

Geçmişten Günümüze Alzheimer Hastalığının Görüntülenmesi

Yrd. Doç. Dr. Hakkı Muammer Karakaş
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

İletişim:

Hakkı M. Karakaş
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyodiagnostik Anabilim Dalı
22030, EDİRNE

Tel. No: 0284 2357641/1056

Faks No: 0284 2352730

e-mail: hkarakas@trakya.edu.tr

Ülkemiz işgücünün %7'si 65 yaşının üzerindeki bireylerce oluşturulmaktadır (12). Demans bu bireylerin %1-6'sını, 80 yaş üstü populasyonun ise %10-20'sini etkileyen bir hastalıktır (3). Belirtilen oran daha ileri yaş gruplarında %47'ye kadar yükselmekte (16), daha hafif derecedeki bilişsel bozukluklardan yakınan bireyler gözönüne alındığında ise sekiz katına ulaşmaktadır (35). Rakamların büyüklüğüne bakıldığında demans patolojilerinin sebep olduğu sosyoekonomik kayıpların büyüklüğü kolaylıkla anlaşılmaktadır.

Presenil ve senil demansın başlıca nedeni Alzheimer hastalığı (AD)'dir. AD nörodejeneratif hastalıkların ve senil serebral atrofının de en önemli nedenini oluşturmaktadır (4,8). Yaşlı populasyonun artışı neticesinde giderek daha büyük sorun oluşturan AD üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta ve bazıları riskli sayılabilecek yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu tedavilerin başarısı demansın en olası nedeninin belirlenmesini, AD dışındaki patolojilerin ekarte edilmesini ve hastalığın zamansal değişiminin nesnel kriterlerle saptanmasını gerektirmektedir (24).

AD'nin antemortem teşhisi büyük oranda nöropsikolojik testlere dayanmaktadır. Testlerle yapılan teşhislerin doğruluğu klinisyenin uzmanlığına ve örneklenen hasta populasyonuna bağlı olarak %70 ile 100 arasında değişmekte, birçok merkezde yaklaşık %80 olarak gerçekleşmektedir (2). AD'ye bağlı değişikliklerin daha büyük bir sensitivite ve spesifisite ile saptanmasını sağlayacak görüntüleme yöntemleri bu yıkıcı hastalığın tanı ve tedavisinde giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır.

Nöroradyoloji bilgisayarlı tomografi (BT)'nin bulunuşu sonrasında demansın tedavi edilebilir nedenlerini ekarte etme ve demansa eşlik edebilecek patolojileri saptamada yerleşik bir rol kazanmıştır. Günümüzde ise doğrudan demansa ve bilişsel süreçlere yönelik yeni yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yapısal

kesit görüntüleme yöntemlerini, pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi fonksiyonel çalışmaları, perfüzyon ekoplanar görüntüleme (EPI), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi yeni MRG tekniklerini içermektedir (Karakas HM. Görüntüden fonksiyona: Bilişsel radyolojik yöntem ve yaklaşımlar. Nörofizyoloji ve Kognitif Süreçlerde Entegrasyon Yaz Okulu Ders Notları. TÜBİTAK Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu, Diyarbakır-1999:1-26).

Alzheimer'in görüntülenmesi

AD beyinde özgül atrofiye, fokal ve diffüz metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler normal yaşlanma ile oluşanların üzerine eklenmektedir (18,19,22). Seksenli yıllarda normal yaşlanma ile AD'nin ayırıcı tanısına yönelik yoğun görüntüleme çalışmalarına başlanmış ve günümüzde bu konuda oldukça geçerli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu yazının geri kalanında bu çalışmalar dönemsel sıralanımında gözden geçirilmiştir.

Öncül radyolojik çalışmalar ve BT

AD üzerine yapılan öncül çalışmalarda, pnömoensefalogramda izlenen global atrofının hem bu hastalığın hem de normal yaşlanmanın sık rastlanan bir bulgusu olduğu farkedilmiştir. Bu nedenle BT ile yapılan ilk çalışmalarda demansın varlığı ve derecesi, geniş ventrikül ve sulkus bulguları ile niteliksel ve niceliksel olarak ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (29). Bu amaca yönelik olarak ventrikül ve sulkusların değişik yöntemler kullanılarak alan ve hacimlerinin belirlenmesine çalışılmıştır (18,20). Bu çalışmaların büyük bölümünde -hasta ve normal denek grupları sözkonusu olduğunda- AD ile ventriküler genişleme ve kortikal atrofi arasında normal yaşlanmanın ötesinde bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20,29). Bireyler sözkonusu olduğunda ise, tanımlanan gruplardaki örtüşmeler nedeniyle, BT AD'li bir

bireyi normal yaşlanma sürecindeki bir bireyden veya diğer dejeneratif hastalardan ayıramamaktadır. Ek olarak kafatasının ışın sertleştirici etkisi nedeniyle sulkal boyutların güvenilir ölçümünü yapmak mümkün olmamaktadır (23) Bu nedenle jeneralize atrofının durumsal değerlendirilmesinde BT'nin klinik yararlılığı günümüzde bile oldukça sınırlıdır (24).

Seksenli yılların başlarında sinirbilimciler demansın biyokimyasal anatomisini, yani değişik beyin alanlarında kolinerjik nöronların yerleşimi ile asetilkolinesteraz, kolinasetiltransferaz ve asetilkolin konsantrasyonlarını incelemeye başlamıştır. Bu incelemeler sonucunda özellikle medial temporal loblarda normal bilişsel fonksiyonların korunmasına yönelik önemli assosiyasyon alanlarının varlığı ortaya konmuştur. Belirtilen bölgelerde AD'ye işaret eden patolojik değişikliklere sıklıkla rastlanılması ve AD için hippokampal demans kavramının geliştirilmesini takiben BT çalışmaları temporal loblar üzerinde yoğunlaşmıştır (21,36). Alzheimer hastalarının hemen tamamında (%97) temporal loblarda hafif ya da şiddetli atrofi izlenmektedir. (23). Le May 1986'da temporal lob atrofisini BT ile derecelendirmiş, AD'li hastalar ile sağlıklı kontrol denekleri %89 doğrulukla birbirinden ayırmayı başarmıştır. Diğer bir çalışmada da karşılaştırılabilir bir doğruluğa ve %95'in üzerinde spesifiteye erişilmiş, normal deneklerde ve hafif demanslı hastalarda BT ile prospektif olarak tayin edilen hippokampal serebrospinal sıvı miktarının bilişsel bozulmanın derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (21). Aynı çalışmalarda beyin atrofisi gelişmemiş yaşlı hastaların AD'ye yakalanması olasılığının oldukça az olduğu, temporal lob atrofilisi sağlıklı bireylerin ise demansa ilerleme açısından risk taşıdığı sonucuna varılmıştır (11). BT ile sağlıklı bireylerin belirlenmesi, demanslı hastaların belirlenmesine oranla daha fazla doğruluk taşıdığı için araştırmacılar BT'nin AD'deki esas rolünün sağlıklı bireyleri belirlemek ve demansın geri çevrilebilir nedenlerini ekarte

etmek olduğu konusunda birleşmişlerdir.

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme

Yukarıda da belirtildiği üzere medial temporal lob yapılarının bölgesel atrofisi AD hastalarının ayırımında oldukça yararlıdır (7). MR görüntülemenin yaygın kullanıma girmesi ile, bölgesel serebral atrofi için daha hassas ve özgül kriterlerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. BT bulguları ışığında medial temporal lob atrofisinin önemi konusunda ikna olan birçok araştırmacı bu yeni görüntüleme yönteminin multiplanar kabiliyetinden yararlanarak bölgesel atrofilere yönelik lineer ölçümler yapmıştır (5). Bu tür ölçümlerin objektif esaslara dayanma ve rutin klinik uygulamalarda kullanılabilecek basitliğe sahip olma gibi üstünlükleri bulunmaktadır. Lineer ölçümler bölgesel frontal (bifrontal indeks, interhemisferik fissür genişliği), medial temporal (interunkal mesafe, medial temporal lobun minimum kalınlığı), ve hippokampal (hippokampal yükseklik, koroid fissür genişliği, temporal boynuz genişliği) atrofilere dönük olarak yapılmıştır (17). Literatürdeki çalışmalarda hippokampal bölge dışındaki atrofilere yönelik ölçümlerden beklenen yararın sağlanmadığı görülmektedir. Yararsızlığı kanıtlanmış bu tür ölçümlere örnek olarak interunkal mesafe verilebilir. Başlangıçta bu mesafenin tek kesitte yapılan ölçümü ile AD'nin basit bir şekilde teşhis edilebileceği umulmuş, yapılan ilk çalışmalarda interunkal mesafenin 30 mm'yi aşmasının AD'ye işaret ettiği bildirilmiştir (13). Zamanla gerçekte hippokampal atrofisinin indirekt bir göstergesi olan bu mesafenin genel serebral atrofi ile korelasyon gösterdiği fakat bilişsel fonksiyonların belirlenmesinde değersiz olduğu anlaşılmıştır (5,14,28).

Hafıza kaybının AD'nin en sık görülen bulgusu olması ve hippokampusun hafıza süreçlerinde büyük önem taşıması nedeniyle (30) hippokampus ve amigdala hacmine yönelik incelemelerde oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (17,31,33,44). AD'de hippokampusun bileşenlerini oluşturan dentat girus ve subikulum özgül olarak

atrofiye olmaktadır (30). Atrofi nedeniyle koroid ve hipokampal fissürler genişlemektedir. Bu genişleme BT'de hipokampal bölgede radyolüsent bir alan, T1 ağırlıklı aksiyel MR görüntülerinde ise düşük sinyalli band şeklinde görülmektedir. Belirtilen bulguların subjektif olarak değerlendirilmesi AD'de hipokampusun nesnel incelemelerinden sonra en yüksek doğruluk oranını (%80) vermektedir (21). Hipokampusa yönelik nesnel incelemeler lineer ve volumetrik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Lineer ölçümlerde yukarıda da değinilen kriterler (hippokampal yükseklik, koroid fissür genişliği ve temporal boynuz genişliği) hesaplanmaktadır. Belirtilen ölçümlerin yardımıyla hafif AD'li hastalar sağlıklı kontrol deneklerden %79-93 sensitivite ve %95 spesifisite ile ayrılabilir (17).

Yukarıda verilen sensitivite ve spesifisite değerlerinin arttırılabilmesi için ölçümlerin daha yüksek bilgi içermesi gerekmektedir. Üç boyutlu volumetrik ölçümlerin tek boyutlu lineer ölçümlere göre daha fazla bilgi içerdikleri bilinmektedir. MRG'nin gri ve beyaz cevher ayırımını yapabilmekteki başarısı hipokampusun segmentasyonunu ve konturlarının belirlenmesini kolaylaştırmakta (32) ve bu karmaşık yapının hacminin oldukça güvenilir bir şekilde hesaplanabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle günümüzde Alzheimer hastalığını erken dönemde saptamakta kullanılan en sensitif ve doğruluk oranı en yüksek olan yöntem hipokampal MR volumetridir (31). AD'nin saptanmasına ek olarak, sağlıklı hastalarda MRG ile ölçülen hipokampal volüm kaybı, azalmış hafıza başarımı ile korelasyon göstermekte (27) ve hızlanmış bilişsel bozukluk için artmış riske işaret etmektedir (25).

MRG kullanılarak sağlıklı yaşlıların AD'li hastalardan ayrıldığı başka çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Rusinek ve ark. (42) gri ve beyaz cevhere dönük niceliksel analiz yapan görüntü işleme tekniklerinin yardımı ile AD'de görülen serebral atrofinin özellikle temporal ve pariyetal loblardaki gri cevherin

belirgin kaybından kaynaklandığını ortaya koymuşlardır. Diğer bir çalışma AD'de nöronal kaybın gösterildiği Meynert'in bazal nükleusu üzerinedir. Nöronal kaybın AD'li hastaların serebral kortekslerinde kolin asetiltransferazın diffüz olarak azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (6,41). Sasaki ve arkadaşları (43) kendisi MRG'nin çözünürlüğü dışında kalan bu yapının içerisinde yer aldığı substantia innominatanın boyut, sinyal ve spektral özelliklerini in vivo olarak incelemiş, yapının boyutları ile AD'nin varlığı arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur.

Manyetik rezonans spektroskopisi

AD'deki yapısal değişikliklerin ortaya konmasında büyük önem taşıyan MRG, günümüzde özel spektroskopik uygulamaları ile hastalığın nörokimyasal doğasını da aydınlatmaktadır (38,39).

AD'li hastaların MRS incelemelerinde karşılaşılan en belirgin bulgular fosfor 13 spektrumunda görülen anormallikler (37) ile proton spektrumunda N-asetil aspartat/kreatin oranında azalma ve myo-inozitolde artma şeklinde ortaya çıkan metabolik değişikliklerdir (15). Oksipital gri cevherden elde edilen spektroskopik analizlerde myo-inozitol/kreatin oranında artmanın diğer demansları AD'den %80 negatif prediktif değer ile ayırabildiği, myo-inozitol/N-asetilaspartat oranının ise AD'li hastalar ile sağlıklı bireylerin ayırımında %95 sensitiviteye ve %98 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmektedir (45). MRS'de AD'nin en sensitif kriteri ml/NAA oranıdır (40). Yapısal görüntülerin normal olarak değerlendirildiği hastaların büyük kısmında bu oran anormallik göstermektedir.

MRS, 1.5 T gücünde süperiletken magnetler ve özel sekanslar gerektirmekte, spektroskopik çalışmaların özel yazılımlarla ve uzman personelle analiz edilmesi gibi sınırlamalar içermektedir. Bu nedenle her ne kadar AD'nin saptanmasında yüksek etkinlik taşısa da, MRS'nin klinik kullanımının yaygınlaşması uzun süre mümkün olmayacaktır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Yapısal incelemelerin normal olarak rapor edildiği hastalarda bile bilişsel testlerle hafıza ve lisan bozuklukları gibi işlevsel bulgular ortaya konabilmektedir. Bu nedenle beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik fizyolojik ölçümler geliştirilmiştir. Bu ölçümlerden bir bölümü fonksiyonel MR ile yapılmaktadır. Fonksiyonel çalışmalarda beyin kan akımının miktarı saptanmaktadır. Görüntülerin oluşturulmasında kullanılan MR verilerinin çok hızla elde edilmesi gerekmekte, son yıllarda geliştirilen EPI sekansları bize bu olanağı sağlamaktadır (1). Yapılan fMRG çalışmalarında F18 fludeoksiglukoz ile elde olunan ve bir alt başlıkta sunulan PET görüntülerine benzer bulgulara ulaşılmıştır (26).

Fonksiyonel nükleer çalışmalar

Beyinde normal yaşlanmaya bağlı bazı atrofik değişikliklerin meydana gelebileceğine yukarıda değinilmiştir. Yapısal değişikliklere rağmen, normal yaşlanmada serebral glukoz metabolizması değişiklik göstermemekte, bu durum F18 deoksiglukoz ve C11-2 deoksiglukoz gibi pozitron yayıcı glukoz analoglarının kullanıldığı PET çalışmaları ile ortaya konulabilmektedir (10).

F18 fludeoksiglukozun kullanıldığı metabolik PET çalışmalarında AD'li hastaların temporal ve pariyetal loblarında %30'a varan oranda şiddetli odaksal defisitlerin ve daha düşük şiddette yaygın metabolik bozuklukların varlığı ortaya konmuştur (9). Serebral perfüzyona yönelik SPECT çalışmaları da metabolik PET çalışmalarına benzer sonuçlar vermiştir (34). Her iki yöntemle elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde AD'de serebral metabolizma ve kan akımının birbirlerine bağlı kaldığını göstermektedir (23). Smith ve ark. (46) AD hastalarının zamansal süreçteki incelemesinde özellikle temporal lobların glukoz metabolizmasında yaygın ilerleyici bozukluklar bulmuştur.

Sonuç

Alzheimer hastalığının anlaşılmasına katkıları açısından bakıldığında, nöroradyoloji genel serebral atrofinin görüntülenmesinden bilişsel fonksiyonlarla ilgili temel serebral assosiyasyon alanlarının detaylı incelenmesine kadar uzanan bir yol katetmiştir. Klinik tanı ve tedaviye katkıları açısından bakıldığında ise modern radyolojik yöntemlerle yapılan araştırmalar nöropatolojik- nöroradyolojik korelasyonların ortaya çıkartılmasını, demansın yüksek doğrulukla tanısını ve demans sürecinin önceden tahmin edilmesini sağlamıştır (24). Bu gelişmeler sayesinde artık Alzheimer hastalığı için risk taşıyan hastalar önceden belirlenebilmekte (11), bu bireyler yeni tedavi stratejilerinden en olası faydayı sağlamaktadır.

Görüldüğü üzere radyoloji AD hastalığında temel ve klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte sayıları milyonlarla ifade edilen bireylerin görüntülenmesinin radyologlar için yerine getirilmesi gayet zor olan bir görev oluşturduğu da açıktır. Demanslı hastayı en olası nedeni belirlemek, diğer patolojileri ekarte etmek, hastalık sürecini ve zamansal ilerlemesini daha iyi anlayabilmek için mutlaka görüntülemek gerekmektedir. Radyolojik incelemeler hasta ve toplum temelinde yüksek maliyetler doğursa da, elde edilecek yararlar bu maliyetleri kabul edilir kılmaktadır. Yeni tedavilerin ve tedavi stratejilerinin gelişmesi ile demansı görüntülememenin hasta ve topluma maliyeti, demansı görüntülemenin doğuracağı maliyetin çok üzerine çıkacaktır (24).

KAYNAKLAR

1. Aronen H, Gazit I, Louis D, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*-1994;191:41-51.
2. Boller F, Lopez OL, Moossy J. Diagnosis of dementia: clinicopathologic correlations. *Neurology*-1989;39:76-79.
3. Clark RF, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*-1993;50:1164-1172.
4. Corsellis JAN. In: Blackwood W, Corsellis JAN. eds.

- Greenfield's Neuropathology, 3rd edition, Edward Arnold Publishing Co., Chicago-1976:817-821.
5. Dahlbeck SW, McCluney KW, Yeakley JW, et al. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. *AJNR*-1991;12:931-932.
 6. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*-1976;1388-1403.
 7. deCarli C, Kaye JA, Horowitz B, Rapoport S. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology*-1990;40:872-883.
 8. de Leon MJ, Ferris SH, George AE, et al. Computed tomography evaluations of brain-behavior relationships in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*-1980;1:60-69.
 9. deLeon MJ, Ferris SH, George AE. Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. *AJNR*-1983;4:568-571.
 10. deLeon MJ, George AE, Tomanelli J. Positron emission tomography studies of normal aging. A replication of PET III and I8 FDG using PET IV and I1-CDG. *Neurobiol Aging*-1987;8:319-323.
 11. de Leon MJ, Golomb J, George AE, et al. The radiologic prediction of Alzheimer's disease: the hippocampal formation. *AJNR*-1993;14:897-906.
 12. DİE Hane Halkı İşgücü Anketi Sonuçları. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, Ankara-1994.
 13. Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, et al. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging. *AJNR*-1993;14:141-143.
 14. Early B, Escalona PR, Boyko OB, et al. Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer disease. *AJNR*-1993;14:907-910.
 15. Ernst T, Chang L, Melchor R, et al. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology*-1997;203:829-836.
 16. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported *JAMA* -1989;262:2551-2556.
 17. Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, et al. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *AJNR*-1996;17:913-923.
 18. Gado M, Hughes CP, Danziger W, et al. Volumetric measurements of cerebrospinal fluid spaces in demented subjects and controls. *Radiology*-1982;144:535-538.
 19. Gado M, Hughes CP, Danziger W, et al. Aging, dementia and brain atrophy: a longitudinal computed tomographic study. *AJNR*-1983;4:699-702.
 20. George AE, de Leon MJ, Rosenbloom S, et al. Ventricular volume and cognitive deficit: a computed tomographic study. *Radiology*-1983;149:493-498.
 21. George AE, de Leon MJ, Stylopoulos LA, et al. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *AJNR*-1990;11:101-107.
 22. George AE, deLeon MJ. Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography in aging and dementia. In: *MR and CT Imaging of the Head, Neck and Spine* ed by RE Latchaw. 2nd edition. Mosby Year Book Publishers, St. Louis-1991:413-442.
 23. George AE, de Leon M. Imaging the aged and demented patient. In: *Neuroradiology* ed by MS Huckman MS. American Roentgen Ray Society, Orlando-1992. 239-247.
 24. George AE, de Leon MJ, Golomb J, et al. Imaging the brain in dementia: expensive and futile? *AJNR*-1997;18:1847-1850.
 25. Golomb J, de Leon MJ, Kluger A, et al. Hippocampal atrophy in normal aging: an association with recent memory impairment. *Arch Neurol*-1993;50:967-976.
 26. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR*-1995; 6:1763-1770.
 27. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, et al. Limbic P300s in temporal lobe epilepsy with and without Ammon's horn sclerosis. *EJN*-1999;11:1899-1906.
 28. Howieson J, Kaye JA, Holm L, et al. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. *AJNR*-1993;14:647-650.
 29. Huckman MS, Fox J, Topel J. The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography. *Radiology*-1975;116:85-92.
 30. Hyman BT, Damasio AR, Van Hoesen GW, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*-1984;225:1168-1170.
 31. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, et al. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*-1992;42:183-188.
 32. Karakaş HM, Altıntaş K, Diren HB, ve ark. Hipokampus ve çevresindeki yapıların yüksek rezolüsyonlu T2-ağırlıklı MRG anatomisi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji-1998;4:451-456.
 33. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* -1991;41:51-54.
 34. Kramer EL, Sanger JJ, Smith GS, et al. Temporal lobe deficits in semiquantitative I-123 IMP brain SPECT in Alzheimer dementia (abstr.). *Radiology*-1988;169:265..
 35. Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-

- associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* -1994;6:95-104.
36. Le May M. CT changes in dementing diseases. *AJNR*-1986;7:841-853
 37. McClure RJ, Kanfer JN, Pachalingam K, et al. Magnetic resonance spectroscopy and its application to aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am*-1995;5:69-86.
 38. Miller BL, Moats R, Shonk T, et al. Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology*-1993;187:433-437.
 39. Moats RA, Ernst T, Shonk TK, et al. Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Reson Med*-1994;32:110-115.
 40. Moats RA, Shonk T. Evaluation of Automated MR Spectroscopy: Application in Alzheimer disease. *AJNR*-1995; 16:1779-1782.
 41. Rossor MN, Garrett NJ, Johnson AL, et al. A post-mortem study of the cholinergic and GABA systems in senile dementia. *Brain*- 1982;105:313-330.
 42. Rusinek H, de Leon MJ, George AE, et al. Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology*-1991;78:109-114.
 43. Sasaki M, Ehara S, Tamakawa Y, et al. MR anatomy of the substantia innominata and findings in Alzheimer disease: a preliminary report. *AJNR*- 1995;16:2001-2007.
 44. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, et al. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* -1988;8:200-208.
 45. Shonk TK, Moats RA, Gifford PI. Proton magnetic resonance spectroscopy: a diagnostic tool for probable Alzheimer disease. *Radiology*-1995;195:65-72.
 46. Smith GS, de Leon MJ, George AE, et al. Tomography of cross-sectional and longitudinal glucose metabolic deficits in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*-1992;49:1142-1150.

