; standart sapma: 7,9) 23'ü erkek, 17'si kadındı. FTD tanılı grubun (yaş ortalaması: 65,1; standart sapma: 9,2) 16'sını erkek, 16'sını ise kadınlar oluşturmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunda (yaş ortalaması 60,7) ise 36 erkek, 4 kadın bulunmaktaydı. Kontrol grubu olarak daha önceden aynı beyin 18F-FDG PET/MR görüntüleme protokolüne bağlı olarak kaydedilmiş, yaşına göre normal ve beklenen 18F-FDG tutulum paterni izlenen kişilerden oluşturulmuştur.

3.3. Beyin 18F-FDG PET/MR Görüntülemesi

3.3.1. Hasta hazırlığı

Nörodejeneratif hastalık ön tanısıyla gelen kişilerin çekim öncesi yaklaşık 4-6 saat aç kalarak çekime gelmesi sağlanmıştır. Çekim öncesi hastanın diyabetes mellitus öyküsü sorgulanmakta olup, kısa etkili insülin kullanıyorsa en az 4 saat; uzun etkili insülin kullanımı söz konusu ise 12 saat boyunca uygulanmalarına ara vermesi istenmektedir. Kortikosteroid kullanımının görüntülemeye yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğinden ötürü hastaların kullanımına ara vermesi sağlanmaktadır. Kortikal metabolik aktivitenin değişimine neden olabilecek psikotropik ya da anti-epileptik ilaçlar sorgulanmaktadır.

Görüntülemeden önce hastalar, uygulama sırasında radyasyon dozunu azaltmak için mesanelerini boşaltmalıdır. 18F-FDG dozu uygulanmadan hemen önce kişinin kan şekeri seviyesi değerlendirilmekte olup, hipergliseminin (>200 mg/dl) mevcut olmadığı belirlendikten sonra 18F-FDG doz uygulaması yapılmaktadır. Nörodejeneratif hastalık ön tanısı nedeni ile gerçekleştirilecek PET/MR çekimi için 18F-FDG dozu 5 mCi (185 MBq) olarak uygulanmaktadır. 18F-FDG doz uygulamasından önce 30 dakika ve uygulama sonrası en az 20 dakika boyunca hastanın karanlık ve sessiz bir odada izolasyon süreci gerçekleştirilmektedir. Çekimi gerçekleştirecek olan kişinin uyanık kalacak şekilde

bu süreçte konuşmaması, okumaması ya da aktif herhangi bir süreçte yer almaması istenmektedir.

3.3.2. Beyin PET/MR görüntülemesi protokolü

PET/MR görüntüleme çalışmaları, farklı klinik endikasyonlara karşılık gelen standart MR protokolleri kullanılarak yapılan tanı dizilerinden, PET atenüasyon düzeltmesi için elde edilen özel bir MR dizisinden ve 3 boyutlu PET veri toplama işleminden oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/MR görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart beyin PET/MR görüntüleme protokolü ile Signa PET/MR (GE Healthcare) kamerasında yapılmıştır.

Gri ve beyaz cevher arasında kontrastı daha da belirginleştirmek amacıyla hastalara 18F-FDG PET uygulaması yapıldıktan yaklaşık 60 dakika sonra görüntüleme protokolü başlatılmıştır. PET/MR görüntüleme başlangıcı, beyine ait görüntüleme alanının belirleyen MR lokalizer görüntü ile olmaktadır. Ardından bu lokalizer ile belirlenen bölgeye simultan PET ve MR görüntüleri alınmaktadır. Genel olarak orbitomeatal hat standart konumlandırma için kullanılmakta olup, hastanın başı çekim sırasında oynamaması için destekleyiciler ile sabitlenmektedir.

PET/MR cihazında kamera görüş açısından dolayı statik PET görüntüleme tercih edilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklarda rutin olarak belirli MRG sekansları alınmıştır. Bunlardan biri T1 Dixon sekansı olup, PET verisinin atenüasyon düzeltmesi için gereklidir. Aynı zamanda 3B T1 ve aksiyal T2 FLAIR sekansları da rutin olarak kaydedilmektedir.

T1 Dixon sekansı ile atenüasyon düzeltmesi yapılmakla birlikte, ticari olarak sunulan 2 noktalı DIXON MRG sekansı ve 3 boyutlu model tabanlı saçılma düzeltme algoritması ile üretilen atlas tabanlı atenüasyon düzeltme şablonu da kullanılmaktadır. Bu nedenle atenüasyon düzeltmesi için nörodejeneratif hastalarda ve kontrol grubunda 8 başlıklı kafa bobini ile görüntüleme yapılmıştır. Tipik olarak beyin PET/MR çekim süresi yaklaşık 15 dakika sürmektedir.

3.4. Beyin PET/MR Görüntülemeye Verilerin İşlenmesi

PET/MR'dan elde edilen PET görüntüleri sıralı alt küme beklenti maksimizasyonu (OSEM) çalıştıran Linux tabanlı iş istasyonunda (Advantage Workstation 4.7, GE Healthcare) işlendi. Görüntüler TOF bilgileri kullanılarak ve 128×128 piksellik bir görüntü matrisi (sıralı alt küme) boyutu dahil olmak üzere yinelemeli rekonstruksiyon kullanılarak yeniden oluşturulmuştur. Tüm beyin PET görüntüleri eşleşen T1 ağırlıklı MR görüntüleri ile kaydedildi.

3.5. Konvansiyonel Sayısal Analiz Yöntemi

3.5.1. SPM ile analiz

AH ve FTD hastalarının arasında grup bazında yapısal ve metabolizma farklılıklarını, aynı zamanda paternlerini belirlemek için voksel tabanlı morfometri yöntemlerinden olan MATLAB tabanlı SPM12 analizi (Wellcome Nörogörüntüleme Bölümü, Nöroloji Enstitüsü, Londra) uygulandı. Bireysel glikoz metabolizması ve gri cevher hacimsel değişikliklerini değerlendirmek için, grup bazında hasta verileri ile normal kontrol grubu verileri arasında iki örneklemli bir t testi gerçekleştirildi. Hastaların ve kontrol grubunun bölgesel olarak

metabolizma düzeyini standardize etmek (sayım normalizasyonu) amacıyla global beyin sayımları kullanıldı.

SPM 12 analizinde T1 ağırlıklı MR görüntüleri ve PET verileri, Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) beyin atlasına spatial olarak normalize edildi. Normalize edilen PET görüntülerine 8 mm'lik maksimum yarı tam genişlik (MYTG) değerine sahip üç boyutlu bir Gaussiyen filtre ile yumuşatma işlemi uygulandı. AAL-116 atlasında tanımlanmış olan standart ilgi alanlarından yararlanılarak PET görüntülerinden pons sayımlarına göre rSUV hesaplandı.

PET görüntülerinin t-testi ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarında, anlamlılık eşik değeri $p < 0,05$ (FWE düzeltilmiş) ve voksel bazında kapsam eşiği 50 olarak kabul edildi. AH ve FTD gruplarının, kontrol grubuna kıyasla hipometabolizma gösterdiği kortikal alanlar üç boyutlu beyin modelinde gösterildi.

SPM 12 analizinde aynı zamanda gruplar arası gri cevher hacimsel değerlerinin de karşılaştırılması amaçlandı. Bu karşılaştırmalar için voksel bazlı morfometri kullanıldı. Öncelikle tüm hastaların ve kontrol grubunun T1 ağırlıklı MR görüntüleri NIFTI (.nii) formatına uygun hale getirilip, gri cevhere uyan alanların segmentasyonu gerçekleştirildi. Normalizasyon seçeneğinden görüntüler MNI uzayına uygun olacak şekilde hizalandı. Gürültüyü azaltmak için 8 mm'lik MYTG düzeltirme işlemi uygulandı. Voksel bazlı grup karşılaştırmalarında benzer biçimde t-testi, $p < 0,05$ (FWE düzeltilmiş) anlamlılık ve 50 voksel bazında kapsam eşik değerleri kullanıldı. Bölgesel gri cevher hacim değerlerinin hesaplanması için yine AAL-116 beyin atlasından yararlanıldı.

Voksel düzeyinde metabolik düzey farkını test eden gruplar arası karşılaştırma, tüm beyin yapılarını içeren bir analiz olarak potansiyel grup farklılıklarının konumuna ilişkin herhangi bir önsel hipotez veya uzamsal kısıtlama olmaksızın gerçekleştirildi. Grup karşılaştırmaları, iki örneklemlili t testlerine karşılık gelen “popülasyon tasarımı karşılaştır” seçeneği kullanılarak yapıldı. Yapılan SPM analizinde, kontrast modeli [1, -1] şeklinde oluşturulduğu için hastalık gruplarının kontrol grubuna göre hipermetabolik olduğu alanlar incelenmedi.

3.6 BRAPH 2.0 yazılımı ile analiz

BRAPH 2.0 analizi üzerinden beyin metabolik bağlantısallık analizi gerçekleştirmek ve grup ağırlıklı yönlendirilmemiş grafikler yardımıyla iki denek grubunu karşılaştırmak için iletim hattı yapısal karşılaştırması komutu kullanıldı. Öncelikle AAL-116 atlası .xls (Microsoft Excel dosya uzantısı) formatında sisteme yüklendi. Daha sonrasında AH, FTD ve kontrol grubu verileri birbirleriyle ikili düzeyde analiz yapmak için yerleştirildi. İlk yerleştirilen grubun ağırlıklı yönlendirilmemiş grafiklere dayalı, önceden belirlenmiş graf metriklerinin özellikleri bakımından analizi gerçekleştirildi. İkinci olarak yerleştirilen grup da aynı parametreler kullanılarak ayrıca analiz edildi.

Uygulama üzerinden yapısal bağlantısallık analizi gerçekleştirmek amacıyla, her bir bireyin T1 ağırlıklı beyin MR görüntülerinin AAL-116 tabanlı hacimsel gri cevher değerleri elde edildi ve Excel dosyasına aktarıldı. Elde edilen veriler AH, FTD ve kontrol grupları olmak üzere birleştirildi. Metabolik

bağlantısallık analizinde olduğu gibi elde edilen grup verilerinin ikili olarak yapısal bağlantısallık analizi gerçekleştirildi.

Aynı metrik ölçümle analiz edilen iki grup da programın içinde yer alan beyin haritası üzerinden ya da global ölüm metriği kullanıldıysa sayısal değerler vasıtasıyla karşılaştırılarak ele alındı. Karşılaştırmada 500'lük permütasyon katsayısı kullanılarak anlamlı bağlantısallık bölgelerinin doğruluğunu arttırmak amaçlandı. Ayrıca anlamlılık düzeyini arttırmak için de FDR düzeltmesinden de yararlanıldı. FDR düzeyi 0,1 olarak seçilmiştir.

Elde edilen grup bazlı beyin görüntüleri, sagittal ve aksiyal kesitlerle oluşturuldu. Düğümsel metrikler kullanılarak elde edilen beyin görüntülerinde metabolik veya yapısal bağlantısallık bakımından ilk grup ikinci gruba nazaran daha yüksek düzey gösteriyorsa mavi renkle, ikinci grup daha yüksekse kırmızı renkli noktalar ile bu bölgeler temsil edildi. Ayrıca düğümsel metriklerin kullanıldığı beyin görüntülerinde, bağlantısallık derecesi yüksek ise düğümlerin çapları arttırılarak doğru orantılı olacak şekilde gösterildi.

Aynı zamanda BRAPH 2.0 yazılımı ile graf teorisine tabi tutulan, hacimsel gri cevher değerlerinden elde edilen yapısal bağlantısallık analizi bulguları ile rSUV değerlerinden elde edilen metabolik bağlantısallık analizi bulgularına, metrik bazında birbirlerinin korelasyonunu değerlendirmek amacı ile korelasyon analizi uygulandı. 8 adet düğümsel metriktен elde edilen her bir bölgesel değer bu analizde bağımlı değişken olarak ele alındı. Yapısal ve metabolik bağlantısallık analizleri sonucu elde edilen sayısal değerlerin ikili grup bazında belirlenen bir düğümsel metrikle korelasyon analizi yapıldı. Elde edilen korelasyon analizi

sonucunun anlamlılık skoru $p<0,05$ olarak belirlendi. Korelasyon kuvveti katsayısının değerlerine göre güçlü, orta ve zayıf düzeylerde kuvvet skalası oluşturuldu.

3.7. Sonuçların Karşılaştırılması ve İstatistiksel Analiz

PET görüntülerinin sayısal analiz (rSUV, z-skoru ve t-skoru) ile bağlantısallık analizi sonuçları gruplar arasında karşılaştırılırken normal dağılım özelliği gösterip göstermediğine göre parametrik veya nonparametrik testler kullanılarak gruplar arasında istatistiksel olarak tek-yönlü ANOVA ve Shapiro-Wilk testi ile karşılaştırıldı.

Uygulanan sayısal analiz sonuçlarının kategorik olarak normal/anormal olarak sınıflandırılabil-diği durumlarda ise karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizinden yararlanıldı. Yukarıda bahsedilen tüm parametrelerin istatistiksel hesaplamaları ve anlamlılığı için “IBM Statistics Package for the Social Sciences version 28.0 (SPSS ver. 28.0)” istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ eşik değeri olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

2016-2024 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında beyin PET/MR çekimi gerçekleştirilmiş olan 40 kişilik AH grubu, 32 kişilik FTD grubu ve yaşına göre normal düzeyde metabolik tutulumun izlendiği 44 kişilik kontrol grubu çalışma amacıyla retrospektif olarak analiz edildi.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışma kapsamına alınan AH grubunun 22'si erkek, 18'i kadındı. AH grubunun yaş ortalaması 64,6 (standart sapma: 7,8; aralık: 48-79) olarak hesaplandı. FTD tanılı hastaların 16'sını kadınlar, 16'sını ise erkekler oluşturmaktaydı. FTD grubunun yaş ortalaması 64,7'ydi (standart sapma: 9,2; aralık: 47-82). Çalışmada kontrol grubunun cinsiyet dağılımını 40 erkek, 4 kadın oluşturmaktaydı. Toplam yaş ortalaması 60,7 (standart sapma: 10,6; aralık: 35-85) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun demografik bilgileri

	AH grubu		FTD grubu		Kontrol grubu	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet						
Erkek	22	55	16	50	40	90,9
Kadın	18	45	16	50	4	9,1
Toplam	40	100	32	100	44	100
Yaş						
35-45	0	0	0	0	3	6,8
46-55	5	12,5	5	15,6	9	20,5
56-65	16	40	11	34,4	16	36,4
66-75	14	35	12	37,5	15	34,1
76-85	5	12,5	4	12,5	1	2,2
Toplam	40	100	32	100	44	100
	ortalama: 64,6 SS: 7,8 en küçük: 48 en büyük: 79		ortalama: 64,7 SS: 9,2 en küçük: 47 en büyük: 82		ortalama: 60,7 SS: 10,6 en küçük: 35 en büyük: 85	

Kontrol, AH ve FTD gruplarındaki yaşların dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Her üç grupta da $p > 0,05$ bulunduğundan normal dağılım varsayımı sağlandı (Kontrol: $p = 0,798$; AH: $p = 0,535$; FTD: $p = 0,652$). Normal dağılım varsayımı elde edildiği için yaş değişkeni açısından gruplar arası fark tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA analizine göre kontrol, AH ve FTD grupları arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,078$).

AH grubunu oluşturan 40 kişide MMSE ortalaması 21,0 (standart sapma: 6,6; aralık: 10-30) olarak bulundu. FTD grubunu oluşturan 32 kişide ise MMSE ortalaması 18,6 (standart sapma: 6,5; aralık: 8-28) olarak hesaplandı.

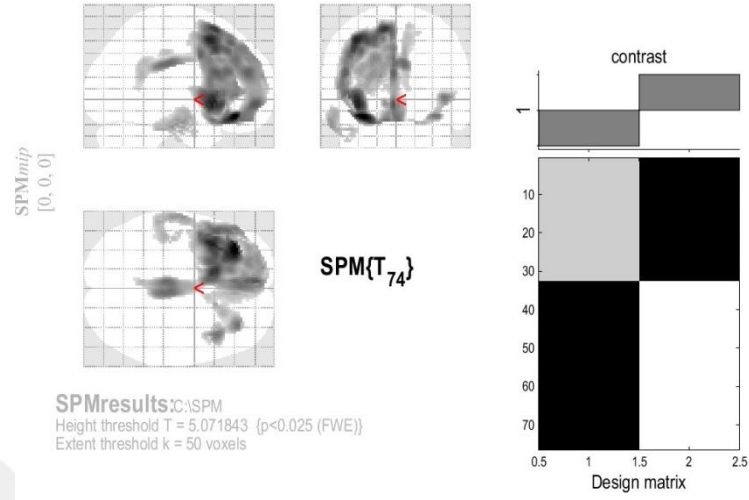
4.2. Beyin PET Görüntülerine Yapılan Grup Bazlı SPM Analizi Bulguları

4.2.1. SPM analizinde AH grubu ile kontrol grubu arasında metabolizma düzeyi karşılaştırması

AH grubunda kontrol grubuna nazaran sol parietal lobda, prekuneusta, posterior singulat kortekste, bilateral temporal lob lateral neokortikal kesimlerinde ve frontal lob sol yarısında parasagittal alanda kortikal metabolik tutulum düzeyleri azalmış olarak izlendi (Şekil 10).

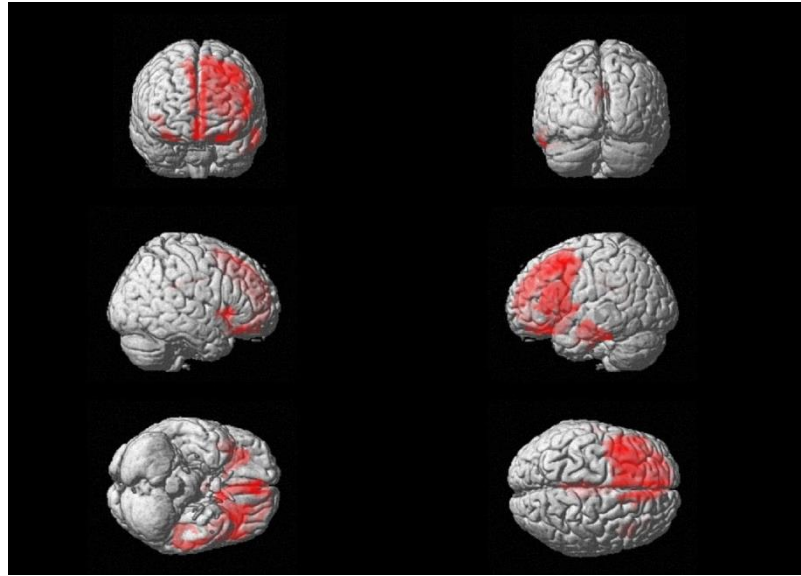
4.2.2. SPM analizinde FTD grubu ile kontrol grubu arasında metabolizma düzeyi karşılaştırması

FTD grubunda kontrol grubuna kıyasla bilateral frontal loblarda, temporal lob anterior kesimlerinde ve sol temporal lob lateral kesiminde kortikal metabolizma anlamlı olarak azalmıştı. Frontal lobda her iki lobda tanımlanan hipometabolizma alanı, sol yarıda ve prefrontal kortekste daha belirgin olarak görüldü (Şekil 11).



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _{eq})	p _{uncorr}			
0.000	4	0.000	0.000	7950	0.000	0.000	0.000	10.38	Inf	0.000	-32	36	-16
						0.000	0.000	9.53	7.67	0.000	-36	14	-6
						0.000	0.000	9.40	7.60	0.000	-38	12	50
		0.000	0.003	155	0.000	0.000	0.000	7.53	6.47	0.000	34	36	-16
						0.000	0.024	6.32	5.63	0.000	16	18	-22
						0.001	0.039	6.15	5.51	0.000	24	24	-22
		0.000	0.000	259	0.000	0.000	0.001	7.49	6.44	0.000	42	18	0
						0.001	0.057	6.03	5.42	0.000	36	18	-12
		0.000	0.000	324	0.000	0.000	0.006	6.76	5.95	0.000	-60	-22	-26
						0.000	0.006	6.75	5.94	0.000	-60	-12	-22
						0.000	0.025	6.30	5.62	0.000	-56	-34	-28



Şekil 11. FTD ve kontrol gruplarına ait PET görüntülerinin metabolik düzey açısından SPM12 analizi ile karşılaştırılması

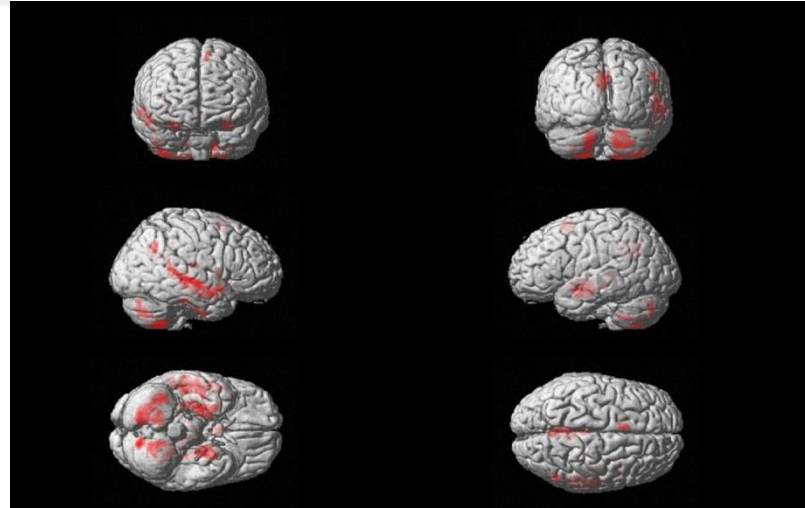
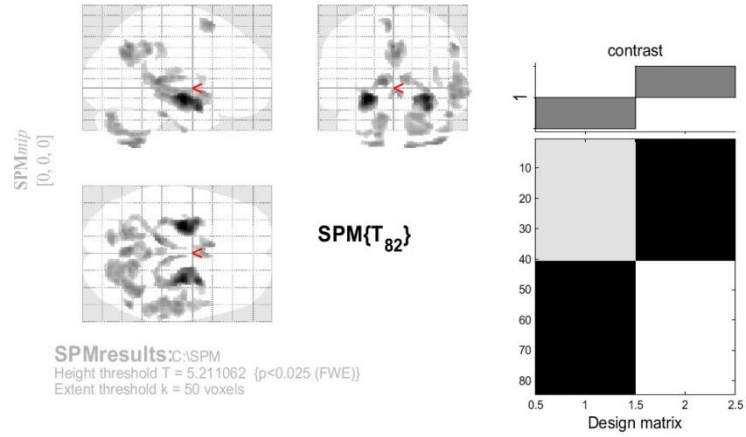
(Üstteki görselde FTD grubunda görülen hipometabolik alanların kesitsel görüntüleri; ortadaki görselde bu alanların koordinatları yer almaktadır. Altındaki görselde ise hipometabolik alanlar 3B beyin yüzeyi üzerine yansıtılarak kırmızı renkle belirtilmiştir.)

4.3. Beyin MR Görüntülerine Yapılan Grup Bazlı SPM Analizi

Bulguları

4.3.1. SPM 12 analizinde AH grubu ile kontrol grubu arasında hacimsel gri cevher düzeyi karşılaştırması

Grup bazlı olarak kontrol ve AH grupları, gri cevher hacmi bakımından karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklılıklar saptandı. Posterior singulat kortekste, prekuneusta, sağda belirgin olmak üzere her iki temporal lobda, sağ parietal lobda, sol frontal lob premotor kortekste ve her iki serebellar hemisferde AH grubunda kontrol grubuna nazaran gri cevher hacmi azalmıştı (Şekil 12).

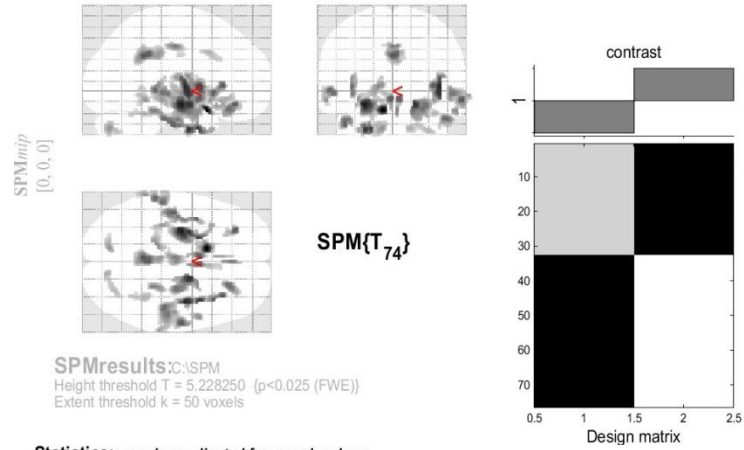


Şekil 12. AH ve kontrol gruplarının PET/MR görüntülerinden elde edilen gri cevher hacimlerinin SPM12 analizi ile karşılaştırılması

(Üstteki görselde AH grubunda görülen azalmış gri cevher alanlarının kesitsel görüntüleri; ortadaki görselde bu alanların koordinatları yer almaktadır. Alttaki görselde ise azalmış gri cevher alanları 3B beyin yüzeyi üzerine yansıtılarak kırmızı renkle belirtilmiştir.)

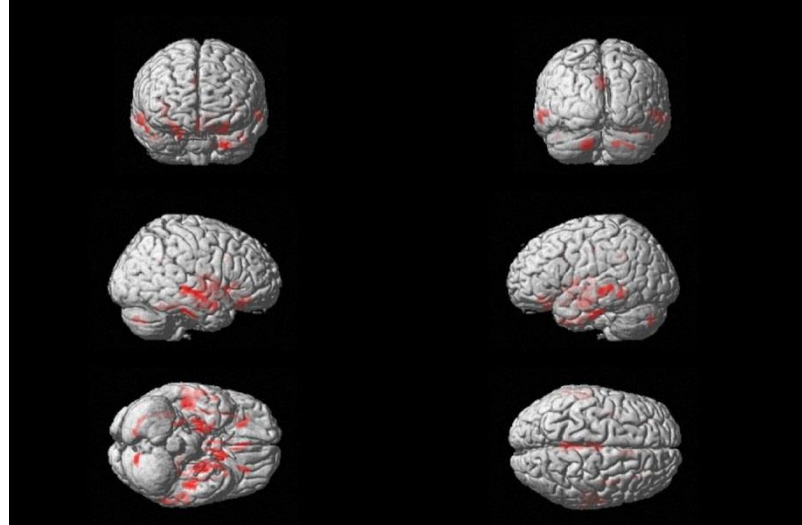
4.3.2. SPM analizinde FTD grubu ile kontrol grubu arasında hacimsel gri cevher düzeyi karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu gri cevher hacmi açısından SPM analizi ile karşılaştırıldığında yaygın olarak her iki temporal lob anterior, mezial ve lateral neokortikal kesimlerinde, posterior kesiminde belirgin olmak üzere singulat girusta, bilateral orbitofrontal kortekste ve her iki serebellumda FTD grubunda kontrol grubuna göre gri cevher hacmi azalmıştı (Şekil 13).



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level								mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z=)	p _{uncorr}						
0.000	25	0.000	0.002	90	0.000	0.000	0.000	8.84	7.28	0.000	-10	10	-20			
		0.000	0.000	997	0.000	0.000	0.001	8.22	6.90	0.000	-27	-12	-15			
						0.000	0.007	7.28	6.30	0.000	-3	4	-9			
						0.000	0.031	6.61	5.84	0.000	-15	-34	2			
		0.000	0.000	474	0.000	0.000	0.001	8.08	6.82	0.000	40	-8	2			
						0.000	0.002	7.75	6.61	0.000	39	4	2			
						0.000	0.007	7.31	6.32	0.000	34	26	3			
		0.000	0.000	717	0.000	0.000	0.001	7.94	6.73	0.000	18	-4	-15			
						0.000	0.012	6.93	6.06	0.000	28	-16	-15			
						0.000	0.044	6.49	5.76	0.000	21	2	-22			
		0.000	0.000	160	0.000	0.000	0.002	7.85	6.67	0.000	-26	-4	-39			
						0.000	0.002	7.79	6.63	0.000	-21	3	-38			
						0.000	0.012	6.93	6.06	0.000	-27	-14	-34			
		0.000	0.000	545	0.000	0.000	0.007	7.33	6.34	0.000	-2	-46	32			
						0.000	0.061	6.32	5.63	0.000	0	-33	32			
		0.000	0.000	514	0.000	0.000	0.007	7.31	6.32	0.000	62	-10	-10			
						0.000	0.012	6.91	6.05	0.000	52	-24	-4			
						0.001	0.092	6.18	5.53	0.000	68	-32	-6			
		0.000	0.009	62	0.002	0.000	0.007	7.28	6.30	0.000	-28	38	-15			
						0.003	0.230	5.79	5.24	0.000	-24	28	-21			
		0.000	0.002	95	0.000	0.000	0.007	7.25	6.28	0.000	3	4	-9			



Şekil 13. FTD ve kontrol gruplarının PET/MR görüntülerinden elde edilen gri cevher hacimlerinin SPM12 analizi ile karşılaştırılması

(Üstteki görselde FTD grubunda görülen azalmış gri cevher alanlarının kesitsel görüntüleri; ortadaki görselde bu alanların koordinatları yer almaktadır. Altındaki görselde ise azalmış gri cevher alanları 3B beyin yüzeyi üzerine yansıtılarak kırmızı renkle belirtilmiştir.)

4.4. Grup Bazlı Metabolik Bağlantısallık Analizi Bulguları

AH ve FTD gruplarında uygulanan metabolik bağlantısallık analizi ile ilgili sonuçlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. AH-FTD gruplarının kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık düzeyi ve bağlantısallıkta farklılaşmanın görüldüğü kortikal alanlar

	AH grubu		FTD grubu	
	Düzye	Kortikal alan(lar)	Düzye	Kortikal alan(lar)
Derece	↓	oksipital lob, hipokampüs, posterior singulat korteks	↓	talamus, amigdala
Kümelenme katsayısı	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, talamus	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, talamus, putamen
Yol uzunluğu	↑	temporal, parietal loblar, singulat korteks	↑	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, talamus, putamen
Küresel verimlilik	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, talamus	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, putamen
Yerel verimlilik	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, talamus, bazal ganglia	↓	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, bazal ganglia, hipokampüs
Aradalık Merkezliği	↑	frontal lob	↑	temporal ve parietal loblar
Topluluk yapısı	↑	parietal, frontal loblar, bazal ganglia, talamus	↑↓	temporal, parietal loblar, amigdala
Katılım Katsayısı	↑	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, bazal ganglia, talamus	↑	temporal, parietal, oksipital, frontal loblar, singulum, hipokampüs, amigdala

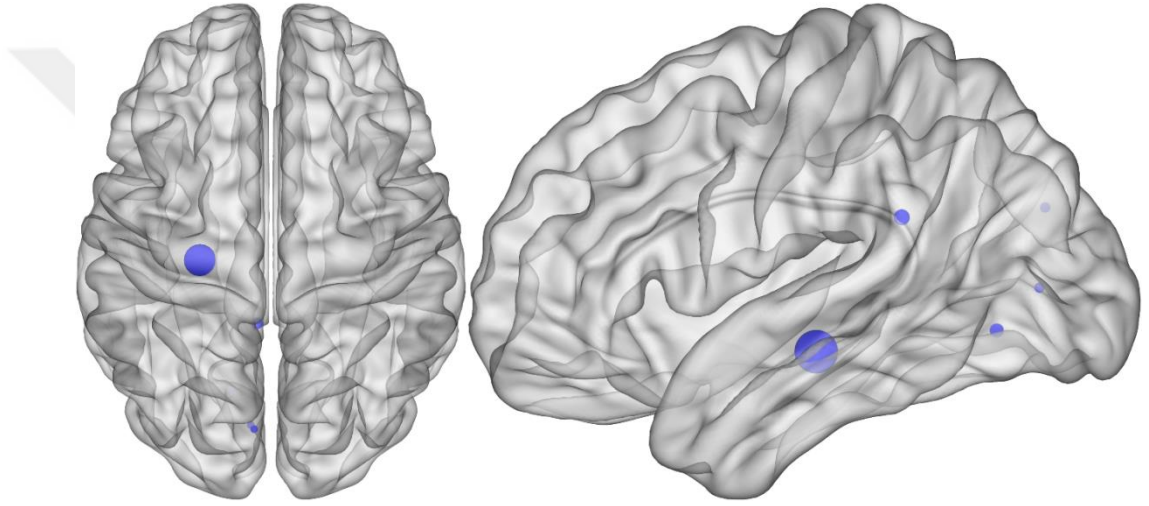
(↑ simgesi ile kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık düzeyinde artış; ↓ simgesi ile kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık düzeyinde azalış; ↑↓ simgesi ile kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık düzeyinde hem artış hem de azalış olması ifade edilmektedir.)

4.4.1. Derece ölçümü bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

AH ile kontrol grubu derece metriği bakımından karşılaştırıldığında, AH grubunda posterior singulat korteks sol yarısında, sol hipokampüste, sol kalkarin

sulkusta, sol lingual girusta ve sol kuneusta kontrol grubuna nazaran azalmış derece mevcuttu. Derecelilik bakımından iki grup arasında en büyük fark sol hipokampal bölgedeydi. Kalkarin sulkus, lingual girus ve kuneus oksipital lobu oluşturan yapılar olduğundan dolayı, sol oksipital loba ait 3 bölgede derecede azalma izlenmekteydi (Şekil 14).

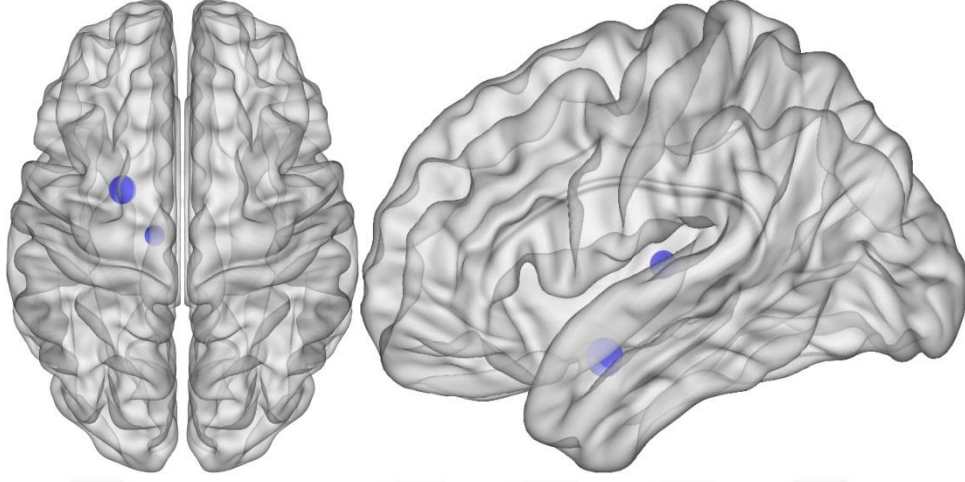


Şekil 14. AH ve kontrol gruplarının derece metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış dereceliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise beynin sol yarısında anlamlı değişiklikler mevcut olup, FTD grubunda talamusta ve amigdalada kontrol grubuna göre azalmış derece izlenmekteydi (Şekil 15).



Şekil 15. FTD ve kontrol gruplarının derece metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış dereceliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

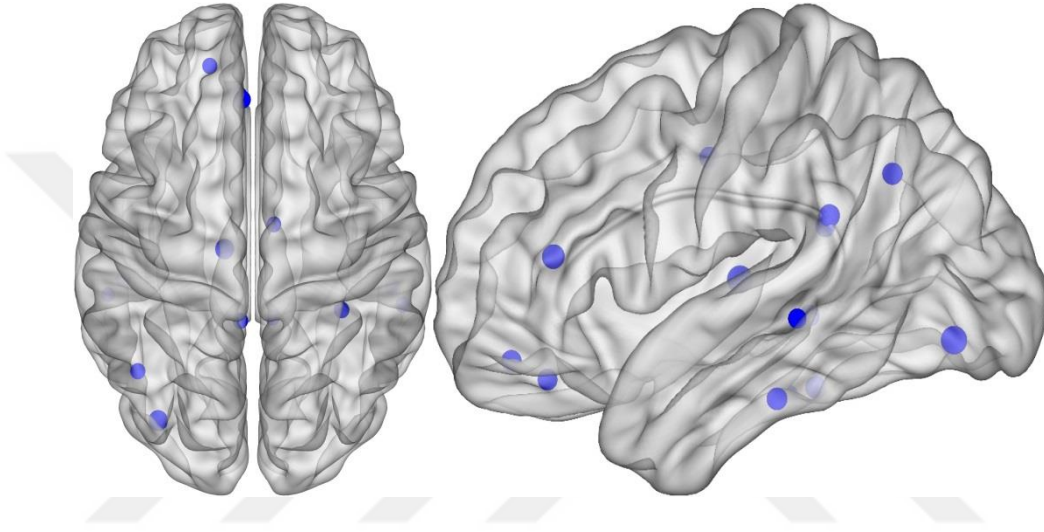
4.4.2. Kümelenme katsayısı bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, her iki temporal lobun orta ve inferior kesimlerinde, sol talamusta, sol anguler girusta, sol oksipital lob inferior kesiminde, sağ fusiform girusta, singulat kortekste, sol girus rektusta ve sol frontal lob orta kesiminde AH grubunda kontrol grubuna göre azalmış kümelenme katsayısı mevcuttu.

Girus rektusta meydana gelen kümelenme katsayısında azalma, frontal lobun inferior kesiminin medialine karşılık gelmekteydi. Singulat korteksin anterior, orta ve posterior kesimleri ayrıca değerlendirildiğinde posterior segmentinde bilateral, anterior segmentinde sol yarıda ve orta segmentinde sağ

yarıda azalma mevcuttu. Sağ fusiform girustaki azalma ise lateral oksipitotemporal kortikal alanda etkilenme olduğunu göstermekteydi. AH grubunun kontrol grubuna göre kümelenme katsayısında artış gösterdiği bir alan mevcut değildi (Şekil 16).



Şekil 16. AH ve kontrol gruplarının kümelenme katsayısı ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

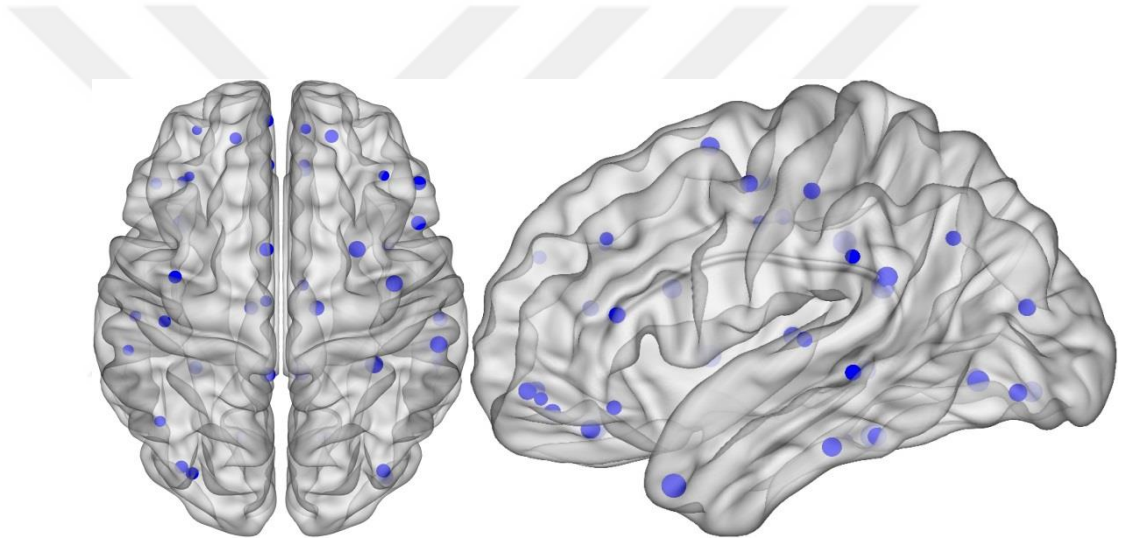
(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış katsayının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu kümelenme katsayısı açısından karşılaştırıldığında, yaygın olarak her iki temporal lobda, bilateral talamusta, sağ putamende, sol anguler girusta, her iki supramarginal girusta, bilateral oksipital lob orta ve inferior kesimlerinde, her iki fusiform girusta, sol postsantral-bilateral presantral giruslarda, her iki lingual girusta, sağ insulada, yaygın olarak singulumda, bilateral girus rektusta, her iki frontal lob superior ve orbital

kesimlerinde, sol tamamlayıcı motor kortekste FTD hastalığı grubunda kontrol grubuna göre azalmış kümelenme katsayısı mevcuttu (Şekil 17).

FTD grubunda azalma gösteren alanlar belirgin sağ/sol hemisfer asimetrisi göstermemekle beraber, beynin anterior yapılarında posteriora göre bir miktar daha fazlaydı. FTD hastalığı grubunda kontrol grubuna göre kümelenme katsayısı bakımından anlamlı olarak artış gösterdiği kortikal alan saptanmadı.



Şekil 17. FTD ve kontrol gruplarının kümelenme katsayısı metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

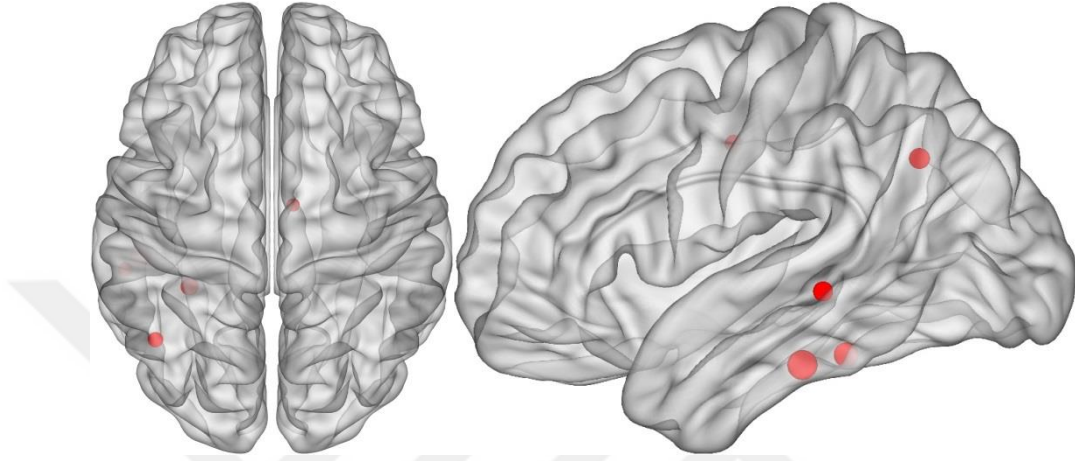
(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış katsayının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.3. Yol uzunluğu bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Yol uzunluğu metriği bakımından iki grup arasındaki farklılıklar, beyinde daha çok sol yarıda mevcuttu. AH grubunda; sol temporal lob orta ve inferior kesimlerinde, sol anguler girusta, sol fusiform girusta ve singulat korteksin orta

segmentinde sağ yarıda kontrol grubuna göre artmış yol uzunluğu izlenmekteydi (Şekil 18).



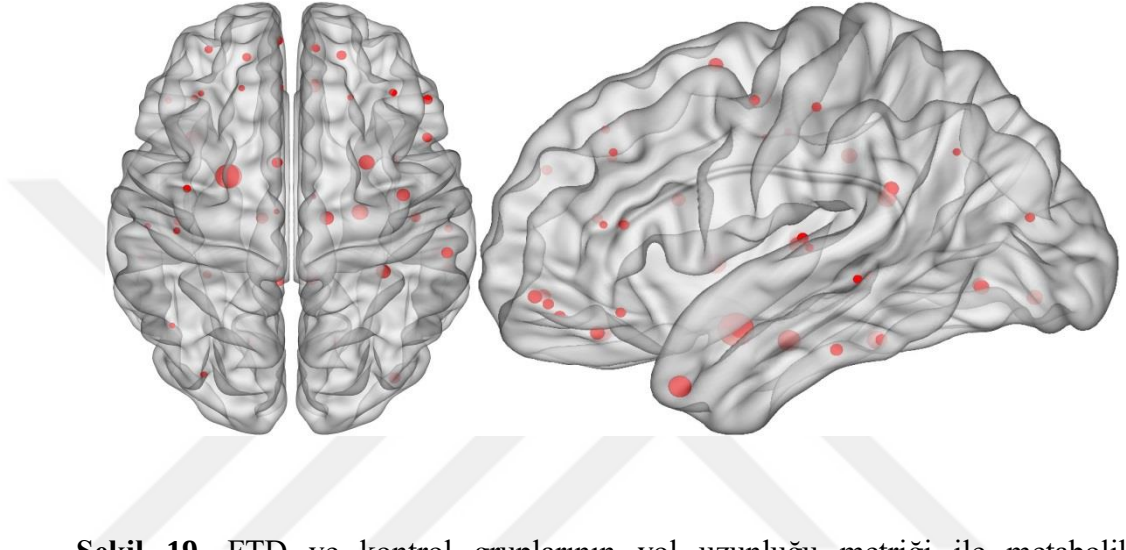
Şekil 18. AH ve kontrol gruplarının yol uzunluğu ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış yol uzunluğunun görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu yol uzunluğu metriği bakımından karşılaştırıldığında, beynin anteriorunda posteriora göre daha fazla değişiklik mevcuttu. Yaygın olarak her iki temporal lobda, her iki Heschl girusunda, bilateral talamusta, sağ putamende, sol anguler girusta, sağ supramarginal girusta, sol postsantral-bilateral presantral girusta, bilateral fusiform girusta, her iki oksipital lobda, her iki lingual girusta, sol amigdalada, sağ parahipokampal alanda, yaygın olarak singulumda, sağ insulada, her iki girus rektusta, sol tamamlayıcı motor kortekste, orbital korteks de dahil olmak üzere yaygın olarak frontal lobda her iki yarıda FTD grubunda kontrol grubuna göre artmış bir yol

uzunluğu izlenmekteydi. FTD grubunun kontrol grubuna göre yol uzunluğu bakımından azalma gösterdiği herhangi bir kortikal alan mevcut değildi (Şekil 19).



Şekil 19. FTD ve kontrol gruplarının yol uzunluğu metriği ile metabolik bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

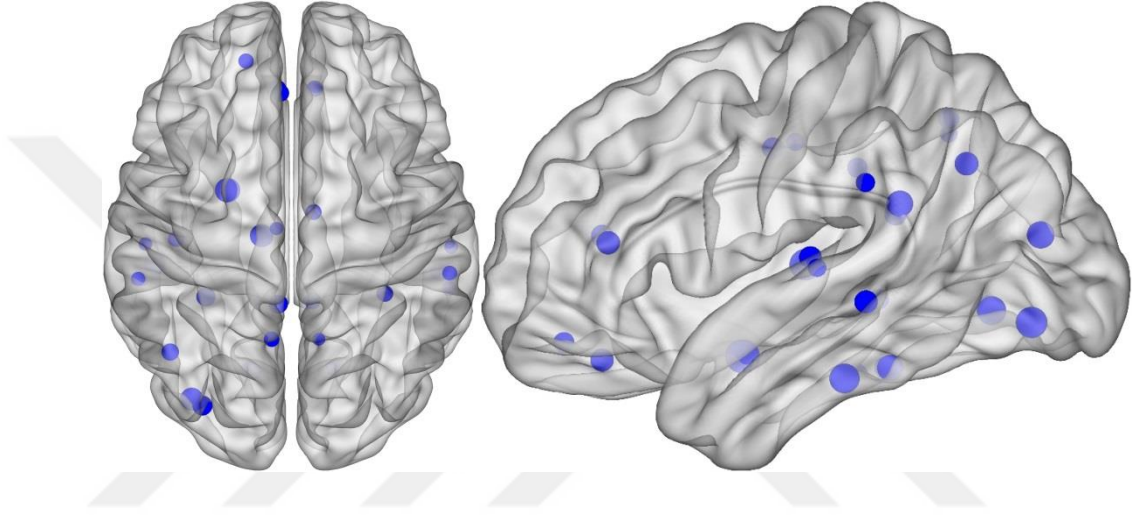
(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış yol uzunluğuğunun görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.4. Küresel verimlilik bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu küresel verimlilik bakımından karşılaştırıldığında, AH grubunda birçok bölgede verimlilik azalmış olarak gözlendi. Bu bölgeler; bilateral temporal lob, sol talamus, sol Heschl girus, sol anguler girus, bilateral prekuneus, bilateral supramarginal girus, bilateral fusiform girus, sol oksipital lob orta ve inferior kesimleri, bilateral lingual girus, sol amigdala, singulat korteksin her iki yarısı ve sol girus rektustan oluşmaktaydı

(Şekil 20). Her iki lingual girusta azalmış verimlilik gözlenmesi, küresel verimlilik metriği açısından medial oksipitotemporal lobun da etkilenmiş olduğunu göstermekteydi. AH grubunun verimlilik bakımından kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdiği bir alan bulunmadı.



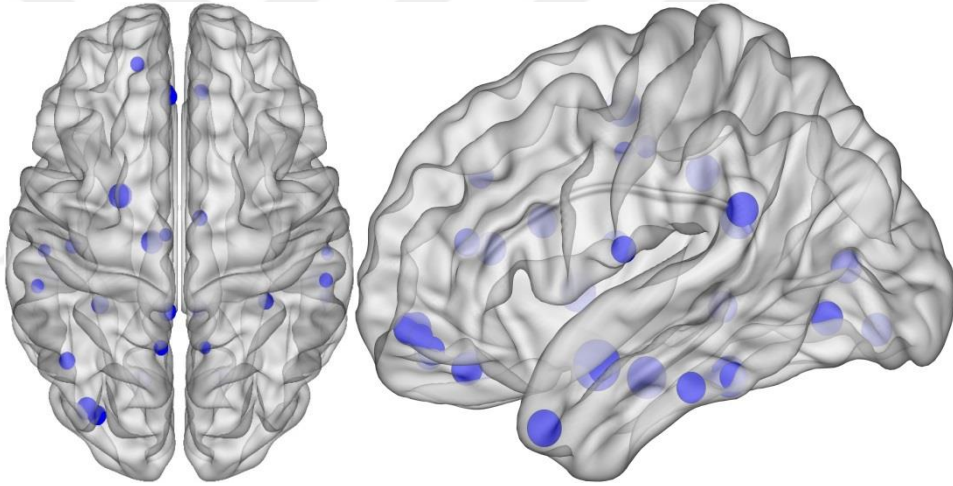
Şekil 20. AH ve kontrol gruplarının küresel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış küresel verimliliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Küresel verimlilik bakımından FTD ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, anterior beyin yapılarında daha belirgin değişiklikler mevcuttu. Aynı zamanda iki grup arasındaki küresel verimlilik açısından sağ/sol asimetrisi incelendiğinde sağ hemisferde farklılıklar daha baskın olarak izlenmekteydi.

Her iki temporal lob orta-inferior kesimlerinde, sağ putamende, sağ supramarginal girusta, her iki fusiform girusta, sağ oksipital lob inferior kesiminde, bilateral lingual girusta, sağ kalkarin sulkusta, sol amigdalada, sağ parahipokampal kortikal alanda, yaygın olarak singulumda, her iki girus rektusta, her iki orbitofrontal kortekste, frontal lob sağ yarısında orta-inferior kesimlerinde, sağ presantral girusta FTD hastalığı grubunda kontrol grubuna göre azalmış küresel verimlilik saptandı (Şekil 21).



Şekil 21. FTD ve kontrol gruplarının küresel verimlilik ile metabolik bağlantısalılık bakımından karşılaştırılması

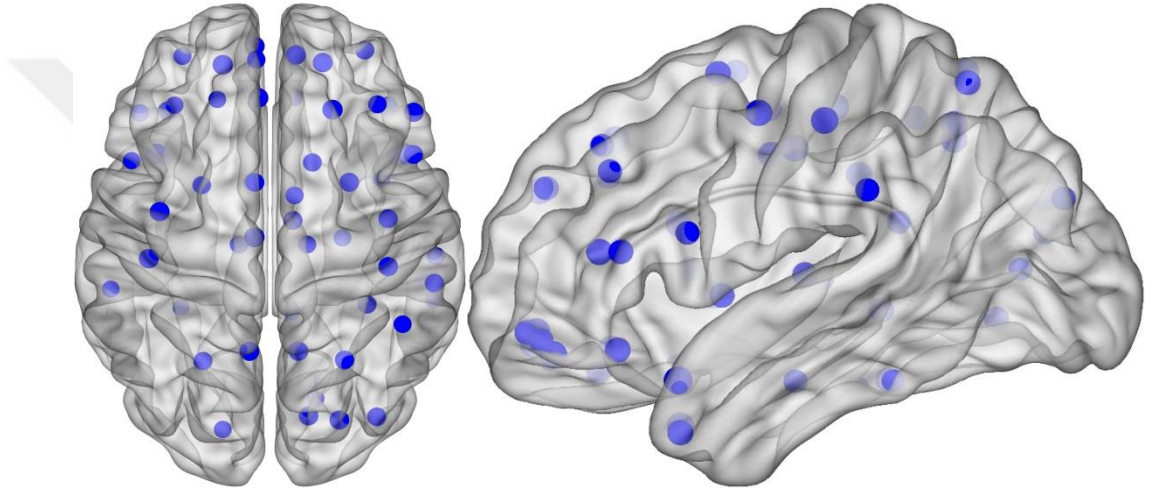
(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış küresel verimliliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.5. Yerel verimlilik bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Bilateral frontal, parietal, temporal ve oksipital loblarda, singulat korteksin orta ve posterior segmentlerinde, her iki talamusta ve bazal ganglialarda, bilateral

supramarginal ve fusiform girusta, bilateral prekuneusta AH grubunda kontrol grubuna göre azalmış yerel verimlilik saptandı. Aynı zamanda sağ kuneusta ve kalkarin sulkusta, sağ parahipokampal girusta, sağ insulada ve sağ girus rektusta AH grubunda azalmış yerel verimlilik mevcut olup, serebral hemisferin sağ yarısı simetriğine oranla daha ağırlıklı olarak etkilenmişti (Şekil 22).



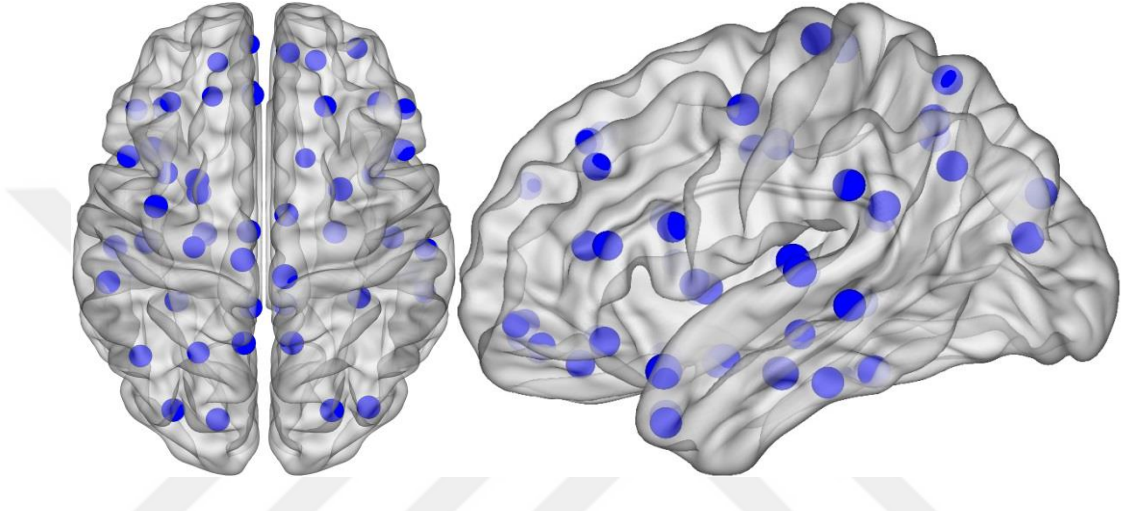
Şekil 22. AH ve kontrol gruplarının yerel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış yerel verimliliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki temporal lobda, bilateral Heschl girusunda, sol putamen ve sağ kaudat nukleus olmak üzere bazal ganglia yapılarında, her iki parasantral lobülde, bilateral prekuneusta, sol angular ve supramarginal girus yapılarında, bilateral fusiform girusta, sol parietal lob inferior kesiminde, bilateral oksipital lob üst-orta kesimlerinde, her iki amigdalada ve parahipokampal kortikal alanda, sol hipokampüste, yaygın olarak singulumda, her iki insulada, sol girus rektusta,

bilateral orbitofrontal korteks ve sol presantral girus da dahil olmak üzere yaygın olarak frontal lobda FTD grubunda kontrol grubuna göre azalmış yerel verimlilik gözlemlendi (Şekil 23).



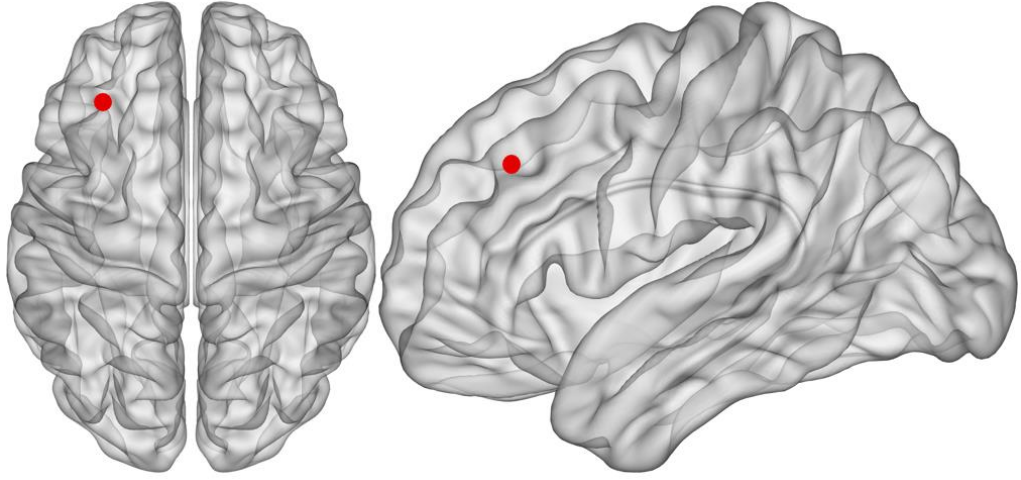
Şekil 23. FTD ve kontrol gruplarının yerel verimlilik ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış yerel verimliliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.6. Aradalık merkezliği bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Aradalık merkezliği metriği bakımından karşılaştırma yapıldığında, AH grubunda kontrol grubuna göre sol frontal lobun orta segmentinde olmak üzere tek bir odakta artış mevcuttu (Şekil 24).

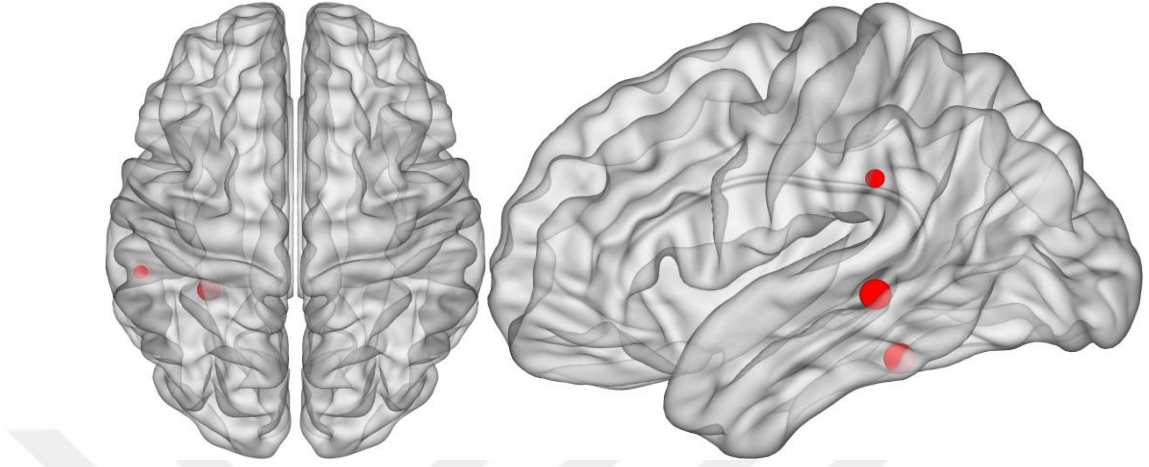


Şekil 24. AH ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış merkezliğin görüldüğü alan soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD ve kontrol grupları aradalık merkezliği bakımından karşılaştırıldığında tüm farklılıklar sol hemisfere aitti. FTD grubunda sol temporal lob orta kesiminde, sol supramarginal girusta, sol fusiform girusta kontrol grubuna göre artmış aradalık merkezliği saptandı (Şekil 25). Kontrol grubuna göre FTD grubunda aradalık merkezliği açısından azalma gösteren bir bölge izlenmedi.



Şekil 25. FTD ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış merkezliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.7. Modülerlik bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Modülerlik bakımından kontrol grubu ($m=0,0395$) ve AH grubu ($m=0,0760$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,1$). Modülerlik metriği graf analizinde global parametreler arasında yer aldığından dolayı, 3D beyin modeli üzerinde görselleştirilmedi.

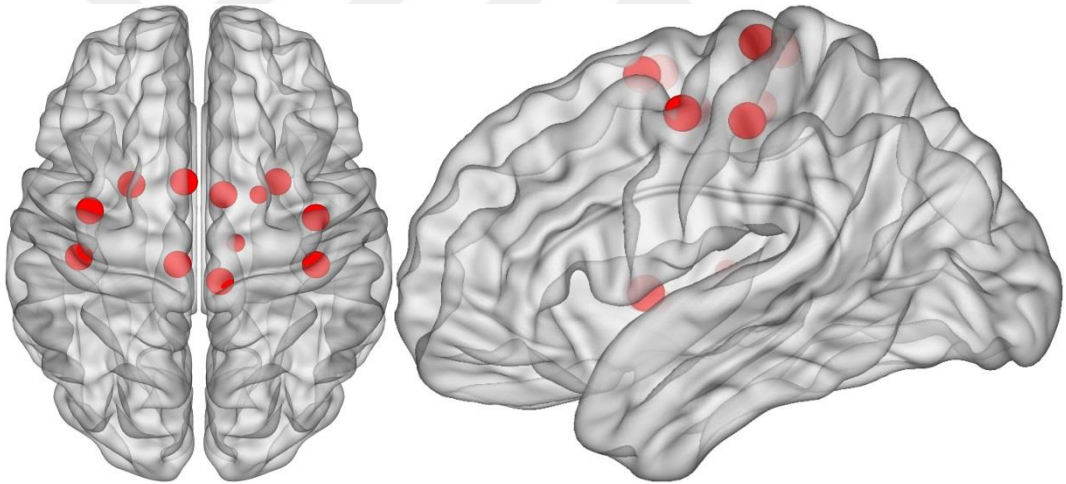
FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

İki grup modülerlik bakımından incelendiğinde, kontrol grubu ($m=0,0395$) ve FTD grubu ($m=0,0783$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,08$).

4.4.8. Topluluk yapısı bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Kontrol grubu ve AH grubu topluluk yapısı bakımından karşılaştırıldı. AH grubunda kontrol grubuna göre her iki presantral ve postsantral girusta, her iki parasantral lobülde, bilateral tamamlayıcı motor kortekste, bilateral putamende ve sağ globus pallidusda olmak üzere bazal gangliya ait yapılarda, sağ talamusta artış olduğu izlendi (Şekil 26).



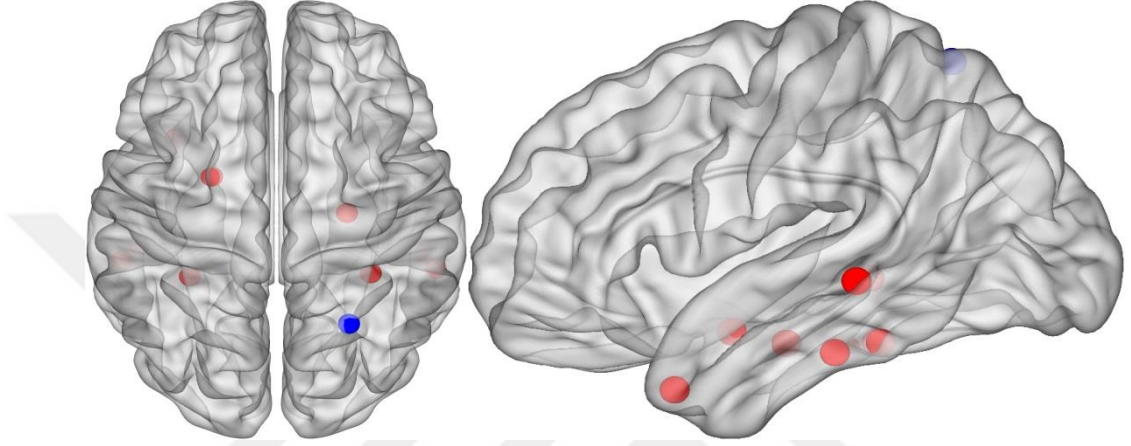
Şekil 26. AH ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış topluluk yapısının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, her iki grupta da diğere göre topluluk yapısı bakımından üstünlük gösterdiği alanlar mevcuttu. Her iki temporal lobda, her iki fusiform girusta, sol amigdalada ve sağ parahipokampal

kortikal alanda FTD grubunda kontrol grubuna göre artış gözlenirken; sağ parietal lob superior kesiminde FTD grubunda kontrol grubuna göre azalma mevcuttu (Şekil 27).



Şekil 27. FTD ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

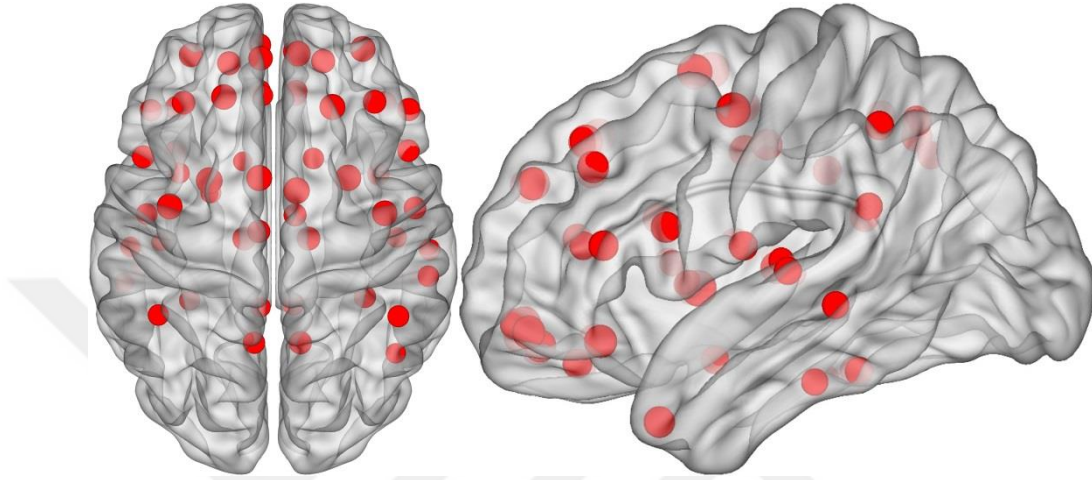
(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış ve azalmış topluluk yapısının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda sırasıyla kırmızı ve mavi renk ile işaretlenmiştir.)

4.4.9. Katılım katsayısı bakımından grupların karşılaştırılması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

AH ve kontrol grupları katılım bakımından karşılaştırıldığında; beyin anteriorunda posteriora nazaran daha belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktaydı. Her iki tamamlayıcı motor korteks, girus rektus ve presentral girus da dahil olmak üzere yaygın olarak frontal lobda, bilateral insulada, yaygın olarak singulumda, her iki temporal lobda, her iki Heschl girusta, bilateral talamusta, kaudat nukleusta ve putamende, prekuneusta her iki yarıda, sağ anguler ve supramarginal giruslarda, her iki parietal lob inferior kesimlerinde, bilateral fusiform giruslarda,

sağ lingual girusta ve sol amigdalada AH grubunda kontrol grubuna göre artmış katılım katsayısı gözlemlendi (Şekil 28).

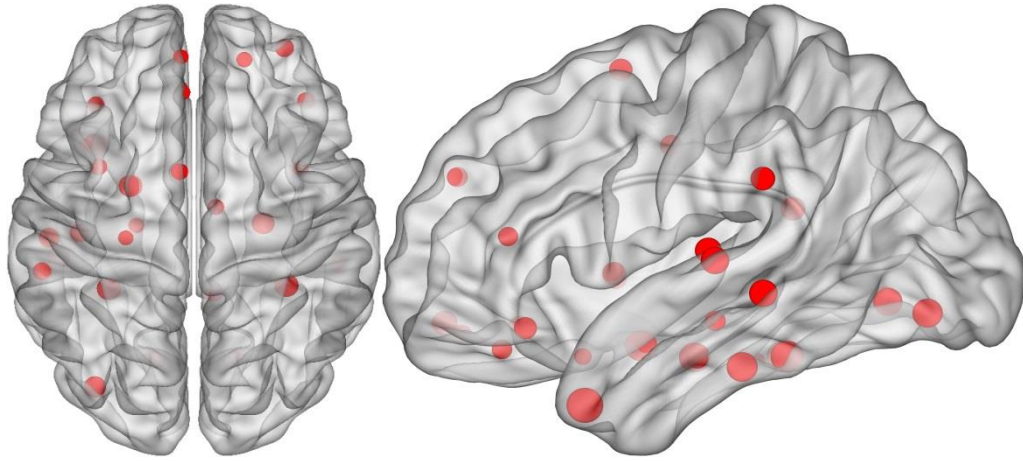


Şekil 28. AH ve kontrol gruplarının katılım katsayısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış katılım katsayısının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ve kontrol grubu katılım katsayısı bakımından karşılaştırıldığında solda belirgin olmak üzere her iki temporal lobda, sol Heschl girusta, sol supramarginal girusta, her iki fusiform girusta, sol oksipital lob inferior kesiminde, bilateral lingual kortikal alanda, her iki parahipokampal girusta, sol amigdalada ve sol hipokampüste, singulumda, her iki insulada, sol girus rektusta, sol frontal lob superior kesiminde ve tamamlayıcı motor kortekste, bilateral orbitofrontal kortekste FTD grubunda kontrol grubuna göre artmış katılım katsayısı saptandı (Şekil 29).



Şekil 29. FTD ve kontrol gruplarının katılım katsayısı ile metabolik bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış katılım katsayısının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

4.5. Grup Bazlı Yapısal Bağlantısallık Analizi Bulguları

AH ve FTD gruplarında uygulanan yapısal bağlantısallık analizi ile ilgili sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. AH-FTD gruplarının kontrol grubuna göre yapısal bağlantısallık düzeyi ve bağlantısallıkta farklılaşmanın görüldüğü kortikal alanlar

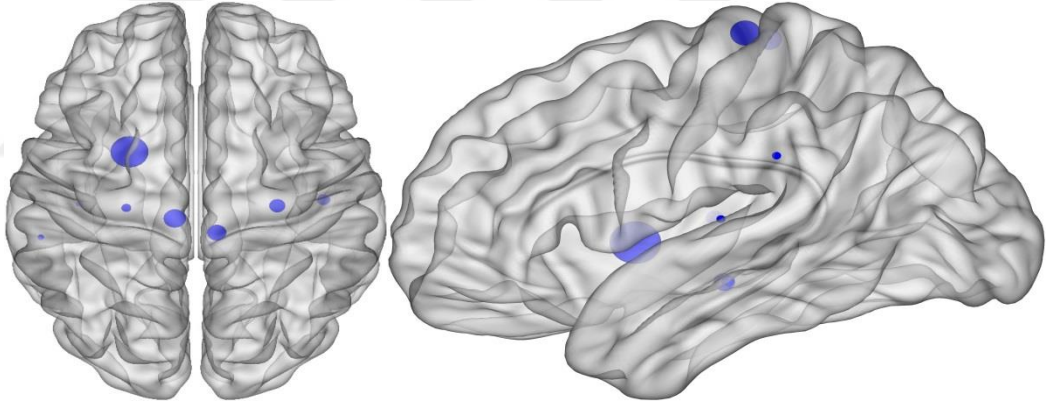
	AH grubu		FTD grubu	
	Düzye	Kortikal alan(lar)	Düzye	Kortikal alan(lar)
Derece	↓	temporal, parietal, frontal loblar, putamen, hipokampus	↓	temporal, frontal loblar, amigdala, posterior singulat korteks
Kümelenme katsayısı	↔	∅	↔	∅
Yol uzunluğu	↑	frontal lob	↔	∅
Küresel verimlilik	↔	∅	↔	∅
Yerel verimlilik	↔	∅	↔	∅
Aradalık Merkezliği	↑	okspital, frontal loblar	↑	temporal, oksipital, frontal loblar, hipokampus
Topluluk yapısı	↔	∅	↑	temporal, frontal loblar, kaudat nukleus, hipokampus, anterior singulat korteks
Katılım Katsayısı	↔	∅	↔	∅

(↑ simgesi ile kontrol grubuna göre yapısal bağlantısallık düzeyinde artış; ↓ simgesi ile kontrol grubuna göre yapısal bağlantısallık düzeyinde azalma olması ifade edilmektedir. ↔ işareti ile kontrol grubuna göre yapısal bağlantısallık düzeyinde anlamlı bir farkın olmadığı; ∅ işareti ile anlamlı farklılık bulunan bir kortikal alan bulunmadığı belirtilmektedir.)

4.5.1. Derece ölçümü bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu arasında yapısal bağlantısallık açısından bir karşılaştırma yapıldığında anlamlı olarak farklılıkların bulunduğu alanlar mevcuttu. Bilateral Heschl girusunda, sol putamende, her iki parasantral lobülde, sol supramarginal girusta, bilateral hipokampüste AH grubunda kontrol grubuna nazaran azalmış derecelik mevcuttu. AH grubunun kontrol grubuna göre artış gösterdiği herhangi bir alan mevcut değildi (Şekil 30).

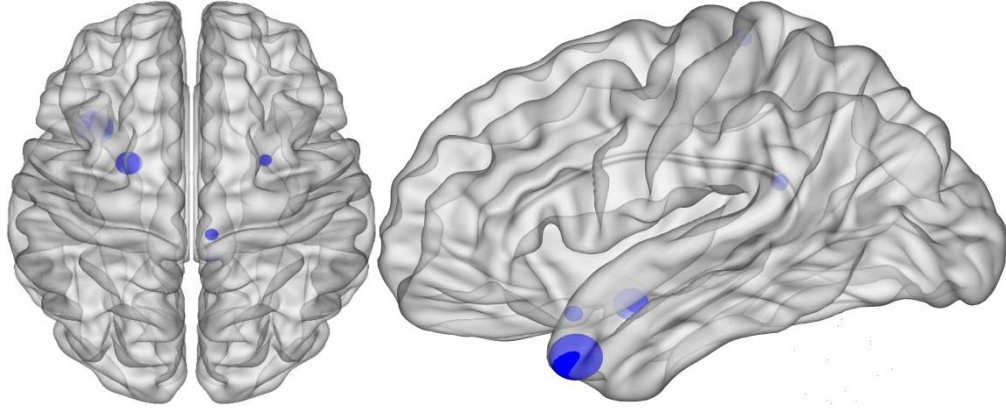


Şekil 30. AH ve kontrol gruplarının derece metriği ile yapısal bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış dereceliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında ise sol temporal lobda, her iki amigdalada, posterior singulat korteks sağ yarısında ve sağ parasantral lobülde anlamlı olarak FTD grubunda derecelik bakımından azalma izlenmekteydi (Şekil 31).



Şekil 31. FTD ve kontrol gruplarının derece metriği ile yapısal bağlantısallık bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış dereceliğin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda mavi renk ile işaretlenmiştir.)

4.5.2. Kümelenme katsayısı bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Kümelenme katsayısı bakımından AH grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak bölgesel açıdan bir farklılık saptanmadı.

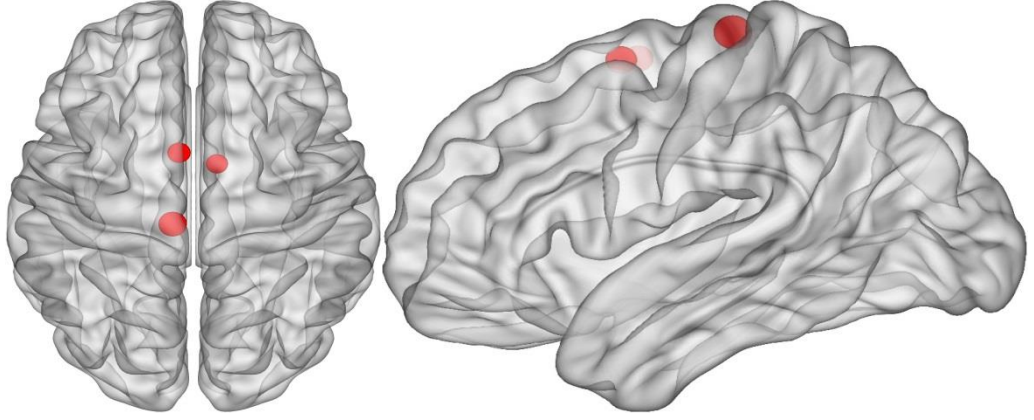
FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

FTD ve kontrol grupları arasında kümelenme katsayısı bakımından belirgin ve anlamlı bir farklılık izlenmedi.

4.5.3. Yol uzunluğu bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup karşılaştırıldığında, sol parasantral lobülde ve her iki tamamlayıcı motor kortekste AH grubunda kontrol grubuna göre artmış yol uzunluğu bulundu (Şekil 32).



Şekil 32. AH ve kontrol gruplarının yol uzunluğu ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış yol uzunluğunun görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında yol uzunluğu bakımından anlamlı olarak farklı bir sonuç mevcut değildi.

4.5.4. Küresel verimlilik bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında küresel verimlilik bakımından anlamlı olarak farklı bir sonuç mevcut değildi.

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Kontrol ve FTD grupları arasında küresel verimlilik metriği bakımından anlamlı bir farklı sonuç izlenmemekteydi.

4.5.5. Yerel verimlilik bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında yerel verimlilik bakımından anlamlı olarak farklı bir sonuç mevcut değildi.

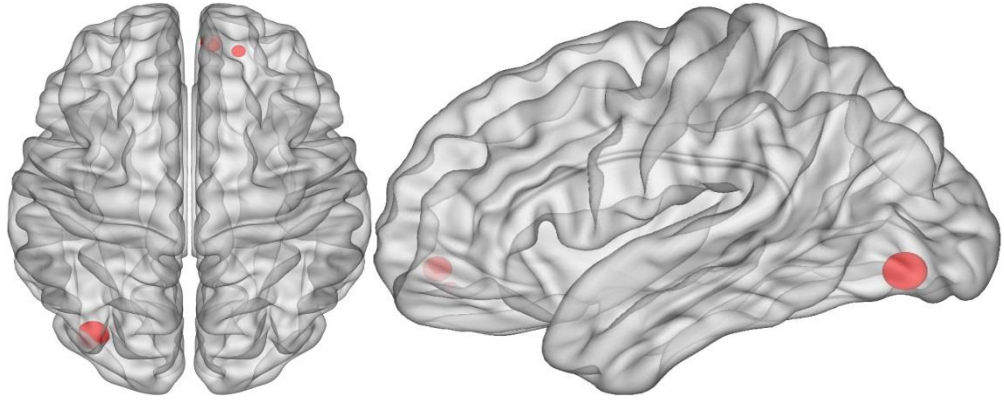
FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında yerel verimlilik metriği bakımından anlamlı bir farklı sonuç dikkat çekmedi.

4.5.6. Aradalık merkezliği bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Oksipital lob inferior kesimi sol yarısında ve frontal lob sağ yarısında superior-orta kesimlerinde orbitofrontal kortikal alanlarda AH grubunda kontrol grubuna göre artmış bir aradalık merkezliği izlenmekteydi (Şekil 33)

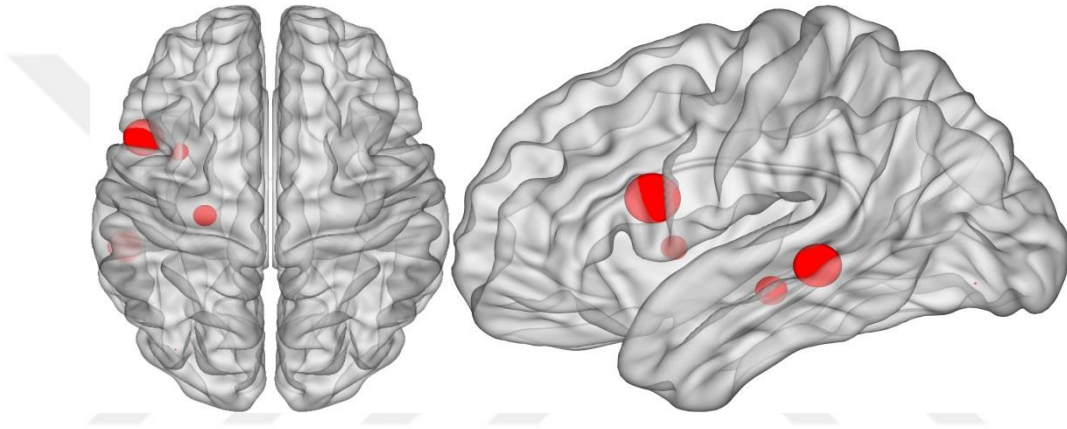


Şekil 33. AH ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(AH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış aradalık merkezliğinin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup aradalık merkezliği metriği bakımından karşılaştırıldığında, sol temporal lob orta kesiminde, sol hipokampüste, sol insulada, sol frontal lob inferior kesimi operküler segmentte ve sol oksipital lob inferior kesiminde FTD grubunda artmış bir aradalık merkezliği mevcuttu (Şekil 34).



Şekil 34. FTD ve kontrol gruplarının aradalık merkezliği ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış aradalık merkezliğinin görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

4.5.7. Modülerlik bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Kontrol grubu ($m=0,0218$) ve AH grubu ($m=0,0661$) arasında global metrikler sınıfında yer alan modülerlik bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,06$)

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Kontrol grubu ($m=0,0218$) ve FTD grubu ($m=0,0360$) arasında modülerlik bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,19$).

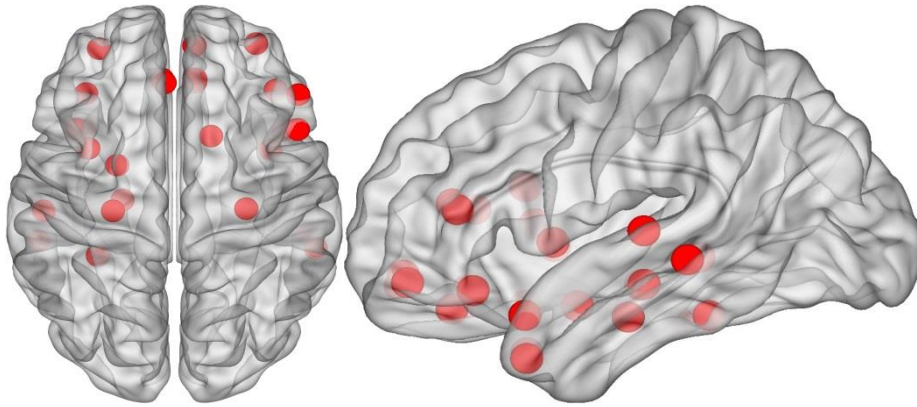
4.5.8. Topluluk yapısı bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında topluluk yapısı bakımından anlamlı bir farklılık izlenmedi.

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Bilateral temporal lobda, sağ kaudat nukleusta, sol fusiform girusta, sol amigdalada ve parahipokampal kortikal alanda, bilateral hipokampüste, anterior singulat kortekste her iki yarıda, her iki insulada ve girus rektusta, sağ frontal lob superior kesiminde, sağda belirgin olmak üzere her iki yarıda frontal lob inferior kesimlerinde FTD grubunda kontrol grubuna nazaran artmış bir topluluk yapısı izlenmekteydi (Şekil 35).



Şekil 35. FTD ve kontrol gruplarının topluluk yapısı ile yapısal bağlantısallık analizi bakımından karşılaştırılması

(FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış topluluk yapısının görüldüğü alanlar soldaki görselde superior projeksiyonda; sağdaki görselde ise sol lateral projeksiyonda kırmızı renk ile işaretlenmiştir.)

4.5.9. Katılım katsayısı bakımından grupların karşılaştırması

AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında katılım katsayısı metriği bakımından anlamlı olarak farklı bir sonuç mevcut değildi.

FTD grubu ile kontrol grubu karşılaştırması

Her iki grup arasında katılım katsayısı bakımından anlamlı farklı bir sonuç mevcut değildi.

4.6. Graf Analizinden Elde Edilen Metabolik ve Yapısal Bağlantısallık Sonuçlarının Karşılaştırılması

Her iki hastalık grubunda uygulanan metabolik ve yapısal bağlantısallık analizlerine ait graf metriklerinin karşılaştırılması ve elde edilen sonuçlar Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. AH-FTD gruplarında uygulanan metabolik ve yapısal bağlantısallık analizine ait graf metriklerinin karşılaştırılması

	AH grubu		FTD grubu	
	Korelasyon varlığı	Korelasyon düzeyi	Korelasyon varlığı	Korelasyon düzeyi
Derece	● (p=0,266)	↑	○	Ø
Kümedenme katsayısı	● (p=0,218)	↑	○	Ø
Yol uzunluğu	● (p=0,330)	↑↑	● (p=0,262)	↑
Küresel verimlilik	○	Ø	○	Ø
Yerel verimlilik	○	Ø	○	Ø
Aradalık Merkezliği	● (p=0,295)	↑	○	Ø
Topluluk yapısı	○	Ø	○	Ø
Katılım Katsayısı	● (p=0,239)	↑	● (p=-0,408)	↓↓

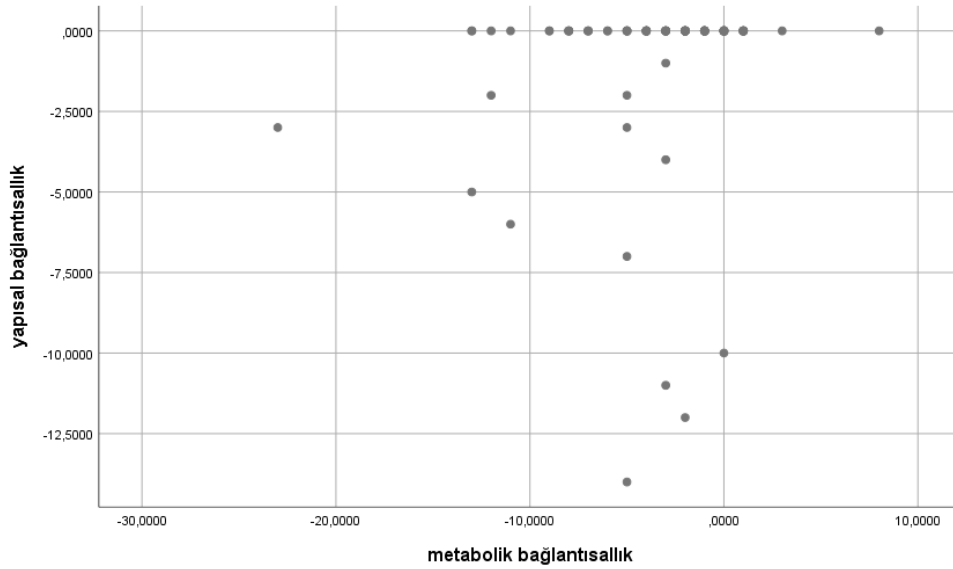
(↑ simgesi ile zayıf pozitif korelasyon; ↑↑ simgesi ile orta düzeyde pozitif korelasyon; ↑↑↑ simgesi ile güçlü pozitif korelasyon; ↓ simgesi ile zayıf negatif korelasyon; ↓↓ simgesi ile orta düzeyde negatif korelasyon; ↓↓↓ simgesi ile güçlü negatif korelasyon ifade edilmektedir. ● simgesi ile korelasyonun mevcut olduğu; ○ simgesi ile korelasyonun yokluğu; Ø simgesi ile korelasyon düzeyinin mevcut olmadığı belirtilmiştir.)

($|\rho| < 0,3$ ise zayıf düzeyde korelasyonu, $0,3 \leq |\rho| < 0,5$ orta düzeyde korelasyonu, $0,5 \leq |\rho|$ ise güçlü düzeyde korelasyonu nitelendirmektedir.)

4.6.1. Derece bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

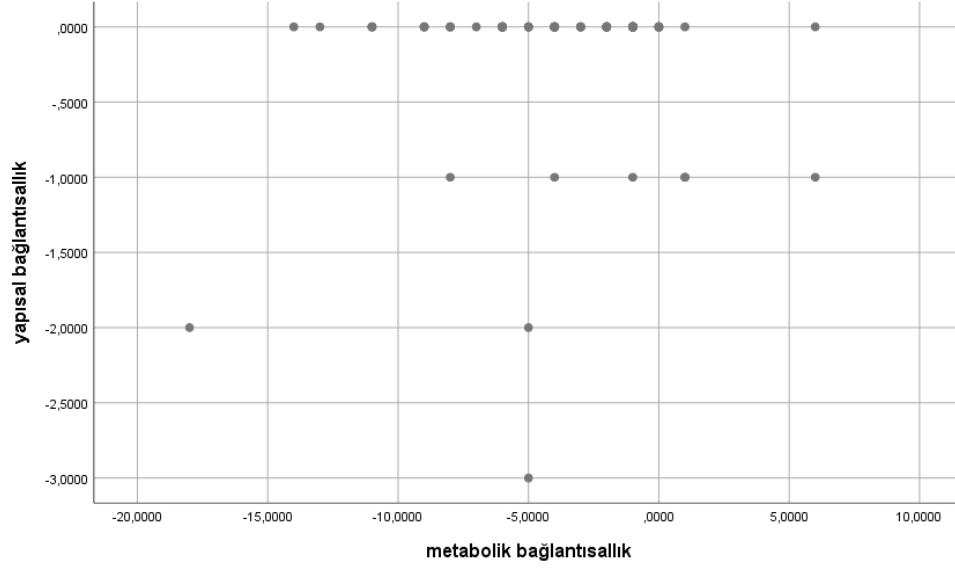
Metabolik ile yapısal bağlantısallığa ait derece metrikleri karşılaştırıldığında, her iki bağlantısallık analizinin birbirleriyle anlamlı olarak pozitif korelasyonu mevcuttu ($\rho=0,266$, $p<0,05$). Korelasyon kuvveti zayıf düzeyde olup, Grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. AH grubunda derece metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

FTD hastalarında yapılan metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri derece metriği bakımından incelendi. İki grup arasında yapılan analizde anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=-0,022$, $p=0,835$) (Grafik 2).

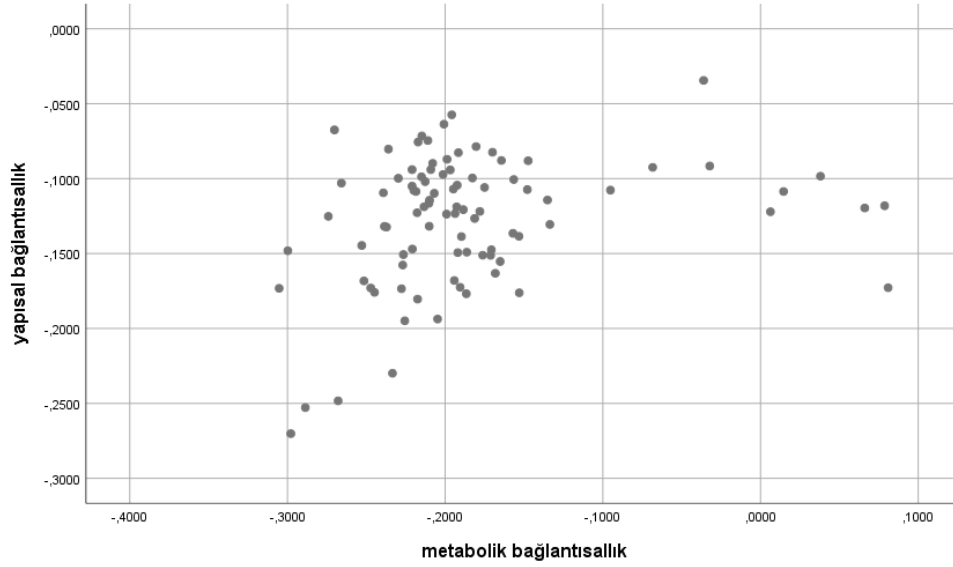


Grafik 2. FTD grubunda derece metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.2. Kümelenme katsayısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

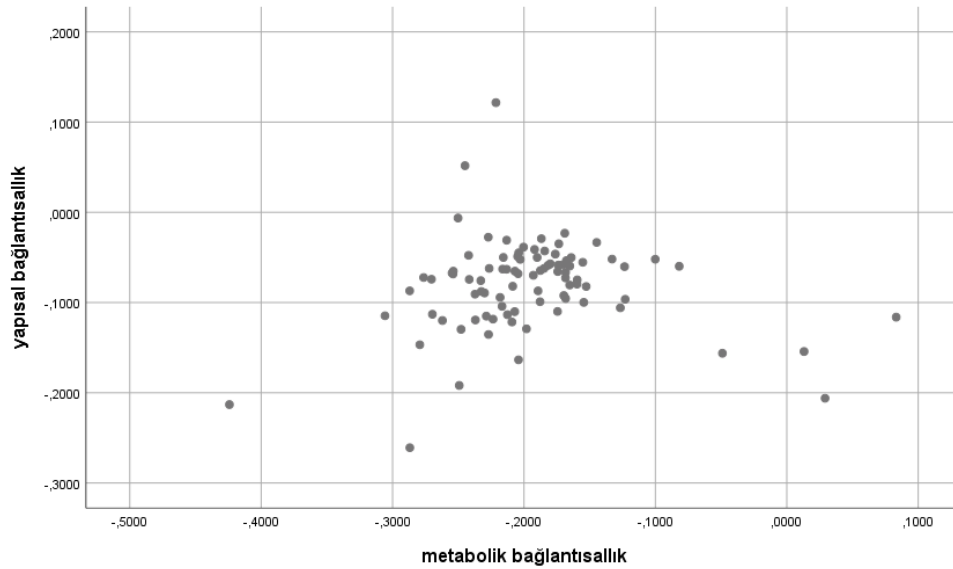
AH grubunda kümelenme katsayısı bakımından metabolik bağlantısallık ve yapısal bağlantısallık analizlerine karşılaştırma yapıldığında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($\rho=0,218$, $p<0,05$) (Grafik 3).



Grafik 3. AH grubunda kümelenme katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri FTD grubunda karşılaştırıldığında aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=0,174$, $p=0,10$) (Grafik 4).

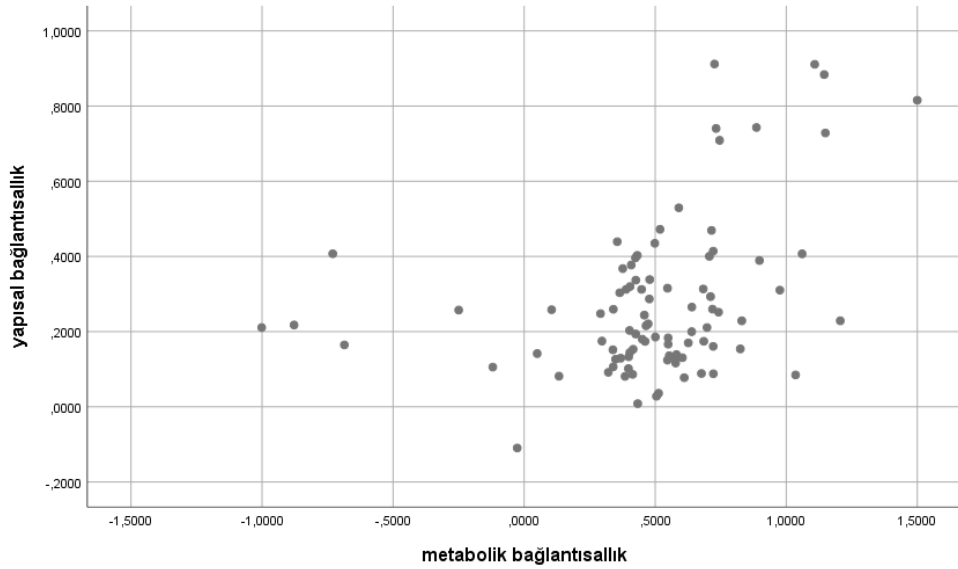


Grafik 4. FTD grubunda kümelenme katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.3. Yol uzunluğu bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

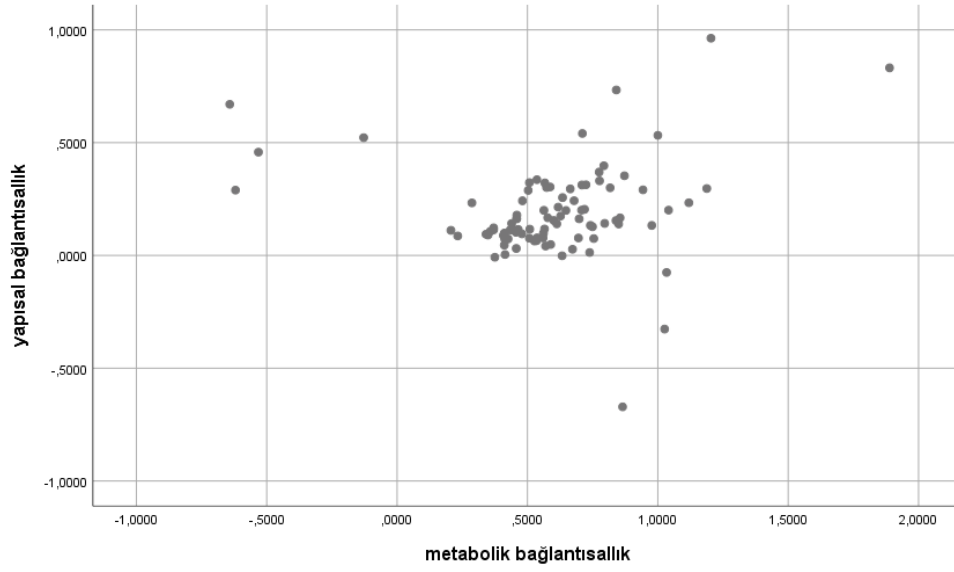
AH grubunda metabolik ve yapısal bağlantısallık metrikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, aralarında orta düzeyde pozitif korelasyon izlenmekteydi ($\rho=0,330$, $p<0,05$) (Grafik 5).



Grafik 5. AH grubunda yol uzunluğu metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri yol uzunluğu metriği bakımından FTD grubunda karşılaştırıldığında aralarında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($\rho=0,262$, $p=0,013$) (Grafik 6).

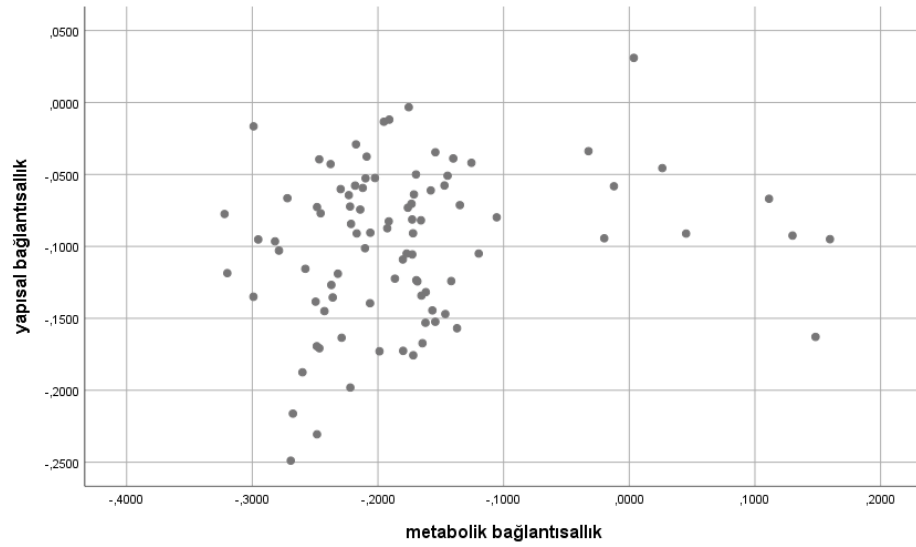


Grafik 6. FTD grubunda yol uzunluğu metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.4. Küresel verimlilik bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

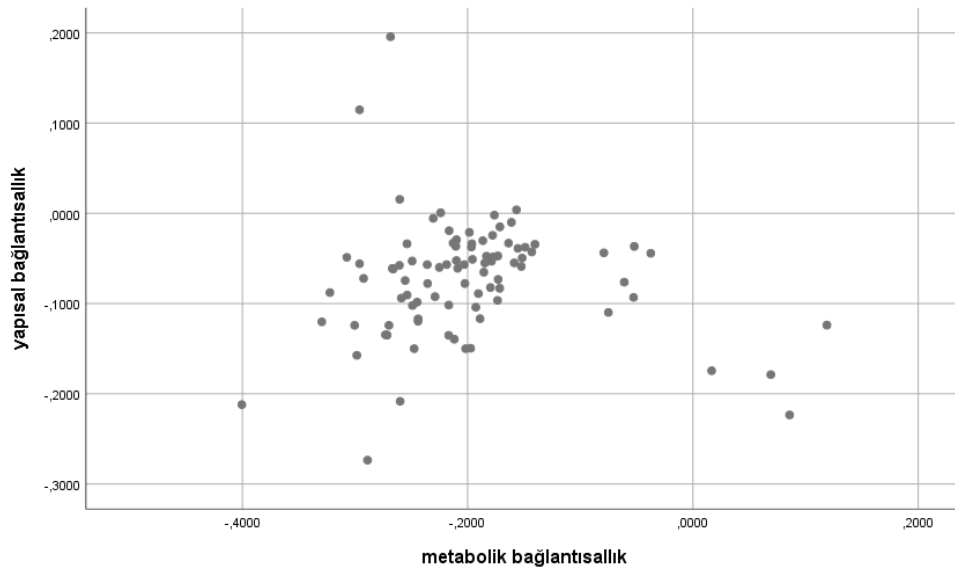
Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri AH grubunda karşılaştırıldığında aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=0,179$, $p=0,091$) (Grafik 7).



Grafik 7. AH grubunda küresel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri FTD grubunda karşılaştırıldığında aralarında küresel verimlilik metriği bakımından herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0,202$, $p=0,056$) (Grafik 8).

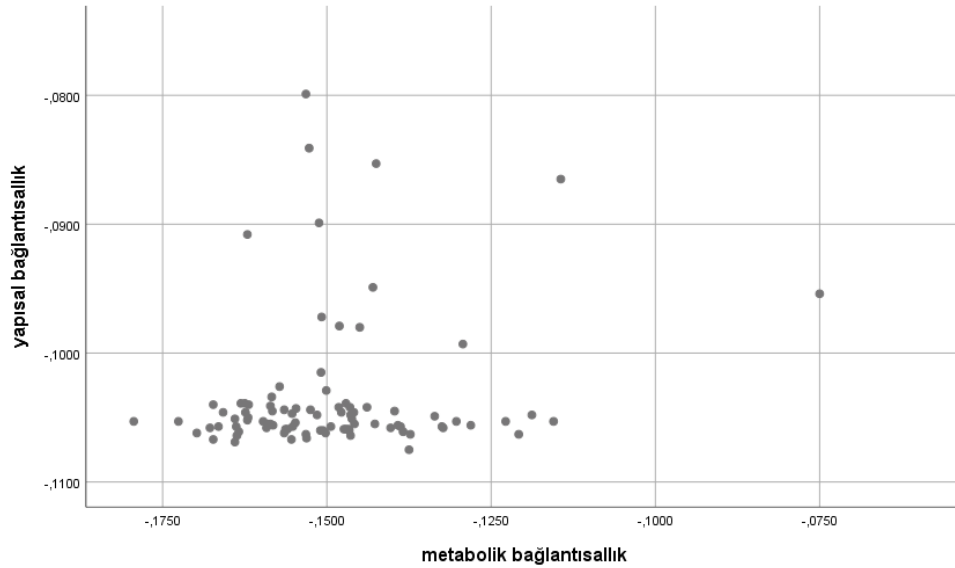


Grafik 8. FTD grubunda küresel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.5. Yerel verimlilik bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

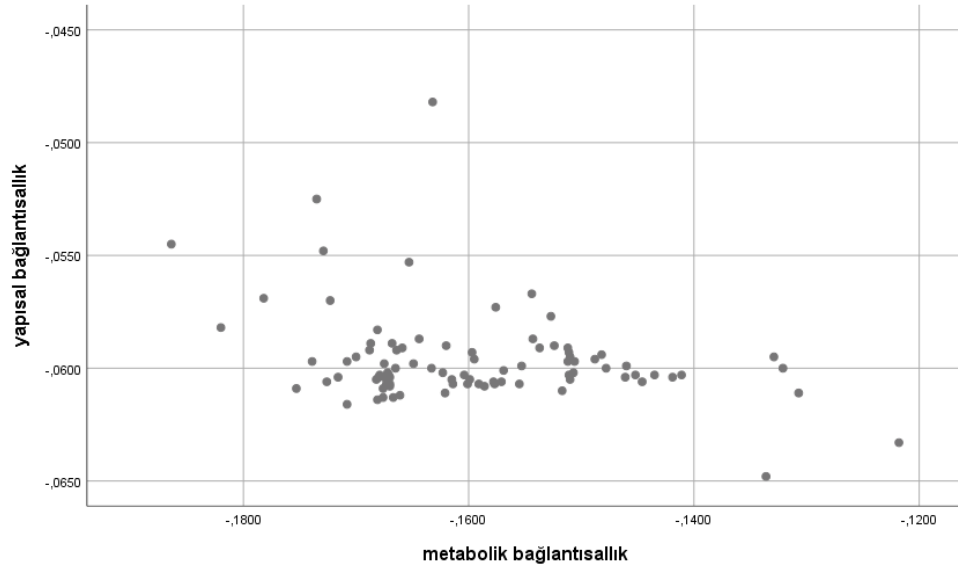
Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri yerel verimlilik parametresi bakımından AH grubunda karşılaştırıldığında aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=0,064$, $p=0,546$) (Grafik 9).



Grafik 9. AH grubunda yerel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Bağlantısallık analizleri FTD grubunda karşılaştırıldığında aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=-0,111$, $p=0,299$) (Grafik 10).

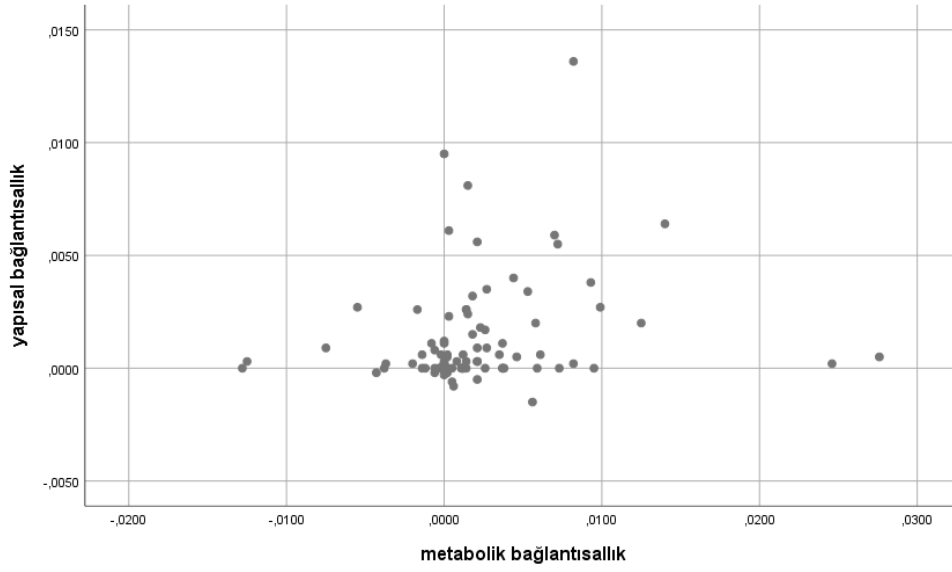


Grafik 10. FTD grubunda yerel verimlilik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.6. Aradalık merkezliği bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

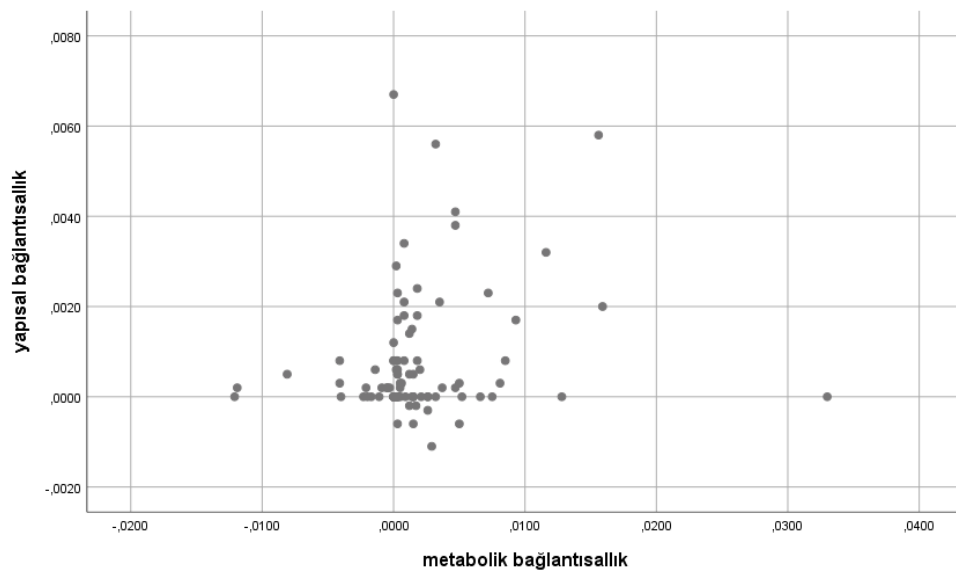
AH grubunda yapılan metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında aradalık merkezliği bakımından anlamlı ilişki araştırıldığında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p=0,295$, $p<0,01$) (Grafik 11).



Grafik 11. AH grubunda aradalık merkezliği metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Her iki analiz türü aradalık merkezliği bakımından karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulamadı ($\rho=0,121$, $p=0,257$) (Grafik 12).

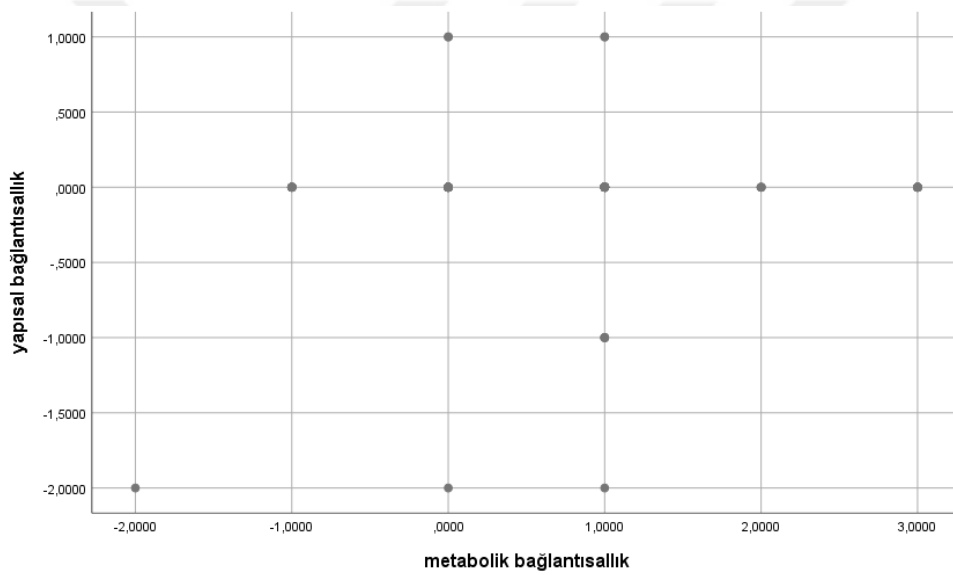


Grafik 12. FTD grubunda aradalık merkezliği metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.7. Topluluk yapısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

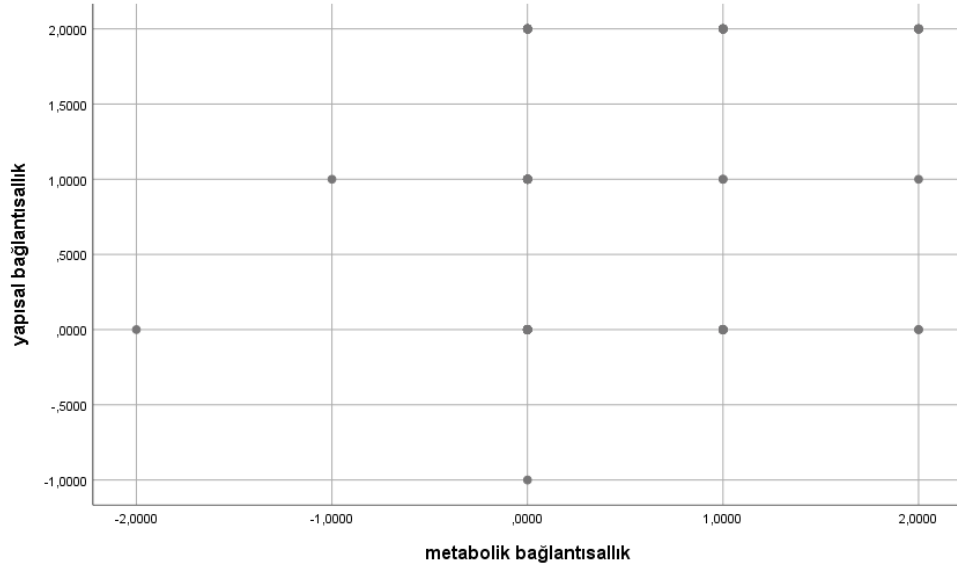
Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri topluluk yapısı bakımından karşılaştırıldığında aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($\rho=-0,010$, $p=0,924$) (Grafik 13).



Grafik 13. AH grubunda topluluk yapısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

Her iki analiz türü topluluk yapısı bakımından karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulamadı ($\rho=0,197$, $p=0,063$) (Grafik 14).

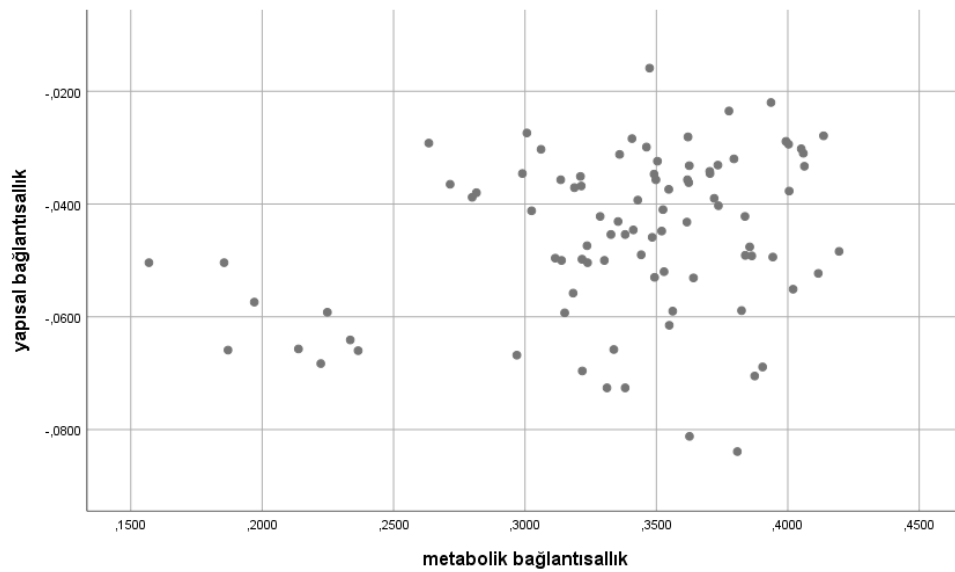


Grafik 14. FTD grubunda topluluk yapısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.6.8. Katılım katsayısı bakımından metabolik ve yapısal bağlantısallığın karşılaştırılması

AH grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

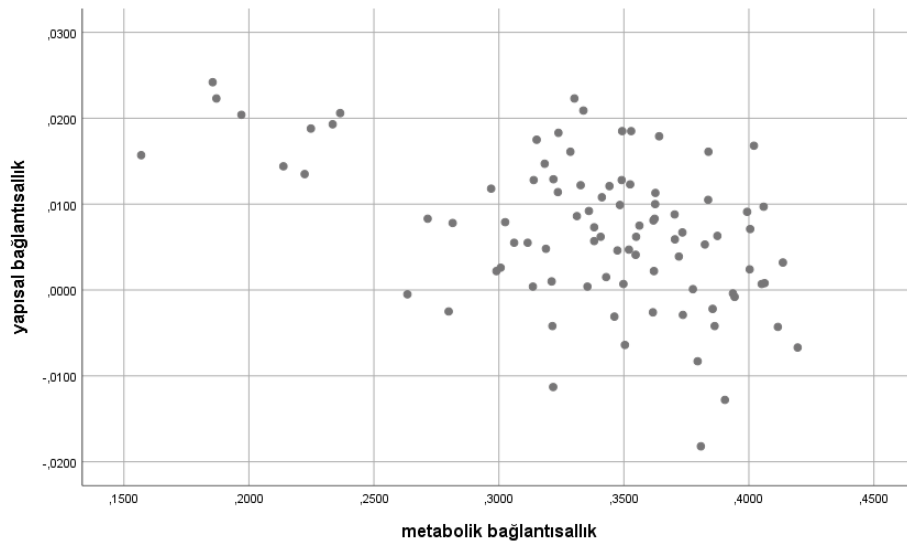
AH grubunda her iki bağlantısallık analizi karşılaştırıldığında, aralarında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($\rho=0,239$, $p<0,05$) (Grafik 15).



Grafik 15. AH grubunda katılım katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

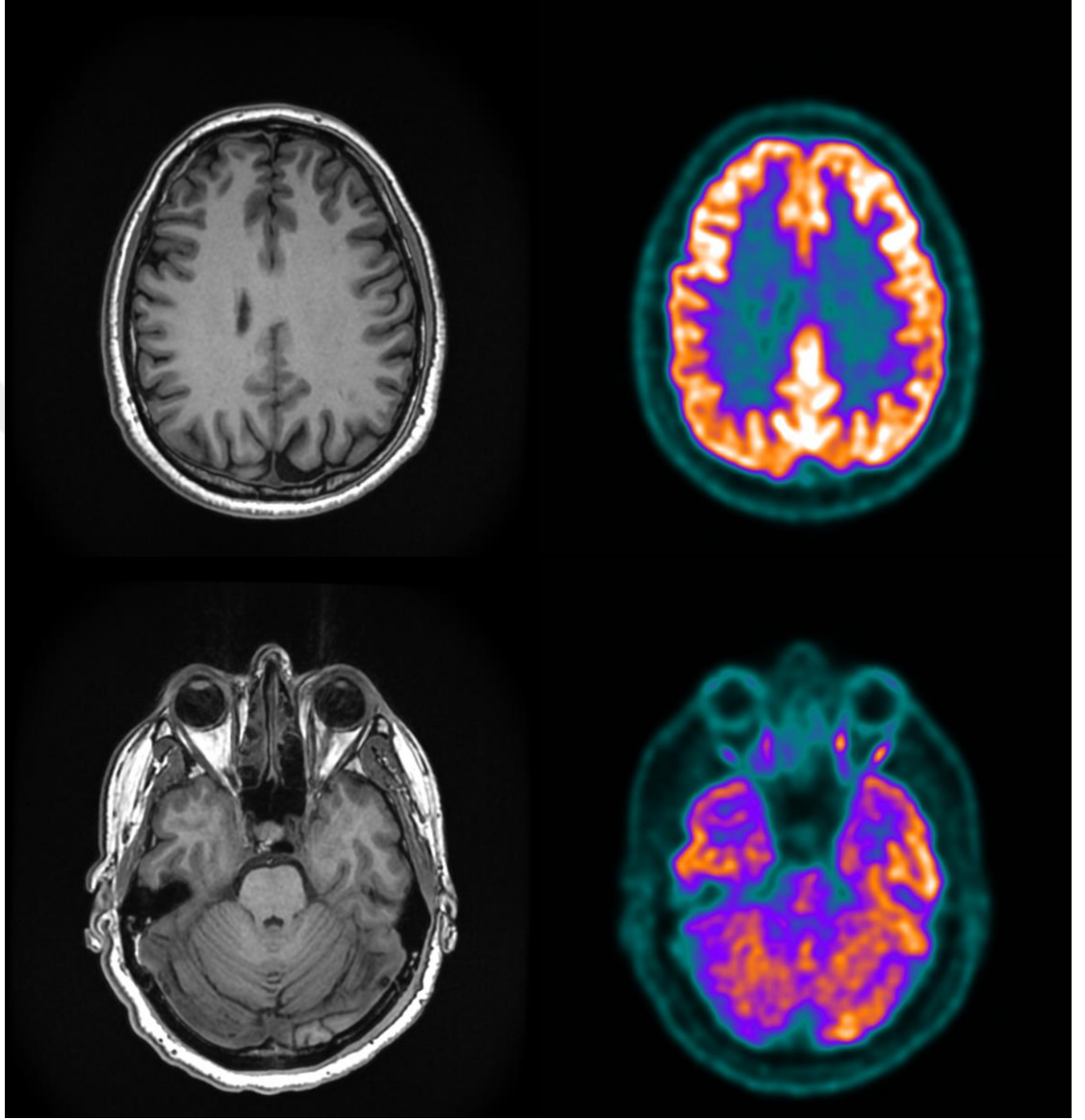
FTD grubunda bağlantısallıkların karşılaştırılması

FTD grubunda katılım katsayısı metriği yönünden metabolik ve yapısal bağlantısallık analizi verileri karşılaştırıldığında, aralarında kuvveti orta düzeyde olan negatif korelasyon izlenmekteydi ($\rho=-0,408$, $p<0,01$) (Grafik 16)

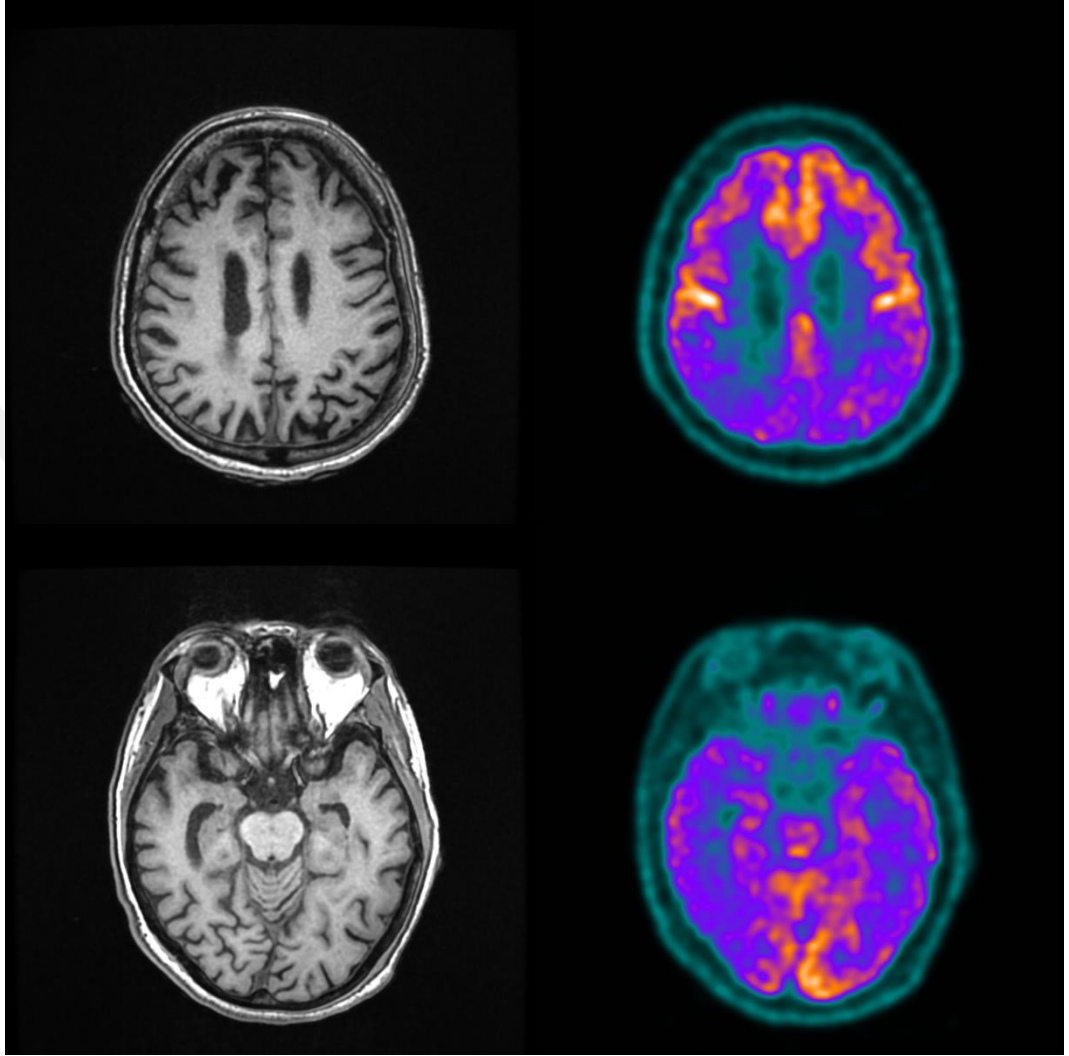


Grafik 16. FTD grubunda katılım katsayısı metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasında karşılaştırılması

4.7. Vaka Örnekleri

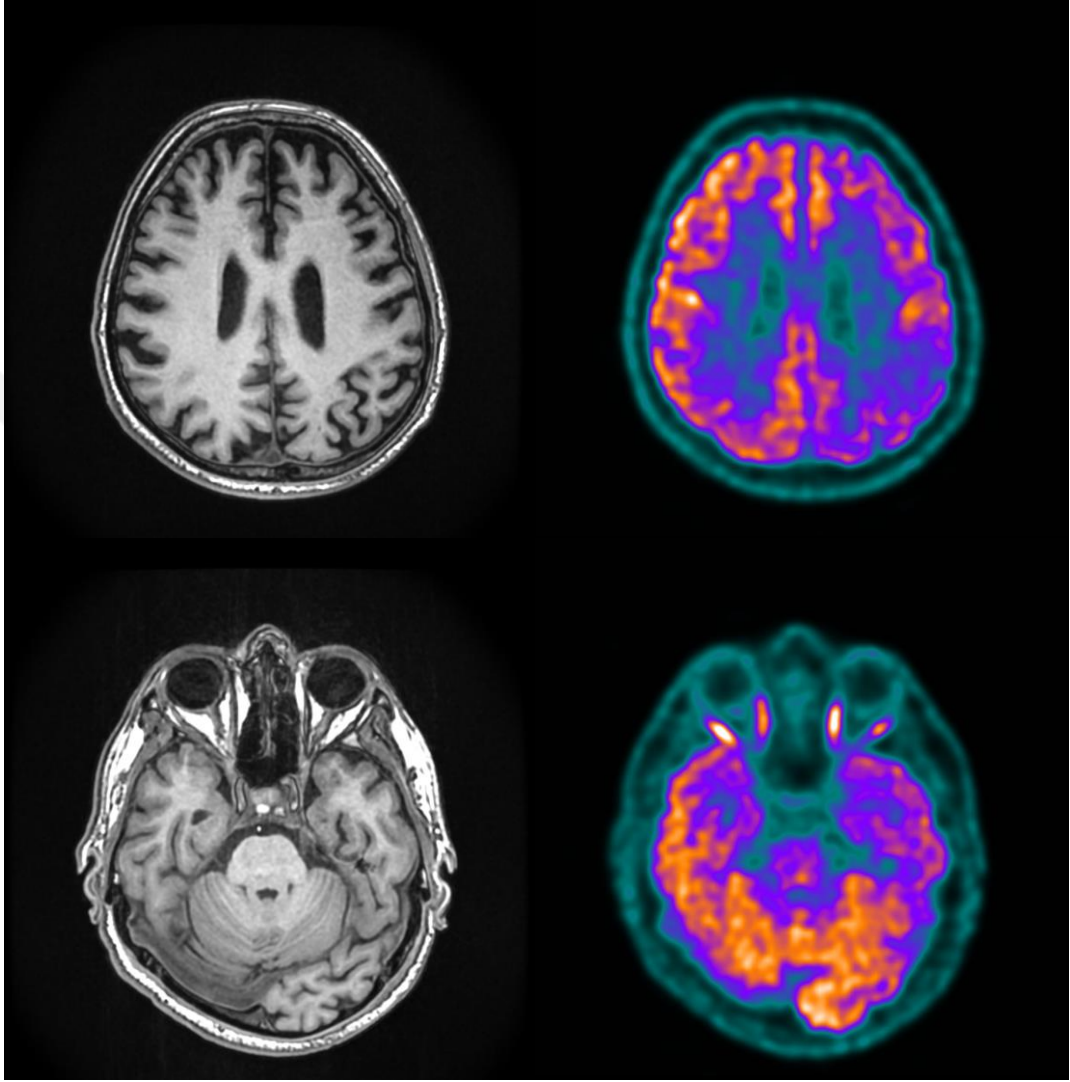


Şekil 36. Beyine ait kortikal alanlarda normal düzeyde metabolik tutulumun izlendiği 1 numaralı kişiye ait PET/MR görüntülemesi



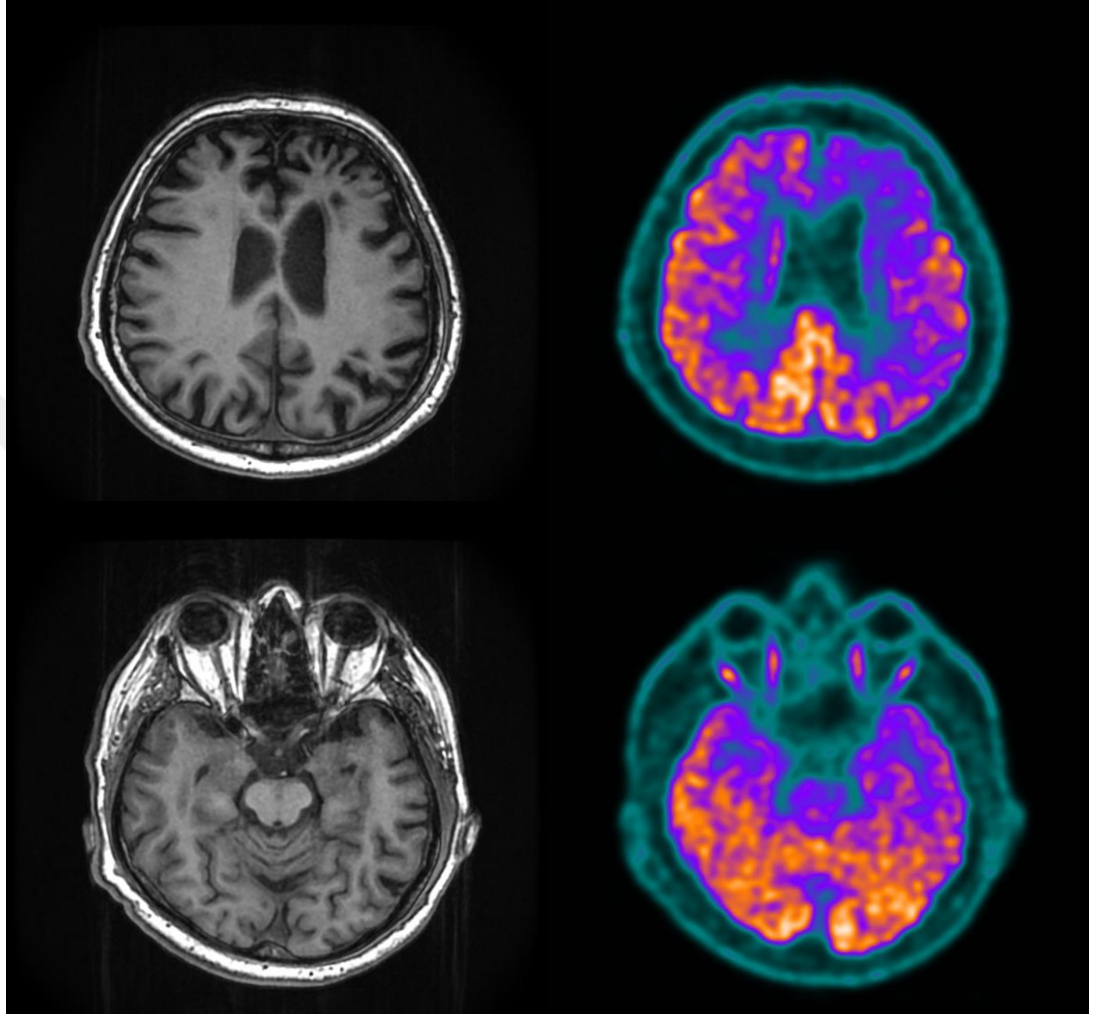
Şekil 37. AH tanısı ile takipli 2 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi

(55 yaşında kadın hasta, 3 senedir unutkanlık şikayeti, MMSE:16/30; Her iki parietal, oksipitoparietal ve temporal loblarda hipometabolizma mevcut. Posterior singulat kortekste ve prekuneusta metabolik aktivitenin normal seviyeden düşük olduğu izlenmekte. Sağda bir miktar belirgin olmak üzere frontal lob her iki yarısında orta düzeyde hipometabolizma var. Her iki sensörimotor kortekste ve oksipital lobda kortikal metabolik aktivitenin nispeten korunduğu dikkati çekmektedir. MR görüntüleri ayrıca incelendiğinde ise genel olarak kortikal yapılarda incelme ve sulkuslarda belirginleşme gözlenmektedir.)



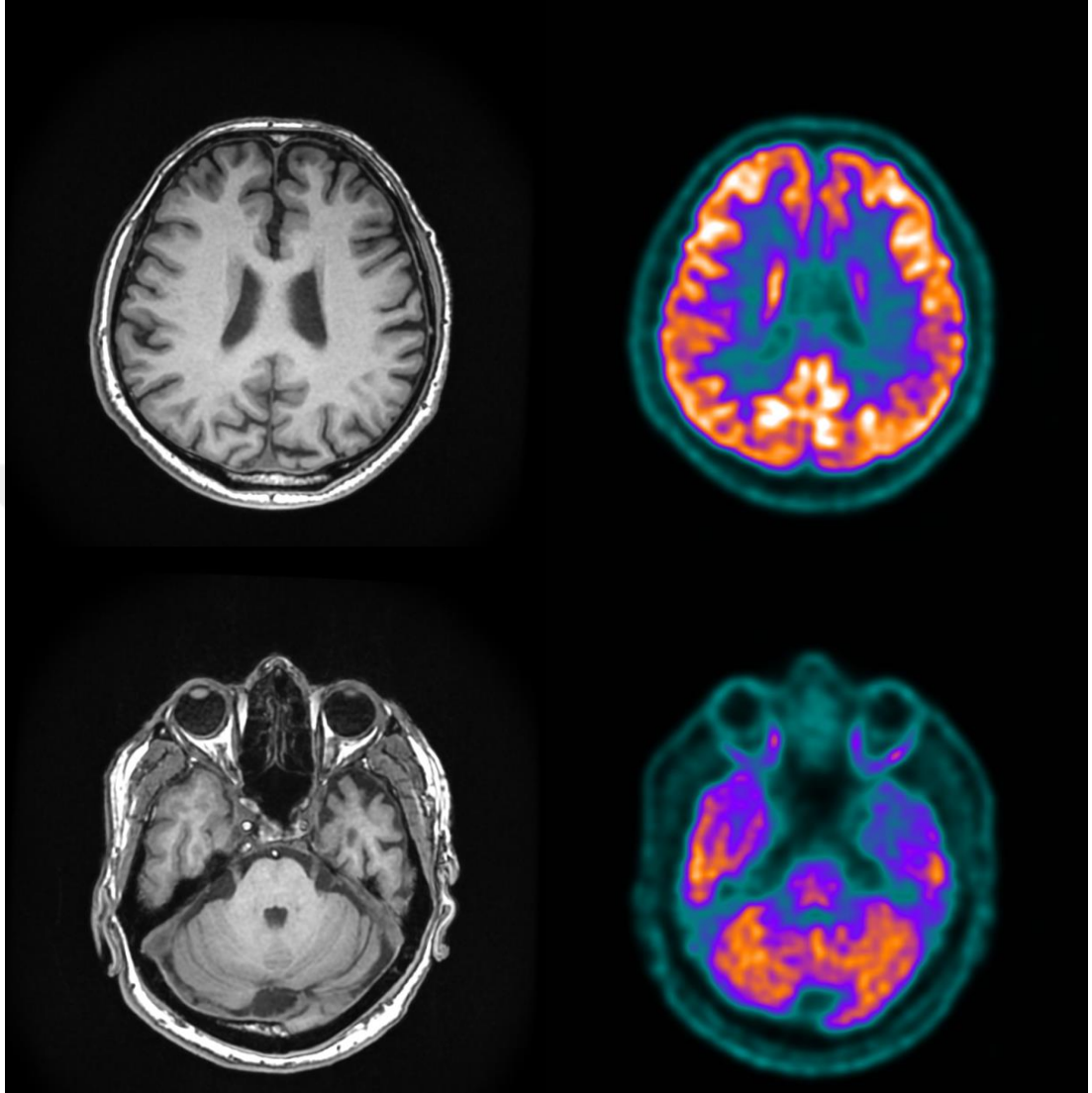
Şekil 38. Lögopenik varyant AH tanısı ile takipli 3 numaralı kişiye ait PET/MR görüntüsü

(58 yaşında erkek hasta, 2 yıldır unutkanlık ve lisan fonksiyonlarında gerileme (agramatizm vb.) mevcut, MMSE: 15/30; Posterior singulat kortekste ve solda belirgin olmak üzere her iki parietal lobda hipometabolizma izlenmekte, sol frontal lobda ve sol temporal lob lateral neokortikal-mezial kesimlerinde de metabolik aktivite düzeyinde azalma dikkati çekmektedir. MR görüntülerinde solda bir miktar daha belirgin olmak üzere her iki hemisferde kortikal yapılarda yaygın olarak incelme ve sulkuslarda belirginleşme mevcuttur.)



Şekil 39. bvFTD ile takipli 4 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi

(64 yaşında erkek hasta, 1 senedir unutkanlık, davranış değişikliği, dikkat kaybı ve apati mevcut, MMSE:23/30; Solda belirgin olmak üzere her iki frontal ve temporal lobda hipometabolizma izlenmektedir. Sol parietal lobda orta derecede metabolik düzeyde azalma var. Her iki parietal, frontal ve temporal loblarda atrofiye sekonder değişiklikler gözlenmektedir.)



Şekil 40. svPPA tanılı 5 numaralı kişiye ait beyin PET/MR görüntülemesi

(69 yaşında erkek hasta, nesnelerin adını getirememesi ve söylenenleri anlamakta güçlük yakınmaları mevcut, MMSE:26/30; Solda daha belirgin olmak üzere her iki temporal lob anterior ve mezial kesimlerinde hipometabolizma izlenmektedir. MR görüntüleri incelendiğinde sol temporal lobun simetriğine oranla daha atrofik olduğu dikkati çekmektedir.)

5. TARTIŞMA

5.1. SPM Bulgularına İlişkin Tartışma

AH ve FTD hastalarından oluşan gruplara, PET/MR çekiminden elde edilen PET ve T1 ağırlıklı MR görüntüleri ile grup bazlı SPM analizi uygulandı. Atlas tabanlı olarak SPM analizinde kontrol grubuna göre anlamlı hipometabolizma veya daha düşük gri cevher hacmi gösteren alanlar belirlenip, üç boyutlu beyin modelinde gösterildi.

Çalışmamızın sonucunda AH grubunda, sol parietal lob, prekuneus, posterior singulat korteks, bilateral temporal lob lateral kesimleri ve frontal lob sol yarısında parasagittal alanda kontrol grubuna göre hipometabolizma mevcuttu. Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin (EANM) beyin 18F-FDG PET görüntüleme kılavuzunda, AH'de karakteristik olarak parietal ve temporoparietal bölgelerde, prekuneusta, posterior singulat kortekste ve frontal lobda hipometabolizma varlığı belirtilmiştir [125]. Kim ve arkadaşlarının erken-ileri evre AH gruplarında yaptığı çalışmada, erken evre AH grubunda bilateral temporoparietal ve temporal kortekslerde, her iki frontal lobda, bazal ganglia yapılarında ve talamusta hipometabolizma izlenmekteydi [126]. 2001 yılında SPM ve NEUROSTAT'ın kullanıldığı bir çalışmada AH grubunda her iki temporoparietal lobda, posterior singulat kortekste ve sol frontal lobda kontrol grubuna göre azalmış metabolik tutulum saptandı [127]. Çıkan sonuçlar posterior singulat kortekste, prekuneusta, sol parietal lobda, bilateral temporal lobda ve frontal lob sol yarısında çalışmamızda tanımlanan hipometabolik alanlarla uyumluydu.

Çalışmamızda FTD grubunda kontrol grubuna göre bilateral frontal loblarda, temporal lob anterior kesimlerinde ve sol temporal lob lateral kesiminde kortikal metabolizma düzeyinde anlamlı olarak azalma mevcuttu. 2022 yılında Minoshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FTD vakalarında frontal kortekste ve temporal lob anterior kesiminde hipometabolizma görülebileceğini bildirmişlerdir [128]. Jeong ve arkadaşlarının FTD hastalarında yaptığı çalışmada, orbitofrontal ve medial frontal alanlar dahil olmak üzere her iki frontal lobda, temporal lob anterior kesiminde ve anterior singulat kortekste FTD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak hipometabolizma vardı. Aynı zamanda bazal ganglia yapılarında da hipometabolizma izlenmekteydi [129]. 2016 yılında Cerami ve arkadaşları, bvFTD vakalarını işlevsel metabolik paternlere göre ayırarak, metabolik örüntülerin farklılıklarını inceledi. Bu çalışmada prefrontal korteks (frontal lobun dorsolateral, medial ve anteromedial kesimleri), her iki temporal lob lateral kesimleri, anterior singulat korteks, insula ve bazal ganglia yapılarında bvFTD grubunda kontrol grubuna göre azalmış metabolik tutulum tespit ettiler [130]. SPM analizi ile FTD grubunun metabolik örüntüsünden elde ettiğimiz sonuçlar, bu hastalık grubu ile kontrol grubunu karşılaştıran diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi.

SPM analizi ile AH ve FTD grubuyla kontrol grubunun metabolik tutulum açısından farklılıklarını tespit etmek ve metabolizma değişkenliklerinin hangi bölgeye ait olduğunu belirlemek çalışmamızdaki kazanımlardan birisiydi. AH ve FTD gruplarındaki hipometabolik alanları tespit ederek, bu iki hastalık grubunun daha önceki çalışmalarda da benzer nitelikte olan belirli bir metabolizma

örüntüsüne sahip olduğunu ve görüntü verilerinin metabolik bağlantısallık analizi için uyumlu olabileceğini saptadık.

Kontrol, AH ve FTD gruplarında aynı zamanda gri cevher hacmi bakımından SPM analizi üzerinden karşılaştırma yapmayı da amaçladık. AH ve FTD çalışma gruplarından elde edilen spatial olarak normalize edilmiş ve gri cevher için segmente edilmiş T1 ağırlıklı MR görüntüleri ayrı ayrı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı.

AH ile kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda posterior singulat kortekste, prekuneusta, solda belirgin olmak üzere her iki temporal lobda, sağ parietal lobda, sol frontal lob premotor kortekste ve her iki serebellar hemisferde AH grubunda gri cevher hacimlerinin azalmış olduğunu gözlemledik. 2015 yılında yapılmış bir çalışmada gri cevherde kortikal kalınlık düzeyi bakımından AH ve kontrol grupları karşılaştırıldığında AH grubunda her iki temporal lob lateral neokortikal kesimlerinde, prekuneusta ve posterior singulat kortekste kortikal kalınlık düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptandı [131]. Whitwell ve arkadaşlarının HBB tanılı vakalarla yaptıkları bir çalışmada ise AH'ye progresyon gösteren HBB hastalarında kontrol grubuna göre yaygın olarak bilateral temporal lobda, orbitofrontal kortekste, anterior insulada, her iki parietal lobda, anterior ve posterior singulat kortekste, prekuneusta azalmış gri cevher hacmi mevcuttu [132]. 2012 yılında Tondelli ve arkadaşlarının klinik öncesi AH vakaları ile yaptıkları bir çalışmada AH grubu sağlıklı gruba göre her iki temporal lob mezial ve lateral kesimlerinde, posterior singulat kortekste, prekuneusta, her iki frontal ve parietal kortekslerde, bilateral insuler kortekste gri cevher hacminde azalma

göstermekteydi [133]. Sonuç olarak çalışmamızda AH grubundan gri cevher hacminde gözlenen azalma bu konuda literatürde yapılmış diğer çalışmaların bulguları ile uyumluydu.

Çalışmamızda FTD grubunda ise yaygın olarak her iki temporal lob anterior, mezial ve lateral neokortikal kesimlerinde, singulat girusta, bilateral orbitofrontal kortekste ve her iki serebellumda azalmış gri cevher hacimleri gözlemlendi. 2007 yılında Cardenas ve arkadaşlarının FTD tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada pons, orta beyin yapılarında, talamusta, sol superior frontal lobda FTD grubunda kontrol grubuna göre azalmış gri cevher hacmi gösterilmişti [134]. Bizim çalışmamızda ise talamus, pons ya da mesensefalon gibi orta beyin yapılarında gri cevher hacimlerinde anlamlı bir azalma gözlenmedi. 2015 yılında Amyotrofik lateral sklerozu olan FTD tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada, SPM analizi ile voksel bazlı morfometri uygulandığında FTD grubunda insula, bilateral superior frontal lobda, medial orbitofrontal ve lateral orbital giruslarda gri cevher hacminde anlamlı düzeyde azalma mevcuttu [135]. Möller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bvFTD tanılı hastaların kontrol grubuna kıyasla üst, orta ve alt frontal girusta, bilateral orbito-frontal kortekste, bilateral insular kortekste, her iki temporal lobda, parahipokampal girusta ve hipokampusta azalmış gri cevher hacmi izlenmekteydi. Aynı çalışmada AH ile bvFTD vakaları da karşılaştırılmış olup, bvFTD hastalarında sol frontal lob parasagittal alanda, her iki inferior frontal lobda ve orbitofrontal girusta AH grubuna göre azalmış gri cevher hacmi tanımlandı [136]. Çalışmamızda her iki

orbitofrontal kortekste ve temporal lobda tanımlanan gri cevher hacim kaybı, yapılan önceki çalışmaların sonuçları ile uyumluydu.

Bu çalışmada PET/MR çekimi kullanılarak, 18F-FDG PET ile saptanan hipometabolik alanların ve T1 ağırlıklı MR görüntülerinden elde edilen gri cevher hacim kayıplarının bölgesel olarak benzerlik gösterip göstermediği araştırılmıştır. Her iki analizin de SPM yazılımı ile yapılmış olması, sonuçların aynı istatistiksel çerçevede değerlendirilebilmesini ve doğrudan karşılaştırma yapılmasını mümkün kılmıştır. PET görüntülemesinde yer alan hipometabolik alanların nöronal aktivitenin azaldığı veya sinaptik işlevin bozulduğu; MRG ise gri cevher hacim kaybının nöronal hücre kaybına bağlı yapısal değişikliklere bağlı olduğu göz önüne alındığında her iki görüntüleme yöntemi aynı nörodejeneratif sürecin farklı fizyopatolojik yönlerini yansıtmaktadır. AH ile FTD gruplarında hipometabolik ve azalmış gri cevher hacmi izlenen alanların paternleri, paternlerin birbirleriyle ne kadar örtüştüğünü belirlemek bu çalışmanın amaçlarından birisini oluşturmaktaydı.

AH grubunda SPM analizinde posterior singulat kortekste, prekuneusta, her iki temporal lobda hipometabolik ve azalmış gri cevher hacim alanları ortak olarak izlenmekteydi. Parietal lobda izlenen gri cevher hacim kaybı sağ lob aleyhineydi. Metabolizma düzeyi bakımından incelendiğinde ise sol parietal lobda anlamlı olarak azalma izlendi. AH'de özellikle temporal loblarda gri cevher hacim kaybı alanları, hipometabolizma gözlenen alanlara kıyasla daha yaygın olarak izlenmekteydi. 2007 yılında Matsunari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AH ve kontrol gruplarına aynı gün içerisinde beyin PET ve MR görüntülemeleri

uygulandı [137]. Elde edilen görüntülerde SPM analizi ile bölgesel hipometabolizma ve gri cevher hacmindeki değişimler incelendiğinde posterior singulat kortekste, prekuneusta ve bilateral anguler girusta hipometabolizma; bilateral hipokampuslerde ise gri cevher hacminde azalma saptandı. Hipometabolik ve azalmış gri cevher alanları çalışmamızla benzerlik gösterse de temporal lobda tanımlanan azalmış gri cevher alanları çalışmamızda daha yaygın olarak izlenmekteydi. Chen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise AH grubunun hipometabolik ve azalmış gri cevher alanlarını tespit etmek için PET/MR görüntülemesi kullanıldı [138]. Yapılan SPM analizi sonucunda posterior singulat kortekste, anguler girus, prekuneusun oluşturduğu VMA'da ve hipokampüste metabolik-yapısal değişiklikler ortak olarak gözlenmekteydi. Posterior singulat kortekste ve prekuneusta çalışmamızda da ortak olarak izlenen metabolik-yapısal değişiklikler mevcuttu.

FTD grubunda ise SPM analizi sonucunda temporal ve frontal lobda metabolik-yapısal değişkenler ortak olarak gözlenmekteydi. Frontal lobda hipometabolik alanlar, azalmış gri cevher alanlarına göre daha yaygın olarak izlenmekteyken; sol hemisferdeki hipometabolizma simetriğine oranla daha belirgindi. Frontal lobda izlenen azalma gösteren gri cevher alanları orbitofrontal korteksi kapsamaktaydı. Temporal lob incelendiğinde ise gri cevherde azalma gösteren alanlar hipometabolik alanlara nazaran daha yaygın olarak gözlenmekte olup, her iki temporal lobda yaygın olarak izlenen gri cevher kayıp alanlarına karşılık hipometabolik alanlar sadece sol temporal lob lateral kesimini kapsamaktaydı. Aynı zamanda her iki serebellumda ve posterior singulat kortekste

kortikal gri cevher hacminde azalma mevcutken, bu alanlarda metabolik düzey bakımından anlamlı farklılık yoktu. Kanda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada FTD hastalarında, her iki temporal lob anterior kesimlerinde ve frontal lobda gri cevher hacminde azalma ile ortak olarak hipometabolizma gösterildi [139]. Bu bulgular da çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumluydu.

5.2. Metabolik Bağlantısallık Analizi Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda AH ve FTD grupları ile sağlıklı grup arasında, metabolik bağlantısallık analizi kullanarak bölgesel farklılıkları saptamayı amaçladık. Toplamda 9 adet graf metriği ile analiz uygulanmış olup, bunların 8 adeti düğümsel metriklerden oluşmaktaydı. Graf teorisine dayalı olarak 9 farklı metriğin kullanılması, beyinde metabolik ağların topolojik özelliklerine dair çok boyutlu bir bakış açısı sunmuştur. Elde edilen bulgular, her iki hasta grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıkların varlığını göstermiştir. Bu bulgular, iki hastalığın da yaygın olarak etkilediği işlevsel ağların ayırt edici özelliklerini ortaya koyma açısından oldukça değerli olmaktadır.

Nörodejeneratif süreçlerde 18F-FDG PET görüntülemesi ile sadece bölgesel metabolizma düzeyini belirlemek, beyinde bölgeler arası bağlantıların varlığını göz ardı edilmesine sebep olmaktadır. Beyin etkileşimlerini yüksek düzeyde bütünleşmiş bir ağ yapısı içinde sürdürmektedir. Bu bağlamda metabolik bağlantısallık analizi yalnızca bir bölgenin metabolik aktivitesini değil, aynı zamanda bu bölgenin diğer bölgelerle olan ilişkisine yönelik global açıdan değerlendirme olanağı sunmaktadır. Çalışmamızda da metabolik bağlantısallığa ait graf metrikleri ile beyin ağ yapısına bütüncül olarak yaklaşım gösterdik.

Düğümsel metrikler ile yapılan analizlerde, her bir düğüm bir sayı olacak şekilde sayı vektöründen oluştuğu için üç boyutlu beyin haritası üzerinden gösterilmesi mümkündür. Ancak modülerlik metriği global ölçüm metotlarından olduğu için iki grup arasındaki farklılıklar beyin yapısı üzerinden gösterilmemiştir.

AH grubunda kontrol grubuna göre posterior singulat korteks sol yarısında, sol hipokampüste, sol kalkarin sulkusta, sol lingual girusta ve sol kuneusta azalmış derecelik mevcuttu. 2023 yılında Lin ve arkadaşlarının metabolik bağlantısallık bakımından AH grubunda yaptıkları bir çalışmada frontal lob, temporal lob ve parietal lobda AH grubunda sağlıklı gruba göre azalmış derecelik gösterildi [140]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sol hipokampüsteki derecelik azalması temporal lobdaki azalma ile uyumluydu. Çalışmada frontal ve parietal loblarda bahsedilen derecelik azalmasıyla uyumlu alanlar bizde mevcut değildi. FTD grubunda ise sol talamusta ve sol amigdalada kontrol grubuna göre azalmış derecelilik mevcuttu. AH grubunda FTD grubuna göre derece metriği bakımından farklılık izlenen bölge sayısı daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da farklılıklar sol yarıda gözlenmekteydi. Bildiğimiz kadarıyla FTD grubunda metabolik bağlantısallık analizine ait derece metriğini araştıran bir çalışma bulunmamakta olup karşılaştırma yapılamamıştır.

AH grubu kontrol grubuna göre her iki temporal lobun orta ve inferior kesimlerinde, sol talamusta, sol anguler girusta, sol oksipital lob inferior kesiminde, sağ fusiform girusta, singulat girusta, sol girus rektusta ve sol frontal lob orta kesiminde kümelenme katsayısı bakımından azalma göstermekteydi.

Singulat kortekste izlenen azalma alanları anterior, orta ve posterior kesimleri yaygın olarak kapsamaktaydı. Sol hemisferde karşı hemisfere oranla azalma gösteren alan sayısı daha fazlaydı. Huang ve arkadaşlarının AH ve HBB gruplarında yaptığı bir çalışmada kontrol grubuna göre her iki grubun da VMA'da kümelenme katsayısında azalma gösterdiği dikkati çekmekteydi [141]. Aynı zamanda AH ve HBB grupları da kendi aralarında karşılaştırıldığında, kümelenme katsayısı AH grubunun aleyhine anlamlı olarak azalma göstermekteydi. Bizim çalışmamızda da posterior singulat korteks, anguler girus, orta temporal lob gibi VMA'yı oluşturan bölgelerde de anlamlı olarak azalma izlenmekteydi. AH patolojisinde beyinde bölgeleri kümelenme katsayısı bakımından genel olarak inceleyen çalışma elde edilemediğinden ötürü diğer beyin bölgelerinin karşılaştırması yapılamadı. FTD grubunda ise kontrol grubuna göre yaygın olarak her iki hemisferde azalma gösteren alanlar mevcut olmakla birlikte kümelenme katsayısı bakımından çalışmamızla karşılaştırabileceğimiz çalışma mevcut değildi.

Yol uzunluğu metriğinde AH ve kontrol grupları incelendiğinde, AH grubunda kontrol grubuna nazaran sol temporal lob orta ve inferior kesimlerinde, sol anguler girusta, sol fusiform girusta ve singulat korteksin orta segmentinde sağ yarıda kontrol grubuna göre artmış yol uzunluğu mevcuttu. Seo ve arkadaşlarının 2013 yılında AH grubu ve HBB hastalarıyla yaptığı bir çalışmada bu iki hastalık grubu ile sağlıklı grup arasında yol uzunluğu bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmedi [142]. 2019 yılında Chen ve arkadaşlarının, 2020 yılında da Imai ve arkadaşlarının AH-LCD gruplarında yaptıkları çalışmalarda AH grubunun sağlıklı

gruba göre yol uzunluğunun artmış olduğunu belirttiler [143, 144]. Çalışmamızda sol yarıda belirgin olmak üzere her iki hemisferde de yol uzunluğunun artmış olması, yol uzunluğu metriğinin beyin ağlarının entegrasyon kapasitesini değerlendirdiği göz önüne alındığında, tanımlanan alanlarda bağlantıların daha dolaylı olduğu ve veriminin azaldığı belirtilebilir. Bu bağlamda her ne kadar Seo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yol uzunluğu bakımından anlamlı değişim görülmesine de diğer literatür sonuçlarıyla çalışmamız uyumlu olabilecek niteliktedir. FTD hastalarında yol uzunluğu metriğinin araştırıldığı bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildi.

AH ve FTD gruplarında incelediğimiz küresel verimlilik metriği, kontrol grubuna kıyasla birçok bölgede önemli ölçüde düşüktü. Küresel verimliliğin değişim gösterdiği alanlar daha çok beyinin posteriorunda sol hemisferde izlenmekteydi. Her iki hastalıkta verimlilikte meydana gelen değişim, beyinde bilgi aktarım hızında azalma olabileceğini düşündürmektedir. Küresel verimlilikteki bu azalma, AH’de ve FTD’de bilişsel işlevlerde meydana gelen bozulma ile uyumlu olmakla birlikte, beyin fonksiyonel kapasitesinin zayıfladığına işaret etmektedir. 2020 yılında Imai ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmaya göre AH grubunda kontrol grubuna göre benzer şekilde dögümsel metriklerden olan küresel verimlilikte azalma mevcuttu [143]. Asemptomatik FTD mutasyon taşıyıcıları ile bvFTD hastalarında yapılan başka bir çalışmada, bvFTD hastalarında çalışmamızla uyumlu olarak küresel verimlilikte azalma saptanmakla birlikte, asemptomatik taşıyıcılarda anlamlı değişim görülmemiştir [145]. Çalışmada bir ağın global olarak bilgi iletme yeteneğini ölçen küresel

verimlilik düzeyinin, bilişsel bozulma derecesiyle ilişkili olduğu ortaya koyulmaktadır. Bununla birlikte beyinde düğümleri ve onun direkt olarak komşu düğümlerle ilişkisini inceleyen yerel verimlilikte de AH ve FTD gruplarında kontrol grubuna göre azalma birçok alanda mevcuttu. Yerel verimlilikte meydana gelen bir azalma, düğümün komşu düğümlerle bağlantısında etkinliğin düşmesine neden olabilmektedir. Bu durum da her iki hastalıkta özelleşmiş görevlerin verimliliğinin azalmasına yol açmaktadır. AH ve FTD gruplarında yerel verimlilikte azalma saptasak da bildiğimiz kadarıyla yerel verimliliğin metabolik bağlantısallık analiziyle değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildi.

Aradalık merkezliği metriğinde AH grubunda kontrol grubuna göre sol frontal lobun orta segmentinde olmak üzere tek bir odakta artış mevcuttu. FTD grubunda ise sol temporal lob orta kesiminde, sol supramarginal girusta ve sol fusiform girusta kontrol grubuna göre artmış aradalık merkezliği izlenmekteydi. Bir düğümün aradalık merkezliyetinde, ağdaki diğer düğüm çiftleri arasındaki en kısa yolların hangi düzeyde kullanıldığı ölçülmektedir. Yüksek aradalık merkezliyetine sahip olan düğüm, iletinin diğer ağlara ulaşması için geçiş noktası oluşturmaktadır. Aradalık merkezliği düzeyinde meydana gelen düşüşler, bilgi akışında bozulmaya yol açabilmektedir. Genç ve yaşlı sıçanlarda yapılan, metabolik bağlantısallığa ait graf metriklerinin kullanıldığı çalışmada yaşlı sıçan grubu sol üst kollikulus lokalizasyonunda genç sıçan grubuna göre azalmış merkezlilik göstermekteydi [146]. İnsan beyininde aradalık merkezliği ile ilgili yapılmış metabolik bağlantısallık çalışması elimizde mevcut olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Modülerlik metriğinde ise her iki hastalık grubunda da

sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık saptanamadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, 2020’de Imai ve arkadaşları; 2019’da Kuang ve arkadaşları AH grubunda yaptıkları çalışmalarda metabolik ağların modüler yapısında anlamlı değişimler elde etmişlerdir [143, 147].

Topluluk yapısı metriğinde belirli işlevleri yerine getirmek üzere özelleşmiş, kendi içlerinde yoğun bağlantılara sahip topluluklar yani beyin ağının modüler yapısı incelenmektedir. Bu modüller genellikle hafıza, dikkat gibi aynı bilişsel işlevlerle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda her iki hastalık grubunda da topluluk yapısını da ölçmeyi amaçladık. AH grubunda kontrol grubuna göre her iki presantral ve postsantral girusta, her iki parasantral lobülde, bilateral tamamlayıcı motor kortekste, bazal gangliaya ait yapılarda artış olduğu izlenmekteydi. FTD grubu açısından incelendiğinde ise her iki temporal lobda, her iki fusiform girusta, sol amigdalada ve sağ parahipokampal kortikal alanda FTD grubunda kontrol grubuna göre artış gözlenirken; sağ parietal lob superior kesiminde FTD grubunda kontrol grubuna göre azalma mevcuttu. FTD hastalarında AH’den ayrı olarak hem artış hem de azalma gösteren alanlar mevcuttu. AH grubunda artış gösteren alanlar daha çok santral loblardan ve subkortikal yapılardan oluşmaktaydı. FTD hastalarında ise artış gösteren alanlar daha çok temporal lob ve çevresinde yer almaktaydı. Her iki hastalık grubunda da metabolik ağların topluluk yapısını inceleyen bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildi. Son olarak katılım katsayısı metriği incelendiğinde, AH ve FTD gruplarında artış gösteren alanlar yaygın olarak mevcuttu. Katılım katsayısı basitçe ifade etmek gerekirse bir düğümün kendi grubunda bağlantı derecesini

belirlemede ve diğer gruplarla ne kadar bağlantılı olduğunu (modüller arası bağlantı) ölçmektedir. Bu iki hastalık grubunda da artış gösteren düğümler kendi modülü içinde güçlü bağlantılara sahip olmasının yanı sıra, ağdaki farklı modüllerle de ciddi miktarda bağlantı kurmaktadır. Bu tür düğümler, farklı fonksiyonel modüller arasında köprü görevi görmektedir. 2023 yılında Khokhar ve arkadaşları, AH ve HBB grupları arasında katılım katsayısı bakımından ilişkiyi incelemişlerdir. AH olan bireylerde HBB hastalarına göre daha düşük katılım katsayısı mevcuttu [148]. Çalışmamızda her ne kadar HBB tanılı hastalar mevcut değilse de AH grubunda azalma gösteren katılım katsayısı, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzer değildi. Yine Khokhar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise FTD hastaları ve sağlıklı grup karşılaştırılmış olup, FTD hastalarında artmış global katılım katsayısı elde edilmişti [149]. FTD hastalarında elde edilen artmış katılım katsayısı ise çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzer nitelikteydi.

5.3. Yapısal Bağlantısallık Analizi Bulgularının Tartışması

Yapısal bağlantısallık analizinde günümüzde beyaz cevhere ait yolların ölçümüne dayanan DTG kullanımı yaygın olsa da gri cevher hacminin ölçümüne dayalı T1 ağırlıklı MRG ile farklı bölgelere ait morfolojik özelliklerin korelasyonunu saptamak mümkündür. Araştırmamızda AH, FTD ve kontrol gruplarında tüm bireylere PET/MR görüntülemesi gerçekleştirildiğinden dolayı iki farklı görüntüleme modalitesinden biri olan MRG'den elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler ile gri cevher hacminin ölçülmesine dayanan yapısal bağlantısallık analizi de uyguladık. Çalışmamızda hibrit PET/MR sisteminin yer almasının

avantajlarından birisi de iki görüntüleme modalitesinin kullanılarak simultane görüntü elde edilmesini sağlamaktadır. Bu şekilde aynı nörodejeneratif hastanın veya sağlıklı kişinin PET görüntülerinden elde edilen metabolik bağlantısallık analizi ile MRG'den elde edilen yapısal bağlantısallık analizi eş zamanlı elde edilen görüntüler ile gerçekleştirilmiş oluyordu. Çalışmamızda bu bağlamda, PET/MR görüntülerinden elde edilen her bir beyin bölgesinin gri cevher hacminden yapısal bağlantısallık analizi oluşturulmuş olup, aynı hastalardan elde edilen metabolik bağlantısallık ağlarıyla karşılaştırılmıştır.

Derece metriği ile yapılan yapısal bağlantısallık analizinde AH grubunun kontrol grubuna göre artış gösterdiği bölge bulunmamakla birlikte her iki Heschl girusunda, sol putamende, her iki parasantral lobülde, sol supramarginal girusta ve bilateral hipokampüste AH grubunda kontrol grubuna göre azalmış derecelilik mevcuttu. AH'de tau patolojisi ile bölgesel gri cevher hacmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada AH grubunda sağlıklı gruba göre hipokampüste, parahipokampüste, amigdalada ve medial oksipital kortekste azalmış derecelik izlenmekteydi [150]. Analizimizde derecelik metriğinde düşüş gösteren alanlar mevcut olsa da hipokampus haricindeki bölgeler çalışmamızla uyumlu değildi. Aynı kontrol grubu FTD grubu ile karşılaştırıldığında ise sol temporal lobda, her iki amigdalada, posterior singulat korteks sağ yarısında ve sağ parasantral lobülde aynı şekilde azalmış derecelilik dikkati çekmekteydi. Bildiğimiz kadarıyla sağlıklı grup ile FTD grubunu derecelilik metriği bakımından kıyaslayan bir çalışma olmamakla birlikte, Vijverberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AH ile bvFTD grupları kıyaslandığında bilateral oksipital lobda, sol parietal lobda, sol

talamusta, sağ Heschl girusunda ve sağ temporal lobda bvFTD hastalarında AH grubuna göre azalmış derecelilik saptandı [151].

Kümelenme katsayısı metriğinde her iki hastalık grubunda da bölgesel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık izlenmemektedir. Xiao ve arkadaşlarının 2024'te AH ve HBB hastalarında yaptıkları bir çalışmada AH grubu HBB ve kontrol gruplarına göre yaptığımız analizden farklı olarak daha düşük kümelenme katsayısı göstermekteydi [152]. 2014 yılında da asemptomatik FTD grubunda yapılan bir çalışmada fonksiyonel ve yapısal bağlantısallık analizleri karşılaştırılmış olup, sağlıklı gruba göre yapısal bağlantısallık analizi sonuçlarında belirgin farklılık izlenmemiştir [153]. Yol uzunluğu metriği incelendiğinde AH grubunda sol parasantral lobül ve her iki tamamlayıcı motor korteks olmak üzere üç odakta anlamlı farklılık izlenirken, FTD grubunda anlamlı farklılık mevcut değildi. AH BOS biyobelirteci olan A β -42 proteini ile ilgili yapılan bir çalışmada, BOS A β 42 seviyesi düşük olan grupta orta temporal ve inferior parietal loblarda, tamamlayıcı motor kortekste, sağ orta frontal lobda daha yüksek yol uzunluğu değerleri gösterildi [154]. Yao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise AH grubunda kontrol grubuna göre yol uzunluğunun arttığı bulundu [155]. FTD sürecinde yol uzunluğu metriğinin kullanıldığı bir çalışma daha mevcut olup, Nigro ve arkadaşlarının yaptığı analizde sağlıklı gruba göre nvPPA ve svPPA hastalarında yol uzunluğu artmıştı [156]. AH grubunda tamamlayıcı motor kortekste görülen yol uzunluğu artışı yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olmakla birlikte, FTD grubunda yapılan çalışmadan farklı olarak çalışmamızda yol uzunluğu niceliğinde değişim mevcut değildi.

Küresel ve yerel verimlilik metriklerinde her iki hastalık grubunda da anlamlı bir bölgesel değişim izlenmemekteydi. Her iki hastalık grubunda ayrıca yapılan çalışmalarda gerçekleştirdiğimiz analizden farklı olarak verimliliğin sağlıklı yetişkinlere göre nörodejeneratif süreçlerde azaldığı gösterilmiştir [157, 158]. Aradalık merkezliği metriğinde AH ve FTD gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği alanlar mevcuttu. Wu ve arkadaşlarının AH grubunda yaptığı çalışmada sağ presentral lobda, sağ superior ve inferior frontal lobda, sol temporal lobda ve posterior singulat kortekste kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler saptandı [159]. Çalışmamızda frontal lob sağ yarısında bulduğumuz aradalık merkezliğinde artışla bulgular uyumluydu. Vijverberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bvFTD hastalarında subjektif bilişsel bozukluk vakalarına göre çalışmamızdan farklı olarak azalmış aradalık merkezliği gösterildi [151]. Modülerlik metriğinde ise her iki hastalık grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık izlenmedi. Pereira ve arkadaşlarının 2018 yılında presemptomatik AH hastalarında yaptığı bir çalışmada bilişsel olarak normal, biyobelirteçleri A+/N+ ve A+/N- şeklinde olan bireylerde kontrol grubuna göre artmış modülerlik izlendi [160].

Topluluk yapısı metriği yapısal bağlantısallık açısından incelendiğinde ise AH grubunda kontrol grubuna göre farklılık izlenmedi. FTD grubunda ise bilateral temporal lobda, sağ kaudat nukleusta, sol fusiform girusta, sol amigdalada ve parahipokampal kortikal alanda, bilateral hipokampüste, anterior singulat kortekste her iki yarıda, her iki insulada ve girus rektusta, her iki frontal lobda kontrol grubuna göre artmış topluluk yapısı mevcuttu. Katılım katsayısı

metriğini değerlendirdiğimizde ise AH ve FTD vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık izlenmedi. Her iki hastalıkta da topluluk yapısı ve katılım katsayısı metrikleri ile yapısal bağlantısallık analizinin uygulandığı bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildi.

5.4. SPM12 Analizi ile Metabolik Bağlantısallık Analizinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada AH ve FTD hasta gruplarının beyin 18F-FDG PET görüntülerine, voksel bazlı analiz yöntemi olan SPM ve BRAPH 2.0 yazılımıyla graf teorisinin kullanıldığı metabolik bağlantısallık analizi uygulandı. Bu şekilde her iki hastalıkta da nörodejeneratif sürecin beyinde yol açtığı fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri çok boyutlu görüntü analizleri ile değerlendirme fırsatına sahip olduk. Yaptığımız çoklu analizlerle hem hipometabolik alanları hem de ağ düzeyinde meydana gelen fonksiyonel değişiklikleri belirledik.

Çalışmamızın temel hipotezi metabolik bağlantısallık analizinin, tek değişkenli analiz yöntemi olan SPM analizine göre çok değişkenli yapısıyla beyin ağlarındaki daha geniş çaptaki değişiklikleri saptayarak, hastalıklara ilişkin daha detaylı ve kapsamlı bilgi sağlayacağı yönündeydi. AH’de SPM analizi uyguladığımızda sol parietal lobda, prekuneusta, posterior singulat kortekste, bilateral temporal lob lateral kesimlerinde ve frontal lob sol parasagittal bölgelerinde anlamlı hipometabolizma alanları saptadık. Benzer şekilde FTD grubunda bilateral frontal ve her iki temporal loblarda metabolizma düzeyinde azalmalar saptadık. Ulaştığımız bu sonuçlar, AH’de posterior kortikal alanların ve

limbik ağların, FTD’de ise anterior frontal ve temporal bölgelerin etkilendiğini belirten literatür bilgisiyle uyumludur [161, 162].

Metabolik bağlantısallık analizinin çok değişkenli analiz özelliği, birden fazla beyin bölgesinin metabolik aktivitesi arasındaki bağlantısallık ilişkilerini inceleyerek beyinin fonksiyonel özellikleri hakkında da bilgi sağlamaktadır. Örneğin AH grubunda derecelilik metriği bakımından sol hipokampus ve sol oksipital lob bölgelerinde belirgin azalma tespit edilmiş olup, bu bulgular AH patolojisinin hafıza ve görsel sistemlerini içeren ağ yapılarına etkisini destekler nitelikteydi [163]. Kümelenme katsayısı analizinde AH grubunda bilateral temporal lobda, singulat kortekste ve sol oksipital lobda; FTD grubunda ise frontal-temporal loblarda ve subkortikal yapılarda azalmalar saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar, kümelenme katsayısının her iki demans türünde de beyin ağlarının işlevsel bütünlüğünün değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu destekleyen önceki çalışmalara paraleldir [164, 165].

AH ve FTD gruplarında artmış yol uzunluğu, beyin bilgi işleme kapasitesinde azalmayı ve bağlantısal bütünlüğün bozulmasını yansıtan diğer çalışmalarla uyumludur [166, 167]. Küresel ve yerel verimlilik metriklerinde her iki grupta da gözlenen yaygın düşüşler, beyinin bilişsel entegrasyon ve segregasyon yeteneğinin azalmasını değinen literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur [168]. Aradalık merkezliği, modülerlik ve topluluk yapısı gibi graf teorisi metrikleri incelendiğinde ise metabolik bağlantısallık analizi, SPM analizine göre grup bazındaki farklılıkları daha hassas olarak yansıtabilmektedir. Özellikle AH grubunda frontal lobda izlenen artmış aradalık merkezliği, beyinin

bilgi aktarımını arttırmak için gerçekleşen kompensatuar mekanizmaları gösterebilmektedir [169].

Yapılan literatür incelemesinde PET/MR çekiminin kullanıldığı grup bazlı metabolik bağlantısallık analizinin, tek değişkenli analiz yöntemi olan SPM analiziyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak graf teorisi yaklaşımlarının erken dönemde bilişsel belirtilerle ilişkili ağ değişimlerini tespit etmekte yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 2018 yılında Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HBB ve AH'de graf teorisi metriklerinin klinik bozulma ve hastalık ilerlemesiyle güçlü ilişkilerini bildirilmiştir [170]. Bununla birlikte 2025 yılında Baghirova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik bağlantısallığın kullanıldığı makine öğreniminin, AH'nin erken tanısında ve genel bilişsel gerilemeyi değerlendirmek için potansiyel ağ biyobelirteçleri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [171].

Bu çalışmada ileri sürülen hipotez doğrultusunda çok değişkenli yapısıyla metabolik bağlantısallık analizinin SPM analizine göre daha geniş kapsamlı bilgiler sağlayarak, AH ve FTD hastalıklarının patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla kullanımı mümkündür. İleride yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla graf teorisi tabanlı metabolik bağlantısallık analizinin klinik uygulamalardaki değeri daha net olarak ortaya konabilir.

5.5. Metabolik Bağlantısallık ve Yapısal Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda amaçlarımızdan birisi de AH ve FTD hastalarına metabolik bağlantısallık ve gri cevher hacminin ölçümüne dayanan yapısal bağlantısallık

analizleri uygulayıp, elde edilen metrik sonuçlarını karşılaştırmaktı. Her iki analiz de aynı PET/MR cihazından elde edilen PET ve T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri sekizi dögümsel, birisi ise global olmak üzere dokuz adet graf metriğı üzerinden karşılaştırılmıştır.

Derece metriğı ile AH grubuna metabolik bağlantısallık analizi uygulandığında AH grubunda posterior singulat korteks sol yarısında, sol hipokampüste, sol kalkarin sulkusta, sol lingual girusta ve sol kuneusta kontrol grubuna nazaran azalmış derecelilik mevcuttu. Aynı metrikle AH grubuna yapısal bağlantısallık analizi uygulandığında ise bilateral Heschl girusunda, sol putamende, her iki parasantral lobölde, sol supramarginal girusta, bilateral hipokampüste AH grubunda kontrol grubuna göre azalmış derecelik mevcuttu. Metabolik değışim bölgeleri daha çok beyinin posterior kesiminde izlense de hipokampüsteki derecelik azalması her iki analiz için de ortaktı. FTD grubunda her iki analiz türünde de derecelikte azalma saptanmakla birlikte ortak olarak değışim gösteren alan yoktu. Literatürde bildiğimiz kadarıyla derecelik metriğinin metabolik ve yapısal bağlantısallık analiziyle incelendiğı bir çalışma mevcut değildi.

Kümelenme katsayısı bakımından metabolik bağlantısallık analizinde AH ve FTD gruplarında beyinde yaygın olarak azalmalar mevcutken, yapısal bağlantısallık analizinde beyinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. 2021 yılında Wei ve arkadaşlarının prodromal AH grubuyla yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre sonuçlarımızdan farklı olarak yapısal bağlantısallık analizinde katsayıda artış gözlenirken; metabolik bağlantısallık analizinde anlamlı bir

değişim elde edilmemiştir [172]. Yol uzunluğu metriğinde AH ve FTD gruplarında metabolik bağlantısallık analizinde anlamlı değişiklikler daha geniş kortikal alanlarda gözlenirken, yapısal bağlantısallık analizinde farklılıklar sadece AH grubunda az sayıda bölgeyle sınırlı kalmıştır. Wei ve arkadaşlarının prodromal AH grubuyla yaptığı çalışmada yol uzunluğu metriği de incelenmiş olup, her iki analiz türünde de yol uzunluğunda anlamlı artış meydana gelmiştir [172].

Küresel ve yerel verimlilik metriklerinde metabolik bağlantısallık analizi açısından beyinde yaygın farklılıklar gözlenirken, yapısal bağlantısallık analizinde her iki grupta da anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Wei ve arkadaşları yaptıkları aynı çalışmada verimliliği incelemiş olup, küresel ve yerel verimlilik metriklerinde prodromal AH grubunda metabolik bağlantısallık açısından çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Aynı metriklerle yapısal bağlantısallık analizi uyguladıklarında ise prodromal AH grubunda anlamlı bir azalış elde etmişlerdir. Her iki hastalık grubuna da aradalık merkezliği çalıştığımızda sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık gösteren metabolik ve yapısal bağlantısallık analizi sonuçları elde ettik. Aradalık merkezliği ölçümü bakımından Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla da sonuçlarımız benzerdi [172].

Global metrikler sınıfına giren modülerlik incelendiğinde, her iki hastalık grubunda da yapısal ve metabolik bağlantısallık analizinde anlamlı farklılık gözlenmedi. 2023 yılında Khokhar ve arkadaşlarının AH'de metabolik ve yapısal bağlantısallığı karşılaştırdığı çalışmada, metabolik bağlantısallık analizine ait

modülerlik metriğinde çalışmamızdan farklı olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir [173]. Topluluk yapısı metriğine metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri uygulandığında her iki hastalık grubunda da metabolik bağlantısallığa ait farklılık saptanırken, yapısal bağlantısallık analizine ait değişim sadece FTD grubunda dikkati çekmekteydi. Son olarak AH ve FTD gruplarında katılım katsayısı metriği karşılaştırıldığında her iki hastalıkta da metabolik bağlantısallık analizinde artış gösteren alanlar izlenmekteyken, yapısal bağlantısallık analizinde anlamlı değişim mevcut değildi. Khokhar ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada AH grubunda katılım katsayısında çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak azalma mevcuttu [173].

AH ve FTD gruplarında kontrol grubuna göre metabolik bağlantısallık analizinin uygulandığı dokuz graf metriğinin çoğunda anlamlı farklılıklar saptanırken, yapısal bağlantısallık analizinde anlamlı farklılık elde edilen metrik sayısı sınırlı kalmıştır. Metabolik bağlantısallık analizi, beynin metabolik aktivitesiyle işlevsel ağların bütünlüğünü değerlendirirken, yapısal bağlantısallık analizi anatomik bağlantılar ve gri cevher hacmi üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Elde edilen sonuçlar, metabolik bağlantısallık analizinin nörodejeneratif hastalık gruplarıyla kontrol grubu arasındaki farklılıkları tespit etmede yapısal bağlantısallık analizinden daha duyarlı olabileceğini göstermiştir. Özellikle katılım katsayısı, yerel verimlilik, küresel verimlilik ve kümelenme katsayısı gibi ağ bütünlüğünü doğrudan yansıtan metriklerde anlamlı değişimler sadece metabolik ağlarda ortaya çıkarken, yapısal ağlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmemekteydi. Bu bulgular, metabolik bağlantısallık

analizinin AH ve FTD hastalıklarının erken teşhisinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Literatürde metabolik bağlantısallık analizinin AH ve FTD gibi nörodejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde fonksiyonel ağ bozukluklarını tanımlamada başarılı olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir [174, 175].

Metabolik ağ düzeyinde bağlantıların bozulması, klinik semptomlarla yakından ilişkilidir ve hastalığın prognozunu takip etmede belirteç olarak kullanılabilir. Gelecekte metabolik bağlantısallık analizinin klinik uygulamalarda daha geniş bir kullanım alanına sahip olacağı düşünülmektedir. Özellikle AH ve FTD hastalıklarında erken tanı ve farklı alt gruplarının ayırımında metabolik bağlantısallık analizinin sağladığı kapsamlı bilgilerin klinik yönetime entegrasyonu, hasta yönetiminde ve kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayabilmektedir [176].

Metabolik bağlantısallık analizinin klinik uygulamalardaki diğer bir yönü ise farmakolojik tedavi yaklaşımlarının etkisini inceleme fırsatı sunmasıdır. Özellikle AH ve FTD gibi nörodejeneratif süreçlerde farmakolojik ajanların yürütücü işlevler, bellek performansı ve davranışsal semptomlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yalnızca klinik ölçeklerin kullanılması, klinisyene sınırlı bilgi sunabilmektedir [177]. Buna karşın küresel verimlilik ve modülerlik gibi metabolik ağ metrikleri, tedavi öncesi ve sonrası dönemde beyin enerji metabolizmasındaki değişimleri doğrudan yansıtabilmektedir. Metabolik bağlantısallık analizinde meydana gelen değişikliklerin tedavi sonrası süreçte izlenmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi stratejilerinin optimize hale getirilmesine yardımcı olabilir [178]. Bu yaklaşım özellikle yeni nesil

terapötik ajanlar için kritik bir öneme sahiptir. Metabolik bağlantısallık analizi ile yeni geliştirilen ilaçların farmakokinetik özelliklerinin beyin ağları üzerindeki etkileri ortaya konup, yeni nesil ajanların faz çalışmalarında etkinliğin değerlendirilmesi için kullanımı mümkün olabilmektedir [179].

5.6. Çalışmamızın Limitasyonları

Çalışmamızda hasta sayısı her ne kadar grup bazlı sayısal analiz gerçekleştirmek için yeterli olsa da hasta sayısının azlığı grup bazlı değişiklikleri daha net yansıtması ve bulguların genellenebilirliği üzerine kısıtlayıcı bir etki oluşturduğu düşünülmektedir. Dinamik PET görüntülemesi yerine statik PET görüntülemesinin yapılması, glukoz metabolizmasındaki anlık değişimi ve dinamikleri net olarak gösterememektedir. Bu durum özellikle hastaların ve kontrol gruplarının çekimin başında ve sonunda metabolik paternlerinin farklılıklarını gözlemek bakımından yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda dinamik PET görüntülemesi yapılmadığı için metabolik bağlantısallık analizleri hasta bazlı gerçekleştirilememiş olup, beyinde 18F-FDG tutulum paternlerinin bireysel olarak analizi yapılamamıştır. Bununla birlikte metabolik bağlantısallığı değerlendirmek için yalnızca graf teorisine dayalı bir metot tercih edilmiş olup, TKA gibi diğer bağlantısallık analizlerinin sağlayabileceği ek bilgiler çalışmamızda değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada AH-FTD tanılı hastalarda, metabolik bağlantısallık analizi ile SPM ve yapısal bağlantısallık analizleri karşılaştırılarak, metabolik bağlantısallık analizinin diğer yöntemler arasındaki korelasyon gücü ve etkinliği değerlendirilmiştir. Yapılan tüm analizler PET/MR cihazından elde edilen görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiş olup, metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasındaki karşılaştırma sekiz farklı düğümsel graf metriği ile yapılmıştır.

Metabolik bağlantısallık analizi ile yapısal bağlantısallık analizi karşılaştırıldığında, metabolik bağlantısallık açısından AH ve FTD gruplarında kontrol grubuna göre daha geniş çaplı değişiklikler ortaya koyulmuştur. Kümelenme katsayısı, küresel ve yerel verimlilik, yol uzunluğu gibi graf teorisi metriklerinde metabolik bağlantısallığın daha yüksek anlamlılığa sahip olması, hastalıkların altında yatan patofizyolojik süreçleri değerlendirme açısından yapısal bağlantısallık analizine göre daha etkin bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda metabolik bağlantısallık analizi ile hastalıkların erken tanısında ve nörodejeneratif hastalıkların progresyon takibinde daha duyarlı bir araç olabileceğini vurgulanmaktadır.

Aynı zamanda çok değişkenli analiz türlerinden olan graf teorisi tabanlı metabolik bağlantısallık analizi ile tek değişkenli voksel tabanlı analiz türü olan SPM analizi çalışmamızda karşılaştırıldı. AH ve FTD gruplarına SPM analizi uygulandığında her iki analiz türünde de beyinde hipometabolik alanlar elde etmekle birlikte, her bir alanın nörodejeneratif hastalıklardaki rolü bütüncül bir

yaklaşım yerine ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu duruma karşın metabolik bağlantısallık analizi, çok değişkenli yapısıyla beyinde glikoz düzeyindeki değişimleri bağlantı matrisleri üzerinden hem yerel hem de küresel metriklerde inceleme fırsatı sunmaktadır.

Metabolik bağlantısallık analizinin nörodejeneratif hastalıkların erken tanısında, progresyon takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkin kullanımı göz önüne alındığında, gelecekte metabolik bağlantısallık uygulamalarının daha da yaygınlaşması beklenmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlarla AH ile FTD gibi nörodejeneratif hastalıkların erken teşhisi ve tedavi yönetiminde, metabolik bağlantısallık analizinin potansiyelinin olduğunu düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemli araştırmalarla bu analiz yönteminin klinikteki kullanım alanlarının genişletilmesi ve etkinliğinin daha da artırılması mümkün olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Tarawneh, H.Y., et al., *Central Auditory Functions of Alzheimer's Disease and Its Preclinical Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cells, 2022. **11**(6).
2. Erkinen, M.G., M.O. Kim, and M.D. Geschwind, *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018. **10**(4).
3. *2020 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimers Dement, 2020.
4. Cai, Y., et al., *Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 856376.
5. Boeve, B.F., et al., *Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations*. Lancet Neurol, 2022. **21**(3): p. 258-272.
6. Neylan, K.D. and B.L. Miller, *New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia*. Neurotherapeutics, 2023. **20**(4): p. 1055-1065.
7. Younes, K. and B.L. Miller, *Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments*. Psychiatr Clin North Am, 2020. **43**(2): p. 331-344.
8. Arvanitakis, Z., R.C. Shah, and D.A. Bennett, *Diagnosis and Management of Dementia: Review*. JAMA, 2019. **322**(16): p. 1589-1599.
9. Hugo, J. and M. Ganguli, *Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment*. Clin Geriatr Med, 2014. **30**(3): p. 421-42.
10. Staffaroni, A.M., et al., *Neuroimaging in Dementia*. Semin Neurol, 2017. **37**(5): p. 510-537.
11. Jack, C.R., Jr., et al., *Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup*. Alzheimers Dement, 2024. **20**(8): p. 5143-5169.
12. Jack, C.R., Jr., et al., *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 2018. **14**(4): p. 535-562.
13. Risacher, S.L. and L.G. Apostolova, *Neuroimaging in Dementia*. Continuum (Minneapolis), 2023. **29**(1): p. 219-254.
14. Dave, A., et al., *FDG-PET Imaging of Dementia and Neurodegenerative Disease*. Semin Ultrasound CT MR, 2020. **41**(6): p. 562-571.
15. Peet, B.T., et al., *Neuroimaging in Frontotemporal Dementia: Heterogeneity and Relationships with Underlying Neuropathology*. Neurotherapeutics, 2021. **18**(2): p. 728-752.

16. O., Y., et al., *TSNM Procedure Guideline for PET Brain Imaging using F-18 FDG*. Nuclear Medicine Seminars, 2015. **1**(1): p. 62-74.
17. Yakushev, I., A. Drzezga, and C. Habeck, *Metabolic connectivity: methods and applications*. Curr Opin Neurol, 2017. **30**(6): p. 677-685.
18. Habeck, C., et al., *Multivariate and univariate neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease*. Neuroimage, 2008. **40**(4): p. 1503-15.
19. Simsek, H., et al., *Structural and Functional Connectivity in Brain Imaging: Resting State Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging*. J Ankara Univ Fac Med., 2021. **74**(1): p. 1-9.
20. Mijalkov, M., et al., *BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0178798.
21. Rahmani, F., H.S. Moghaddam, and M.e.a. Rahmani, *Metabolic connectivity in Alzheimer's diseases* Clinical and translational Imaging, 2020. **8**: p. 157-166.
22. Blaszczyk, J.W., *Pathogenesis of Dementia*. Int J Mol Sci, 2022. **24**(1).
23. Knopman, D.S., et al., *Alzheimer disease*. Nat Rev Dis Primers, 2021. **7**(1): p. 33.
24. Breijyeh, Z. and R. Karaman, *Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*. Molecules, 2020. **25**(24).
25. DeTure, M.A. and D.W. Dickson, *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease*. Mol Neurodegener, 2019. **14**(1): p. 32.
26. Khan, S., K.H. Barve, and M.S. Kumar, *Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease*. Curr Neuropharmacol, 2020. **18**(11): p. 1106-1125.
27. Bhardwaj, S., et al., *CRISPR-Cas9 gene editing: New hope for Alzheimer's disease therapeutics*. Journal of Advanced Research, 2021. **40**.
28. Zhang, X.X., et al., *The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention*. J Prev Alzheimers Dis, 2021. **8**(3): p. 313-321.
29. Medina-Rioja, R., G. Gonzalez-Calderon, and M. Masellis, *Frontotemporal dementia*. CMAJ, 2023. **195**(48): p. E1660.
30. Clark, D.G., *Frontotemporal Dementia*. Continuum (Minneap Minn), 2024. **30**(6): p. 1642-1672.
31. Wilfong, L., et al., *Frontotemporal Dementia: Identification and Management*. Jnp- the Journal for Nurse Practitioners, 2016. **12**(4): p. 277-282.
32. Bahia, V.S., L.T. Takada, and V. Deramecourt, *Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: a review*. Dement Neuropsychol, 2013. **7**(1): p. 19-26.

33. Prasad, S., et al., *Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review*. Dis Mon, 2023. **69**(5): p. 101441.
34. Taylor, J.P., et al., *New evidence on the management of Lewy body dementia*. Lancet Neurol, 2020. **19**(2): p. 157-169.
35. Wong, E.C. and H.C. Chui, *Vascular Cognitive Impairment and Dementia*. Continuum (Minneap Minn), 2022. **28**(3): p. 750-780.
36. Hafiz, R., et al., *The Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Dementia*. Cureus, 2023. **15**(12): p. e50522.
37. Porsteinsson, A.P., et al., *Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021*. J Prev Alzheimers Dis, 2021. **8**(3): p. 371-386.
38. Ameen, T.B., et al., *Unraveling Alzheimer's: the promise of aducanumab, lecanemab, and donanemab*. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg, 2024. **60**(72).
39. Dubois, B., et al., *Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants*. Alzheimers Res Ther, 2023. **15**(1): p. 175.
40. Atri, A., *The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management*. Med Clin North Am, 2019. **103**(2): p. 263-293.
41. Mahendran, R., et al., *Chapter 109 - The Mini-Mental State Examination and Other Neuropsychological Assessment Tools for Detecting Cognitive Decline*, in *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*, C.R. Martin and V.R. Preedy, Editors. 2015, Academic Press: San Diego. p. 1159-1174.
42. Belloy, M.E., et al., *APOE Genotype and Alzheimer Disease Risk Across Age, Sex, and Population Ancestry*. JAMA Neurol, 2023. **80**(12): p. 1284-1294.
43. Raulin, A.C., et al., *ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies*. Mol Neurodegener, 2022. **17**(1): p. 72.
44. Planche, V., et al., *Anatomical MRI staging of frontotemporal dementia variants For the Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative and the National Alzheimer's Coordinating Center cohort*. Alzheimers & Dementia, 2023. **19**(8): p. 3283-3294.
45. Yu, Q., et al., *An MRI-based strategy for differentiation of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Alzheimers Res Ther, 2021. **13**(1): p. 23.
46. Jack, C.R., Jr., et al., *A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers*. Neurology, 2016. **87**(5): p. 539-47.
47. Ebenau, J.L., et al., *ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCe project*. Neurology, 2020. **95**(1): p. e46-e58.

48. Minoshima, S., et al., *Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders*. Semin Nucl Med, 2021. **51**(3): p. 230-240.
49. Shivamurthy, V.K., et al., *Brain FDG PET and the diagnosis of dementia*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(1): p. W76-85.
50. Chételat, G., et al., *Amyloid-PET and F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias*. Lancet Neurology, 2020. **19**(11): p. 951-962.
51. Chapleau, M., et al., *The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review*. J Nucl Med, 2022. **63**(Suppl 1): p. 13S-19S.
52. Kolanko, M.A., et al., *Amyloid PET imaging in clinical practice*. Pract Neurol, 2020. **20**(6): p. 451-462.
53. Cassinelli Petersen, G., et al., *Overview of tau PET molecular imaging*. Curr Opin Neurol, 2022. **35**(2): p. 230-239.
54. Ossenkoppele, R., R. van der Kant, and O. Hansson, *Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials*. Lancet Neurol, 2022. **21**(8): p. 726-734.
55. Frisoni, G.B., et al., *European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders*. Lancet Neurol, 2024. **23**(3): p. 302-312.
56. Ward, J., M. Ly, and C.A. Raji, *Brain PET Imaging: Frontotemporal Dementia*. PET Clin, 2023. **18**(1): p. 123-133.
57. Guedj, E., et al., *EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [(18)F]FDG, version 3*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(2): p. 632-651.
58. Duignan, J.A., et al., *Molecular and Anatomical Imaging of Dementia With Lewy Bodies and Frontotemporal Lobar Degeneration*. Semin Nucl Med, 2021. **51**(3): p. 264-274.
59. Buck, A.K. and S.N. Reske, *Cellular Origin and Molecular Mechanisms of 18F-FDG Uptake: Is There a Contribution of the Endothelium?* Journal of Nuclear Medicine, 2004. **45**(3): p. 461-463.
60. Izuishi, K., et al., *Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer*. Oncol Rep, 2014. **31**(2): p. 701-6.
61. Alauddin, M.M., *"Positron emission tomography (PET) imaging with (18)F-based radiotracers."*. American journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **2**(1): p. 55-76.

62. Demir, M., *Bölüm 2: Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri*, in *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. 2024, İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayınevi. p. 41-80.
63. Quick, H.H., R. Ladebeck, and J. Georgi, *Whole-Body MR/PET Hybrid Imaging: Technical Considerations, Clinical Workflow, and Initial Results* MAGNETOM Flash, 2011.
64. M, D., *The Physics Of Positron Emission Tomography*. Bulletin of Thoracic Surgery, 2015. **6**(2): p. 146-153.
65. Verel, I., G.W. Visser, and G.A. van Dongen, *The promise of immuno-PET in radioimmunotherapy*. J Nucl Med, 2005. **46 Suppl 1**: p. 164S-71S.
66. Rahmim, A. and H. Zaidi, *PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges*. Nucl Med Commun, 2008. **29**(3): p. 193-207.
67. Varrone, A., et al., *EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(12): p. 2103-10.
68. Arbizu, J., et al., *SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Brain [(18)F]FDG PET Imaging, Version 2.0*. J Nucl Med, 2024.
69. Krokos, G., et al., *A review of PET attenuation correction methods for PET-MR*. EJNMMI Phys, 2023. **10**(1): p. 52.
70. Kang, S.K., et al., *Fast and Accurate Amyloid Brain PET Quantification Without MRI Using Deep Neural Networks*. Journal of Nuclear Medicine, 2023. **64**(4): p. 659-666.
71. Zhang, T., et al., *Spatial normalization and quantification approaches of PET imaging for neurological disorders*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(11): p. 3809-3829.
72. Whitwell, J.L., *Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain*. J Neurosci, 2009. **29**(31): p. 9661-4.
73. Friston, K., *CHAPTER 2 - Statistical parametric mapping*, in *Statistical Parametric Mapping*, K. Friston, et al., Editors. 2007, Academic Press: London. p. 10-31.
74. Friston, K.J., *Statistical Parametric Mapping*, in *Neuroscience Databases: A Practical Guide*, R. Kötter, Editor. 2003, Springer US: Boston, MA. p. 237-250.
75. Ashburner, J., *SPM: a history*. Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 791-800.
76. Rees, G., *How To Understand It Statistical Parametric Mapping*. Practical Neurology, 2004. **4**: p. 350-355.
77. Sudhof, T.C. and R.C. Malenka, *Understanding synapses: past, present, and future*. Neuron, 2008. **60**(3): p. 469-76.

78. Rossini, P.M., et al., *Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review*. Clin Neurophysiol, 2019. **130**(10): p. 1833-1858.
79. Rubinov, M. and O. Sporns, *Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations*. Neuroimage, 2010. **52**(3): p. 1059-69.
80. Sporns, O., *Brain connectivity*. 2007. **2**(10).
81. Chen, Y., et al., *Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging: A systematic review*. Ageing Res Rev, 2023. **87**: p. 101911.
82. Altug, M., et al., *Brain Connectivity and Network Neuroscience*. Turkish Journal of Neurosurgery, 2022. **32**(2): p. 122-130.
83. Babaeeghazvini, P., et al., *Brain Structural and Functional Connectivity: A Review of Combined Works of Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Electro-Encephalography*. Front Hum Neurosci, 2021. **15**: p. 721206.
84. van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(8): p. 519-34.
85. Alıcı, Y.H., M.K. Kumcu, and M. Çiçek, *Introduction to Effective Connectivity and Analysis Methods: Psychophysiological Interaction and Dynamic Causal Modeling*. J Ankara Univ Fac Med. , 2023. **76**(2): p. 84-92.
86. Harı, E. and e. al., *Magnetic Resonance Imaging Based Functional Connectivity Methods*. J Ist Faculty Med 2020. **83**(1): p. 71-80.
87. Rogers, B.P., et al., *Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI*. Magn Reson Imaging, 2007. **25**(10): p. 1347-57.
88. Deery, H.A., et al., *Metabolic connectivity has greater predictive utility for age and cognition than functional connectivity*. Brain Communications, 2025. **7**(1).
89. Ibrahim, B., et al., *Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review*. Hum Brain Mapp, 2021. **42**(9): p. 2941-2968.
90. Grieder, M., et al., *Default Mode Network Complexity and Cognitive Decline in Mild Alzheimer's Disease*. Front Neurosci, 2018. **12**: p. 770.
91. Gili, T., et al., *Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(1): p. 58-66.
92. Cha, J., et al., *Functional alteration patterns of default mode networks: comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. European Journal of Neuroscience, 2013. **37**(12): p. 1916-1924.

93. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2011. **7**(3): p. 270-9.
94. Ferreira, L.K., et al., *Functional connectivity in behavioral variant frontotemporal dementia*. *Brain Behav*, 2022. **12**(12): p. e2790.
95. Hagmann, P., et al., *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. *PLoS Biol*, 2008. **6**(7): p. e159.
96. Erol, A. and B. Hunyadi, *Chapter 12 - Tensors for neuroimaging: A review on applications of tensors to unravel the mysteries of the brain*, in *Tensors for Data Processing*, Y. Liu, Editor. 2022, Academic Press. p. 427-482.
97. Bullmore, E. and O. Sporns, *Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems*. *Nat Rev Neurosci*, 2009. **10**(3): p. 186-98.
98. Yeh, C.H., et al., *Mapping Structural Connectivity Using Diffusion MRI: Challenges and Opportunities*. *J Magn Reson Imaging*, 2021. **53**(6): p. 1666-1682.
99. Zhang, F., et al., *Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review*. *Neuroimage*, 2022. **249**: p. 118870.
100. Mechelli, A., et al., *Structural covariance in the human cortex*. *J Neurosci*, 2005. **25**(36): p. 8303-10.
101. Alexander-Bloch, A., J.N. Giedd, and E.T. Bullmore, *Imaging structural co-variance between human brain regions*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013. **14**(5): p. 322-336.
102. Rahmani, F., et al., *Metabolic connectivity in Alzheimer's diseases*. *Clinical and Translational Imaging*, 2020. **8**(3): p. 157-166.
103. Voigt, K., et al., *Metabolic and functional connectivity provide unique and complementary insights into cognition-connectome relationships*. *Cereb Cortex*, 2023. **33**(4): p. 1476-1488.
104. Deery, H.A., et al., *Reconfiguration of metabolic connectivity in ageing*. *Commun Biol*, 2024. **7**(1): p. 1600.
105. Reed, M.B., et al., *Whole-body metabolic connectivity framework with functional PET*. *Neuroimage*, 2023. **271**: p. 120030.
106. Li, S., et al., *Analysis of continuous infusion functional PET (fPET) in the human brain*. *Neuroimage*, 2020. **213**: p. 116720.
107. Lee, D.S., et al., *Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET*;

methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(9): p. 1681-91.

108. Morbelli, S., et al., *Resting metabolic connectivity in prodromal Alzheimer's disease. A European Alzheimer Disease Consortium (EADC) project.* Neurobiol Aging, 2012. **33**(11): p. 2533-50.
109. Sanabria-Diaz, G., et al., *Glucose metabolism during resting state reveals abnormal brain networks organization in the Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.* PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68860.
110. Liu, L., et al., *Altered metabolic connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical circuit in presymptomatic and symptomatic behavioral variant frontotemporal dementia.* Alzheimer's Research & Therapy, 2023. **15**(1): p. 3.
111. Hsieh, T.H., et al., *Seed correlation analysis based on brain region activation for ADHD diagnosis in a large-scale resting state data set.* Front Hum Neurosci, 2023. **17**: p. 1082722.
112. Seewoo, B.J., A.C. Joos, and K.W. Feindel, *An analytical workflow for seed-based correlation and independent component analysis in interventional resting-state fMRI studies.* Neurosci Res, 2021. **165**: p. 26-37.
113. Sala, A. and D. Perani, *Brain Molecular Connectivity in Neurodegenerative Diseases: Recent Advances and New Perspectives Using Positron Emission Tomography.* Front Neurosci, 2019. **13**: p. 617.
114. Legato, M.J., *Principles of Gender-Specific Medicine.* 2023.
115. Tuan, P.M., et al., *FDG-PET-based brain network analysis: a brief review of metabolic connectivity.* EJNMMI Rep, 2025. **9**(1): p. 4.
116. Wilson, R., *Introduction to Graph Theory fourth edition.* 1996.
117. Mijalkov, M., et al., *BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity.* PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0178798.
118. Sporns, O., *Graph theory methods: applications in brain networks.* Dialogues Clin Neurosci, 2018. **20**(2): p. 111-121.
119. Reijneveld, J.C., et al., *The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain.* Clin Neurophysiol, 2007. **118**(11): p. 2317-31.
120. Masuda, N., et al., *Clustering Coefficients for Correlation Networks.* Front Neuroinform, 2018. **12**: p. 7.
121. He, Y. and A. Evans, *Graph theoretical modeling of brain connectivity.* Curr Opin Neurol, 2010. **23**(4): p. 341-50.
122. Borgatti, S.P. and M.G. Everett, *A graph-theoretic perspective on centrality.* Social Networks, 2006. **28**(4): p. 466-484.

123. Nadakuditi, R.R. and M.E. Newman, *Graph spectra and the detectability of community structure in networks*. Phys Rev Lett, 2012. **108**(18): p. 188701.
124. Pedersen, M., et al., *Reducing the influence of intramodular connectivity in participation coefficient*. Netw Neurosci, 2020. **4**(2): p. 416-431.
125. Guedj, E., et al., *EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [(18)F]FDG, version 3*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(2): p. 632-651.
126. Kim, E.J., et al., *Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients*. Brain, 2005. **128**(Pt 8): p. 1790-801.
127. Ishii, K., et al., *Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains*. J Nucl Med, 2001. **42**(4): p. 548-57.
128. Minoshima, S., et al., *F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies*. Journal of Nuclear Medicine, 2022. **63**(Supplement 1): p. 2S.
129. Jeong, Y., et al., *18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients*. J Nucl Med, 2005. **46**(2): p. 233-9.
130. Cerami, C., et al., *Different FDG-PET metabolic patterns at single-subject level in the behavioral variant of fronto-temporal dementia*. Cortex, 2016. **83**: p. 101-112.
131. Moodley, K.K., et al., *Simultaneous PET-MRI Studies of the Concordance of Atrophy and Hypometabolism in Syndromic Variants of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: An Extended Case Series*. J Alzheimers Dis, 2015. **46**(3): p. 639-53.
132. Whitwell, J.L., et al., *MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment*. Neurology, 2008. **70**(7): p. 512-20.
133. Tondelli, M., et al., *Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease*. Neurobiology of Aging, 2012. **33**(4).
134. Cardenas, V.A., et al., *Deformation-based morphometry reveals brain atrophy in frontotemporal dementia*. Arch Neurol, 2007. **64**(6): p. 873-7.
135. Rajagopalan, V. and E.P. Pioro, *Disparate voxel based morphometry (VBM) results between SPM and FSL softwares in ALS patients with frontotemporal dementia: which VBM results to consider?* BMC Neurol, 2015. **15**: p. 32.
136. Moller, C., et al., *Joint assessment of white matter integrity, cortical and subcortical atrophy to distinguish AD from behavioral variant FTD: A two-center study*. Neuroimage Clin, 2015. **9**: p. 418-29.

137. Matsunari, I., et al., *Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance*. J Nucl Med, 2007. **48**(12): p. 1961-70.
138. Chen, Y., et al., *Evaluating the association between brain atrophy, hypometabolism, and cognitive decline in Alzheimer's disease: a PET/MRI study*. Aging (Albany NY), 2021. **13**(5): p. 7228-7246.
139. Kanda, T., et al., *Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(12): p. 2227-34.
140. Lin, H., et al., *Metabolic Asymmetry Relates to Clinical Characteristics and Brain Network Abnormalities in Alzheimer's Disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2023. **93**(4): p. 1395-1406.
141. Huang, S.Y., et al., *A Novel Individual Metabolic Brain Network for 18F-FDG PET Imaging*. Front Neurosci, 2020. **14**: p. 344.
142. Seo, E.H., et al., *Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e53922.
143. Imai, M., et al., *Metabolic Network Topology of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies Generated Using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*. J Alzheimers Dis, 2020. **73**(1): p. 197-207.
144. Chen, D., et al., *Brain Network and Abnormal Hemispheric Asymmetry Analyses to Explore the Marginal Differences in Glucose Metabolic Distributions Among Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease Dementia, and Lewy Body Dementia*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 369.
145. Liu, L., et al., *Reconfigured metabolism brain network in asymptomatic microtubule-associated protein tau mutation carriers: a graph theoretical analysis*. Alzheimers Res Ther, 2022. **14**(1): p. 52.
146. Xue, X., et al., *Age-related alterations of brain metabolic network based on [18F]FDG-PET of rats*. Aging (Albany NY), 2022. **14**(2): p. 923-942.
147. Kuang, L., et al., *Metabolic Brain Network Analysis of FDG-PET in Alzheimer's Disease Using Kernel-Based Persistent Features*. Molecules, 2019. **24**(12).
148. Khokhar, S.K., et al., *Alzheimer's Disease Is Associated with Increased Network Assortativity: Evidence from Metabolic Connectivity*. Brain Connect, 2023. **13**(10): p. 610-620.
149. Khokhar, S.K., et al., *Multiplex connectomics reveal altered networks in frontotemporal dementia: A multisite study*. Network Neuroscience, 2025. **9**(2): p. 615-630.
150. Pelkmans, W., et al., *Tau-related grey matter network breakdown across the Alzheimer's disease continuum*. Alzheimers Res Ther, 2021. **13**(1): p. 138.

151. Vijverberg, E.G.B., et al., *Gray matter network differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2017. **50**: p. 77-86.
152. Xiao, Y., et al., *Disrupted single-subject gray matter networks are associated with cognitive decline and cortical atrophy in Alzheimer's disease*. Front Neurosci, 2024. **18**: p. 1366761.
153. Dopper, E.G., et al., *Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia*. Neurology, 2014. **83**(2): p. e19-26.
154. Tijms, B.M., et al., *Gray matter network disruptions and amyloid beta in cognitively normal adults*. Neurobiol Aging, 2016. **37**: p. 154-160.
155. Yao, Z., et al., *Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. PLoS Comput Biol, 2010. **6**(11): p. e1001006.
156. Nigro, S., et al., *Altered structural brain networks in linguistic variants of frontotemporal dementia*. Brain Imaging Behav, 2022. **16**(3): p. 1113-1122.
157. Zajac, L., et al., *Seed Location Impacts Whole-Brain Structural Network Comparisons between Healthy Elderly and Individuals with Alzheimer's Disease*. Brain Sci, 2017. **7**(4).
158. Chu, M., et al., *Clinical relevance of disrupted topological organization of anatomical connectivity in behavioral variant frontotemporal dementia*. Neurobiol Aging, 2023. **124**: p. 29-38.
159. Wu, Z., et al., *Interactions Between Aging and Alzheimer's Disease on Structural Brain Networks*. Front Aging Neurosci, 2021. **13**: p. 639795.
160. Pereira, J.B., et al., *Abnormal Structural Brain Connectome in Individuals with Preclinical Alzheimer's Disease*. Cereb Cortex, 2018. **28**(10): p. 3638-3649.
161. Brown, J.A., et al., *Patient-Tailored, Connectivity-Based Forecasts of Spreading Brain Atrophy*. Neuron, 2019. **104**(5): p. 856-868 e5.
162. Minoshima, S., et al., *Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease*. Ann Neurol, 1997. **42**(1): p. 85-94.
163. Daianu, M., et al., *Breakdown of brain connectivity between normal aging and Alzheimer's disease: a structural k-core network analysis*. Brain Connect, 2013. **3**(4): p. 407-22.
164. Stam, C.J., et al., *Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease*. Brain, 2009. **132**(Pt 1): p. 213-24.
165. Wu, S., et al., *Changes of brain functional network in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a graph-theoretic analysis*. BMC Neurosci, 2024. **25**(1): p. 30.

166. Filippi, M., et al., *Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia*. Cortex, 2013. **49**(9): p. 2389-401.
167. He, Y., Z. Chen, and A. Evans, *Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease*. J Neurosci, 2008. **28**(18): p. 4756-66.
168. Tijms, B.M., et al., *Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks*. Neurobiol Aging, 2013. **34**(8): p. 2023-36.
169. Zhao, S., et al., *Deterioration from healthy to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease mirrored in corresponding loss of centrality in directed brain networks*. Brain Inform, 2019. **6**(1): p. 8.
170. Huang, S.Y., et al., *Characteristic patterns of inter- and intra-hemispheric metabolic connectivity in patients with stable and progressive mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 13807.
171. Baghirova, N., et al., *Explainable Graph-theoretical Machine Learning: with Application to Alzheimer's Disease Prediction*. 2025.
172. Wei, C., et al., *A Comparative Study of Structural and Metabolic Brain Networks in Patients With Mild Cognitive Impairment*. Front Aging Neurosci, 2021. **13**: p. 774607.
173. Khokhar, S.K., et al., *Alzheimer's disease is associated with increased modularity and assortativity: Evidence from structural and metabolic connectivity*. Alzheimer's & Dementia, 2023. **19**(S16): p. e075199.
174. Huang, S.-Y., et al., *Characteristic patterns of inter- and intra-hemispheric metabolic connectivity in patients with stable and progressive mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 13807.
175. Wang, M., et al., *A Novel Metabolic Connectome Method to Predict Progression to Mild Cognitive Impairment*. Behav Neurol, 2020. **2020**: p. 2825037.
176. Perron, J., C. Scramstad, and J.H. Ko, *Brain metabolic imaging-based model identifies cognitive stability in prodromal Alzheimer's disease*. Scientific Reports, 2025. **15**(1): p. 17187.
177. Podhorna, J., et al., *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: change over time and the effect of enrichment strategies*. Alzheimers Res Ther, 2016. **8**: p. 8.
178. Wilhelmsen, K.C., et al., *Metabolism as a biomarker for treatment success in anti-amyloid therapy: A case report*. Neuroimage: Reports, 2024. **4**(2): p. 100203.
179. Herholz, K., et al., *FDG PET in dementia multicenter studies and clinical trials*. Clinical and Translational Imaging, 2013. **1**(4): p. 261-270.

8. ÖZET

DEMANS AYIRICI TANISININ METABOLİK BAĞLANTISALLIK ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada AH ile FTD ayırıcı tanısında beyin PET/MR görüntülerinden elde edilen graf teorisi tabanlı metabolik bağlantısallık analizinin katkısını incelemek; aynı zamanda bu yaklaşımın hem yapısal bağlantısallık analizi hem de SPM12 analizi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. SPM12 analizinin de kullanımı sayesinde, voksel düzeyindeki tek değişkenli bulgular ile ağ düzeyindeki topolojik değişikliklerin beyinde kortikal alanlarda kapsam düzeyi karşılaştırılabilmektedir. Grup bazında AH ve FTD hastalarına SPM12 analizi uygulandığında, hipometabolik alanlar gözlenmekle beraber bölgeler arası ilişkiyi değerlendirmekte yeri kısıtlıydı. Aynı gruplara metabolik bağlantısallık analizi uygulandığında ise çok değişkenli analiz özelliği sayesinde beyin ağlarındaki daha geniş çaptaki değişiklikleri saptayarak beyinin fonksiyonel özellikleri ve bilişsel aktiviteler hakkında bilgi sağlamıştır.

Yöntemsel olarak, BRAPH 2.0 analizi kullanılarak rSUV temelli metabolik ve hacimsel gri cevher ölçümlerine dayalı yapısal bağlantısallık matrislerinden sekiz adet düğümsel metrik elde edilmiş olup, bu metrikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri AH ve FTD gruplarında karşılaştırıldığında, metabolik bağlantısallık analizi yapısal bağlantısallık analizine göre daha geniş kapsamlı farklılıklar

sergilemekteydi. Metabolik bağlantısallık analizinde tüm düğümsel graf metriklerinde her iki hastalık grubunda anlamlı farklılık içeren paternler mevcut olmakla birlikte yapısal bağlantısallık analizine ait anlamlı farklılık izlenen metriklerin sayısı sınırlıydı.

Metabolik ve yapısal bağlantısallık analizleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek amacıyla, BRAPH 2.0 ortamında türetilen sekiz düğümsel metrik için kortikal yapılara ait tüm bölgesel değerleri eşleştirilerek Spearman korelasyonu uygulandı. AH-FTD gruplarında katılım katsayısı ve yol uzunluğu gibi metriklerde metabolik–yapısal ölçütler arasında zayıf ile orta düzeyde korelasyonlar saptandı. Bulgular metabolik bağlantısallığın yapısal bağlantısallık analiziyle kısmi bir örtüşme gösterdiğine ve iki modalitenin de tamamlayıcı bilgi sunabileceğini göstermektedir.

Metabolik bağlantısallığın nörodejeneratif hastalıklarda erken tanı, hastalık seyri izleme ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki etkinliği dikkate alındığında, bu yaklaşımın klinik uygulamalarda daha geniş yer bulacağı öngörülmektedir. Bulgularımız, AH ve FTD gibi süreçlerin erken saptanmasında ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde metabolik bağlantısallık analizinin anlamlı bir potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemli araştırmalarla bu analiz yönteminin klinikteki etkinliğinin daha da artırılması mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: PET/MR, metabolik bağlantısallık analizi, graf teorisi

9. SUMMARY

EVALUATION OF DEMENTIA DIFFERENTIAL DIAGNOSIS USING METABOLIC CONNECTIVITY ANALYSIS

In this study, the aim is to examine the contribution of a graph theory–based metabolic connectivity analysis derived from brain PET/MR images to the differential diagnosis of Alzheimer’s disease (AD) and frontotemporal dementia (FTD), and, at the same time, to comparatively evaluate this approach with both structural connectivity analysis and SPM12 analysis. Thanks to the use of SPM12, it was possible to compare, in cortical regions of the brain, the extent of voxel-level univariate findings with network-level topological changes. When SPM12 analysis was applied to AD and FTD patients on a group basis, hypometabolic areas were observed; however, its role was limited in assessing interregional relationships. By contrast, when metabolic connectivity analysis was applied to the same groups, its multivariate analysis property enabled the detection of broader-scale changes in brain networks, thereby providing information about the brain’s functional properties and cognitive activities.

Methodologically, eight nodal metrics were obtained from structural connectivity matrices based on rSUV-derived metabolic measures and volumetric gray matter measurements using BRAPH 2.0 analysis, and the relationships among these metrics were evaluated. When metabolic and structural connectivity analyses were compared in the AD and FTD groups, the metabolic connectivity

analysis exhibited more extensive differences than the structural connectivity analysis. In the metabolic connectivity analysis, patterns showing significant differences were present across all nodal graph metrics in both disease groups, whereas the number of metrics showing significant differences in the structural connectivity analysis was limited.

To evaluate the correlation between metabolic and structural connectivity analyses, Spearman correlation was applied by matching all regional values for cortical structures for the eight nodal metrics derived in the BRAPH 2.0 environment. In the AD–FTD groups, weak to moderate correlations were identified between metabolic and structural measures in metrics such as participation coefficient and path length. The findings indicate that metabolic connectivity shows a partial overlap with structural connectivity analysis and that the two modalities can provide complementary information.

Considering the effectiveness of metabolic connectivity in early diagnosis, monitoring disease course, and assessing treatment response in neurodegenerative diseases, this approach is anticipated to find broader use in clinical applications. Our findings suggest that metabolic connectivity analysis carries meaningful potential for early detection of conditions such as AD and FTD and for guiding treatment strategies. With future studies involving larger samples, it will be possible to further increase the clinical effectiveness of this analytical method.

Keywords: PET/MR, metabolic connectivity analysis, graph theory

Sayı 031

Tarih: 11.01.2024

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Ümit Şag r Akdemir

Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ebru ARHAN
G  Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demans Ayırıcı Tanısının Metabolik Bağlantısallık Analiziyle Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Nükleer Tıp Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.12.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1034	Toplantı tarihi: 25.12.2023
	Demans Ayırıcı Tanısının Metabolik Bağlantısallık Analiziyle Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	---

BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr Ebru ARHAN
---------------------------------------	---------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	