

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
GÖRÜNTÜLEMEDE BİLGİSAYAR DESTEKLİ
DEĞERLENDİRME**

BERRİN ÇAVUŞOĞLU

TEMEL SİNİRBİLİMLER
DOKTORA TEZİ

İZMİR - 2017

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2010970079

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARINDA
GÖRÜNTÜLEMEDE BİLGİSAYAR DESTEKLİ
DEĞERLENDİRME**

TEMEL SİNİRBİLİMLER

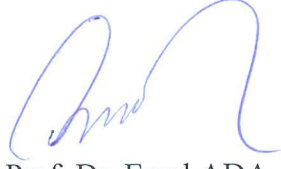
DOKTORA TEZİ

BERRİN ÇAVUŞOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Emel Ada

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2010970079

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Doktora programı öğrencisi Berrin Çavuşoğlu ‘**Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Görüntülemeye Bilgisayar Destekli Değerlendirme**’ konulu Doktora tezini 19.01.2017 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



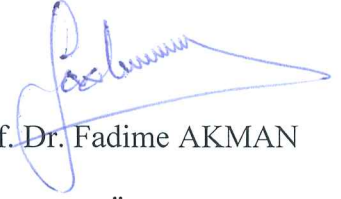
Prof. Dr. Emel ADA

BAŞKAN



Prof. Dr. Görsev YENER

ÜYE



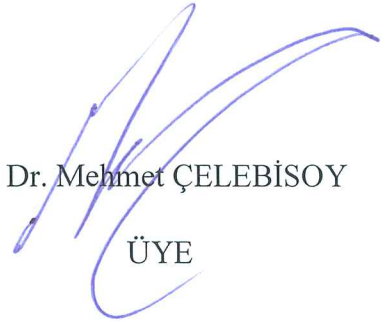
Prof. Dr. Fadime AKMAN

ÜYE



Prof. Dr. Ömer KİTİŞ

ÜYE



Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY

ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	3
1.2. Araştırmanın Amacı.....	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Görüntüleme Yöntemleri	6
2.1.1. Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	6
2.1.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme	7
2.2. Alzheimer Hastalığı.....	10
2.2.1. Tanımı	10
2.2.2. Patofizyolojisi.....	10
2.2.3. Biyobelirteçler	11
2.2.4. Genetiği	11
2.2.5. Nörogörüntüleme	11
2.3. Hafif Kognitif Bozukluk.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Araştırmanın Tipi.....	13
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	13

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	13
3.3.1. Olguların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	14
3.4. Çalışma Materyali.....	14
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	15
3.5.1. Bağımsız Değişkenler.....	15
3.5.2. Bağımlı Değişkenler.....	15
3.6. Veri Toplama Araçları.....	15
3.6.1. LAVA Yazılımı Validasyonu.....	15
3.6.2. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde Volüm Analizi.....	18
3.6.3. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde DTG Analizi	19
3.7. Araştırma Planı	20
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	20
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	21
3.10. Etik Kurul Onayı.....	21
4. BULGULAR	22
4.1. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde Volümetri Bulguları	22
4.2. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde DTG Bulguları	23
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR.....	34
8. EKLER	47
EK-1 Etik Kurul Onayı	47
EK-2 Özgeçmiş	51
EK-3 Tez Çalışmasından Çıkan Yayınlar	57

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Volümetri çalışmasına dahil olan olguların demografik verileri	14
Tablo 2. DTG çalışmasına dahil olan olguların demografik verileri	14
Tablo 3. AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen beyin yapılarının hacim değerleri	22
Tablo 4. AH, HKB ve sağlıklı kontrol olgularında ölçülen yapıların istatistiksel karşılaştırması	23



SEKİL DİZİNİ

Şekil 1: İzotropik (solda) ve anizotropik (sağda) difüzyon.....	8
Şekil 2. A) T1 ağırlıklı görüntü ile B) DTG haritasının karşılaştırılması. DTG haritasında solda sağa geçen lifler kırmızı, anteriordan posteriora yeşil ve inferiordan superiora geçen lifler ise mavi renk ile gösterilmiştir.	9
Şekil 3. LAVA ile işaretlenen intrakraniyal volüm için örnek kesit.....	16
Şekil 4. LAVA ile işaretlenen tümör volümü örnek kesitleri	17
Şekil 5. A)Singulat girus, B)korpus kallosum, C)sağ hipokampus, D)sol hipokampus, E) temporal lob, F)paryetal lob, G) frontal lob, H)tüm beyin, I) intrakraniyal volüm ölçümleri için LAVA ile işaretlenen örnek kesitler.....	19
Şekil 6. Sağlıklı kontrol ile HKB gruplarının FA TBSS analizi. HKB olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı-sarı renklerle gösterilmiştir (corrected $p < 0.05$).....	24
Şekil 7. Sağlıklı kontrol ile AH gruplarının FA TBSS analizi. AH olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı-sarı renklerle gösterilmiştir (corrected $p < 0.05$).....	25

KISALTMALAR

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
vMRG	Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografi
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
AH	Alzheimer Hastalığı
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
NINCDS-ADRDA	Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği
DSM	Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition
CDR	Klinik Demansın Evrelendirilmesi Ölçeği
LAVA	Lesion Annotation and Volume Assessment Tool
FSL	Functional MRI of the Brain Software Library
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
FA	Fraksiyonel Anizotropi
GBM	Glioblastome Multiforme

MMDT.....Mini Mental Durum Testi

OD.....Ortalama Difüzivite

DR.....Aksiyel Difüzivite

RD.....Radyal Difüzivite



TEŞEKKÜR

Beni bu alanda doktora yapmaya yönlendiren, doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ve tez çalışmamda göstermiş olduğu destek ve yardımlar için çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Emel Ada'ya çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve kendilerinden bilimsel alanda çok katkıları bulunan başta Sayın Prof. Dr. Görsev Yener olmak üzere, doktora eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen tüm anabilim dalı öğretim üyesi hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez komitemde yer alan Sayın Prof. Dr. Fadime Akman'a destek ve katkıları için teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Sayın Yard. Doç. Dr. Derya Durusu Emek Savaş'a tezime verdiği destek için çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamda katkıları bulunan Sayın Yard. Doç. Dr. Pınar Kurt, Uzm. Dr. Gülşah Aktaş ve Uzm. Fiz. Mehmet Adıgöl'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdikleri anlayış ve hoşgörü için aileme sonsuz teşekkürler.

Berrin Çavuşoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı

Temel Sinirbilimler Doktora Programı

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEMEDE BİLGİSAYAR DESTEKLİ DEĞERLENDİRME

Berrin Çavuşoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

berrin.cavusoglu@deu.edu.tr

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, beyin tümörlü olgularda volümetri yöntemimizin doğruluğunu araştırmak, bu yöntem ile Alzheimer hastalığı (AH) ve hafif kognitif bozukluk (HKB) tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrollerde volümetrik değişiklikleri saptamak ve ayrıca beyaz cevher anormalliklerini araştırmaktır.

Yöntem: Radyoterapi almış 22 beyin tümörlü olgunun intrakraniyal volümü, 17 olgunun ise tümör volümü analizleri yapılarak radyoterapi planlama sisteminden elde edilen verilerle karşılaştırıldı. 17 AH, 26 HKB ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrolde belirlenen yapılarda volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (vMRG) değerlendirmesi yapıldı. Beyaz cevher bütünlüğü değerlendirmesi 16 AH, 20 HKB ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrolde TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Radyoterapi verileri ile ölçülen intrakraniyal ve tümör volümleri arasında anlamlı fark bulunmazken, yöntemler arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmuştur. vMRG analizinde AH ile HKB arasında sağ ve sol hipokampus ile singulat girus arasında; AH ile sağlıklılar arasında korpus kallozum dışında tüm yapılarda; HKB ile sağlıklılar arasında ise sol hipokampus, tüm beyin, temporal ve frontal lob volümleri arasında fark bulundu. TBSS analizinde AH ile HKB arasında fark bulunmezken, HKB grubunun kontrol grubuna göre korpus kallozum, singulum ve frontal beyaz cevher yollarında; AH ile sağlıklılar arasında ise tüm beyinde yaygın azalmış FA değerleri gözlemlendi.

Sonuç: vMRG ve TBSS değerlendirmesi HKB ve AH'nin ayırımına katkıda bulunmakta ve HKB'de AH'nin erken teşhisi için biyobelirteç validasyonu için kullanışlıdır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, hafif kognitif bozukluk, volümetri, difüzyon tensör görüntüleme

COMPUTER AIDED EVALUATION OF IMAGING IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Berrin Çavuşoğlu

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Neurosciences

berrin.cavusoglu@deu.edu.tr

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the accuracy of our volumetric method in brain tumors, then apply this method to detect volumetric changes in Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and healthy controls (HC). We also aimed to investigate white matter abnormalities in these subjects.

Method: Intracranial volume of 22 subjects and tumor volume of 17 subjects with brain tumor who had radiotherapy were measured. Then results were compared with data obtained from the radiotherapy planning system. 17 AD, 26 MCI and age and gender matched 28 HC subjects were evaluated by volumetric MRI. White matter integrity analyses were performed with 16 AD, 20 MCI and age and gender matched 20 HC using TBSS (Tract-Based Spatial Statistics).

Results: There was no significant difference between measured intracranial and tumor volumes and radiotherapy data, but there was a strong positive correlation between two methods. Volumes of left and right hippocampus and cingulate gyrus were significantly different between AD and MCI, while there was no difference in structures except corpus callosum between AD and HC. Left hippocampus, whole brain, frontal and temporal lobe volumes of MCI were significantly decreased compared to HC. TBSS analysis showed no difference between AD and MCI, while there was a widespread decreased FA values in whole brain between AD and HC. Also FA was significantly lower in corpus callosum, cingulum and frontal white matter tracts in MCI compared to HC.

Conclusion: vMRI and TBSS assessment might contribute to differentiate MCI and AD, and be useful for validation of biomarkers for early diagnosing AD in MCI.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, volumetry, diffusion tensor imaging

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Alzheimer hastalığı (AH) tüm demans vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturmakta ve ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluk olup biliş, işlev ve davranışta aşamalı olarak bozulma ile karakterizedir (1). Gelişmiş ülkelerde 65 yaşın üstündeki bireylerin yaklaşık %8'inde, 85 yaşın üzerinde ise %30'luk bir oranda görülmektedir. AH'nin ilerlemesi ile ortalama yaşam süresi semptom başlangıcından sonra 8-10 yıl ile kademelidir.

Yapılan çalışmalarda, AH'de nörodejenerasyonun entorinal kortekste başladığı, ilerleyen evrelerde hipokampusun, limbik sistemin ve neokortikal bölgelerin etkilendiği gösterilmiştir. AH, seyri ve klinik semptomların ortaya çıkması yavaşlatılabilen bir hastalıktır (2). Böylece kognitif fonksiyonların kaybı önemli derecede önlenebilmektedir. HKB ve AH tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tek foton emisyon tomografi (SPECT), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi görüntüleme yöntemleri tanı ve tedavide kullanılmakla birlikte araştırmalar devam etmektedir.

Hafif kognitif bozukluk (HKB) ise AH ile normal yaşlanma arasında bir geçiş aşaması olmakla beraber, bu hastalar henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, bir ya da daha fazla bilişsel alanlarda önemli bozulmalar vardır (3). Bu nedenle AH progresyonu riski altında olan HKB olgularının erken teşhisi, tedavi çalışmaları için büyük önem taşımaktadır.

Olası AH progresyonu için risk altında olan HKB hastalarının erken teşhisi klinik tedavi çalışmalarında önemli bir hedef olmaya devam etmektedir. Bu nedenle tanıya yardımcı olabilecek in vivo görüntüleme ölçümlerini tanımlamak önemlidir.

MRG temelli atrofi ölçümleri, hastalık tanısı ve progresyonunun takibi için geçerli bir belirteçdir (4) ve pek çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır. MRG hem hastalık hem de normal yaşlanma çalışmalarında insan beyin anatomisinin in vivo değerlendirilmesi için merkezi bir araç olarak kullanılmaktadır (5,6). Yüksek çözünürlüklü MR görüntüleri önemli kortikal yapıların detaylı karakterizasyonuna olanak sağlamaktadır (6). Görüntüleme

teknolojisindeki ilerlemeler in vivo beyin dokusundaki hacimsel değişikliklerin daha hassas değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (5).

Doku büyüklüğünü ve bölgesel beyin hacimlerini ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmektedir (5, 7-9). Bu yöntemlerden biri de bilgisayar desteği kullanmaktır. Bu teknik dijital görüntülerin, radyologların daha iyi yorumlamasına olanak sağlamak amacıyla bilgisayar yardımı ile değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (5).

Beyin yapılarının hacmini ölçen objektif, doğru ve tekrarlanabilir yöntemler, tanı koyulmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve uygun tedavinin planlanmasında klinisyenler için son derece önem taşımaktadırlar (7).

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) hem nörolojik hastalıklarda hem de normal yaşlanan beyin ile ilgili çalışmalarda insan beyin anatomisinin ve miyelin traktların in vivo değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (5, 6). DTG canlı nöral dokuda su moleküllerinin difüzyonunu ölçerek, beyin beyaz cevher yolaklarının niceliksel bilgisini ve bu yolakların yöneliminin tahminini noninvaziv olarak in vivo sağlaması sebebiyle önemli bir görüntüleme tekniğidir. Azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri beyaz cevher bütünlüğünün bozulmasını gösterir.

TBSS voksel tabanlı bir DTG analiz yöntemidir ve tüm beyin beyaz cevher bütünlüğünü otomatik olarak analiz eder. TBSS ile kombine edilen DTG analizi, beyaz cevher yolaklarının değerlendirilmesinde daha güvenilir sonuçlar sağlayabilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda AH'de tüm beyinde yaygın beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğu gösterilirken, HKB hastaları ile yapılan araştırmalar arasında çalışma bulguları çeşitlilik göstermektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

AH'de meydana gelen yapısal değişiklerin tanımlanması hastalığın erken tanı ve tedavilerin geliştirilebilmesi için önem taşımaktadır. Bu çalışmada, AH ve HKB tanısı almış olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde, volümetrik MRG ve difüzyon tensör görüntüleme ile yapısal ve moleküler düzeyde oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi, tanı ve tedaviye katkılarının araştırılması hedeflenmektedir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: Araştırmadaki ilk hipotezimiz vMRG analizinde AH ve HKB olgularının sağlıklı kontrollere göre beyin yapılarının hacimlerinde azalma olacağı yönündedir.

H2: Diğer bir hipotezimiz ise DTG analizinde AH, HKB ve sağlıklı kontroller arasında farklar olacağı yönündedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Görüntüleme Yöntemleri

Tıbbi görüntülerin artan boyutu ve sayısı, veri işlemeyi ve analizi kolaylaştırmak için bilgisayar kullanımını gerektirmektedir. Özellikle, anatomik yapıların ve ilgi alanlarının tanımlanmasını hedefleyen bilgisayar algoritmaları, özel radyolojik taskları otomatize etmek ve yardımcı olmak için giderek daha önemli hale gelmektedir. Görüntü segmentasyon algoritmaları olarak adlandırılan bu algoritmalar, çok sayıda biyomedikal görüntüleme uygulamalarında önemli rol oynamaktadır; doku hacminin ölçülmesi (11), tanı (12), patoloji lokalizasyonu (13), anatomik yapı incelemeleri (14), tedavi planlama (15), bilgisayar destekli cerrahi (16).

2.1.1. *Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme*

Beyin dokularının ve anatomik yapıların üç boyutlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramalarından segmente edilmesi ve sayısallaştırılması, beyin gelişimi (17, 18), demans (19, 20), nörodejeneratif hastalık (21, 22) çalışmalarında ve nörolojik (23, 24) ve psikiyatrik bozuklukların (25-28) değerlendirilmesindeki önemi artmaktadır. MRG'de beyin morfometri çalışmaları ayrıca beyin-davranış ilişkisinin (29-31) yanı sıra genetik etkileri (32, 33) de araştırmak için kullanılmaktadır.

Beyin MR'ından doku segmentasyonunun tarihi NASA'da Vannier (1985)'in çalışmasında istatistiksel sınıflandırma yazılımının kullanmasına dayanmaktadır. Son 30 yılda görüntü çekim teknikleri ve beyin segmentasyonu alanlarında büyük bir metodolojik gelişme olmuştur (13, 34-36). MR'dan beyin segmentasyonu için manuel, yarı otomatik ve tam otomatik olmak üzere birçok yöntem oluşturulmuştur.

En basit ama en zaman alıcı yöntem kesit kesit işaretlemenin yapıldığı manuel segmentasyondur. Operatör bağımlı bu yöntem tüm beyin, gri cevher / beyaz cevher / BOS segmentasyonu ile amigdala ve hipokampus (37) gibi subkortikal yapıların segmentasyonu (38) için günümüzde hala kullanılmakta ve özellikle 'altın standart' referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde manuel işaretleme ile anatomik yapıların sınırlarının

belirlenmesi uzman anatomi bilgisi gerektirir ve çoğu durumda sonuçlar tekrarlanabilir değildir (35).

Yarı otomatik segmentasyon kullanıcı, etkileşim ve yazılım hesaplamasından oluşur. Yarı otomatik yöntemlerde, kullanıcı bazı parametreleri girerek görsel bilgileri analiz etmek ve yazılım hesaplamasını sağlamaktan sorumludur. Yarı otomatik segmentasyon yöntemleri manuel segmentasyona göre daha kullanışlı olsa da farklı kullanıcılar veya aynı kullanıcının farklı zamanlarda yaptığı analizlerden elde edilen sonuçlar farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, tam otomatik beyin segmentasyon yöntemleri önerilmiştir.

Tam otomatik beyin segmentasyonu yönteminde bilgisayar-insan etkileşimi olmaksızın beyin yapılarını otomatik olarak segmente edilmektedir. Tam otomatik yöntemler uzman bilgisi gerektirmez ve veriler tekrarlanabilir. Ancak bu yöntemin, bazı durumlarda gerekli olan kullanıcı müdahalesine izin vermemesi dezavantajı bulunmaktadır. Makine öğrenme algoritmalarının geliştirilmesiyle, tam otomatik beyin segmentasyonu çalışmaları popüler bir araştırma konusu olmuştur.

2.1.2. *Difüzyon Tensör Görüntüleme*

Difüzyon tensör görüntüleme beyaz cevher haritalandırma alanında devrim yaratmıştır. Bu MRG tabanlı metodoloji, difüzyon MRG ölçümlerinde görünür hale gelen beyaz cevher demetlerinin makroskopik geometrik dizilişinden yararlanarak ilk olarak 1994'te sunulmuştur (39-45). Genel olarak difüzyon MRG su moleküllerinin translasyonel yer değiştirmesini ölçer (46). Beyaz cevherde su yer değiştirmesinin anizotropik doğası difüzyon MRG'nin ilk günlerinde gözlenmiştir (47-49).

Su difüzyonun görüntülenmesindeki gelişmeler, doku mikroyapısının in vivo değerlendirilmesine izin veren difüzyon tensör görüntülemenin geliştirilmesi ile yapıldı. DTG, insan beyninde su moleküllerinin yapısal yöneliminden yararlanarak, beyaz cevher yolaklarının bütünlüğü ile ilgili sayısal ölçümler verir. Su moleküllerinin difüzyonu Brownian hareketi ile karakterize edilir. Su molekülleri serbest iken hareket yönleri rasgeledir. Zaman içinde su moleküllerinin yer değiştirmeleri Gauss dağılımı ile tanımlanır. Hareketin her yöne eşit ve serbest olduğu difüzyona izotropik difüzyon adı verilir. Bununla birlikte, beyin

dokusunun mikroyapısı su moleküllerinin Brownian hareketini sınırlayan fiziksel sınırlar oluşturmakta ve difüzyonun toplam miktarının kısıtlanmasına neden olmaktadır. Beyaz cevher liflerinde olduğu gibi, su moleküllerinin dik yöndeki difüzyonunun paralel yönde olduğundan daha sınırlı olduğu difüzyona anizotropik difüzyon adı verilir (46) (Şekil 1).

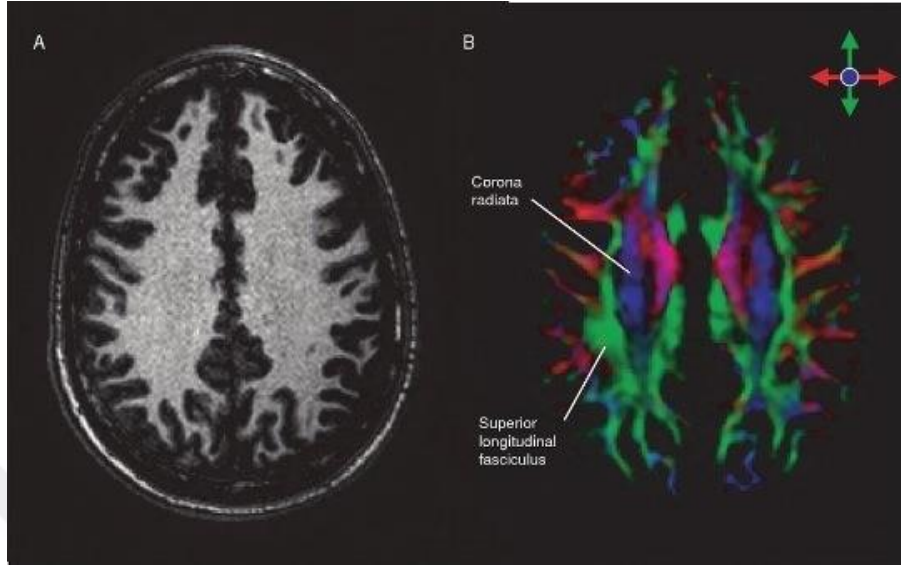


Şekil 1: İzotropik (solda) ve anizotropik (sağda) difüzyon

Su moleküllerinin hareketi ya da difüzyonu miyelin lifleri boyunca liflere dik yönde olduğundan daha hızlıdır (39, 40, 42, 43). Anizotropik difüzyon olarak adlandırılan paralel ve dik yöndeki bu iki hareket arasındaki fark DTG'nin temelini oluşturmaktadır. DTG, beyaz cevherin difüzyon özelliklerinin elde edilmesi, analizi ve sayısallaştırılması için bir çerçeve sağlar (42, 43, 45). Birden fazla yönde difüzyon ölçümlerinin alınmasıyla beraber tensör ayrıştırma kullanılarak difüzyon liflere paralel ve dik olarak ayrılır (39-43, 45). Bu difüzyonlar, görünür difüzyon katsayısı (trADC , ortalama difüzyon) veya fraksiyonel anizotropi (FA) gibi toplam indekslerin hesaplanması için kullanılır (42-45).

Birçok difüzyon tabanlı ölçümler öne sürülse de (44, 50-52), FA beyin araştırmalarında en çok kullanılan DTG-tabanlı indekstir. FA sıfır ile bir arasında intensite ile difüzyon anizotropi farklılıklarını ortaya koyan bir gri skala oluşturur. Beyaz cevherde difüzyon lif boyunca hızlı, lif dik yönde yavaş olduğu için anizotropi yüksek ve bire yakın iken (45), gri cevher ve BOS'ta her yönde difüzyon benzer olduğu için anizotropi sıfıra yaklaşır. DTG'nin en önemli avantajlarından biri de sadece difüzyon büyüklüğünü değil aynı zamanda liflerin üç boyutlu dizilişinin de gösterilmesidir. 1999'da Pajevic ve Pierpaoli, üç boyutlu bilgiyi iki boyutta görselleştirmek için renk kodlu şema önermişlerdir (53). Liflerini oriyantasyonunu niteleyen renkler için en yaygın kullanılan şema, kırmızı-yeşil-mavi (RGB) renk kodlu

şemadır. Soldan sağa geçen lifler için kırmızı; anteriordan posteriora yeşil ve inferiordan superiora geçen lifler mavi renk ile görselleştirilmiştir (53) (Şekil 2).



Şekil 2. A) T1 ağırlıklı görüntü ile B) DTG haritasının karşılaştırılması. DTG haritasında solda sağa geçen lifler kırmızı, anteriordan posteriora yeşil ve inferiordan superiora geçen lifler ise mavi renk ile gösterilmiştir.

DTG analizleri manuel ya da otomatik olarak yapılmaktadır. Manuel ölçümler, kesitler üzerinde analizi yapılacak alana araştırmacı tarafından ilgi alanı (ROI) yerleştirilmesiyle yapılmaktadır. Bu yöntemde belirlenen alanlar değerlendirilirken, tüm beyin analizi yapılmamaktadır. Her kesit için ROI belirlenmesi özellikle çok sayıda örneklem içeren çalışmalarda oldukça uzun zaman almaktadır. Ayrıca ROI yerleşimleri araştırmacılar arasında farklılıklar gösterebilmekte, hatta aynı araştırmacının tekrar analizi bile farklı olabilmektedir.

Otomatik analizlerde hazır şablonların kullanıldığı voksel karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapılmaktadır. Bu yöntem ile olguların görüntüleri haritalandırılıp karşılaştırılarak tüm beyinde karşılaştırma yapılmaktadır. Böylelikle gruplar arasında farklılıklar gösteren beyaz cevher yolları saptanabilmektedir.

2.2. Alzheimer Hastalığı

2.2.1. Tanımı

Alzheimer hastalığı (AH) tüm demans vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. AH ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluk olup biliş, işlev ve davranışta aşamalı olarak bozulma ile karakterizedir (54). Dünya çapında 30 milyondan fazla kişi bu hastalıktan etkilenmektedir. Yaş, AH için önemli bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde 65 yaşın üstündeki bireylerin yaklaşık %8'inde, 85 yaşın üzerinde ise %30'unda görülmektedir.

AH patolojik olarak amiloid plakların ve nörofibriler yumakların birikimiyle ve hipokampusta, entorhinal kortekste ve neokorteksin birleşik bölgelerinde büyük kortikal nöronların kaybıyla karakterizedir (55). Yaşam boyunca kesin bir AH teşhisi konulamamaktadır. Bunun yerine, hastalara NINCDS-ADRDA (Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği) veya DSM-IV (Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) kriterlerini kullanarak klinik, laboratuvar ve beyin görüntüleme kanıtlarına dayalı olası veya muhtemel AH tanısı konulmaktadır (56).

2.2.2. Patofizyolojisi

Erken dönemde, intranöronal filamentöz birikimler veya nörofibriler yumaklar nöronlarda birikir. Bu birikimler, hiperfosforile tau-proteininden oluşur (57). Bu hücrel patoloji aksonal transportu bozar ve yaygın metabolik gerilemeye neden olur. Bu nöronal kayıp, manyetik rezonans görüntüleme ile birlikte gros atrofi olarak gözlemlenebilir. Apolipoprotein E'yi kodlayan gende $\epsilon 4$ allelerini taşıyan bireylerin AH için risk faktörü olduğu ve daha yüksek oranda hastalığa yakalandıkları rapor edilmiştir (58-62).

Plakların oluşumunun AH'nin patogenizinde merkez olay olduğu ve klinik semptomların başlangıcından uzun yıllar önce başladığı bilinmektedir (63-65). Plak yükü ile demans şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir (66-69). En fazla plak birikimi hipokampal formasyon ile entorinal ve peririnal kortekstedir (70-73). Hipokampal formasyondaki nöronlar AH süresince erken hasara maruz kalmaktadır (74-76).

2.2.3. Biyobelirteçler

Geniş aralıkta biyokimyasal belirteçlerin tanımlanması ve validasyonu üzerine yoğunlaşan kapsamlı araştırmalara (77) ek olarak BT, MRG ve PET gibi in vivo görüntüleme araştırmaları gerçekleştirilmektedir.

Amiloid izleyici ile PET beyin taramaları gibi serebral amiloid birikimi belirtisi ile beyin omurilik sıvısında (BOS) amiloid beta 42 düzeylerinde azalma bulguları araştırma biyolojik belirteçleri olarak önerilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme beyin taramasında hipokampal atrofi, florodeoksiglukoz PET taramasında temporoparietal hipometabolizma ve BOS'ta artmış total tau ve fosfo-tau düzeyleri gibi nöronal hasar kanıtları da biyobelirteçler olarak önerilmektedir (78).

2.2.4. Genetiği

Nadiren erken başlangıçlı ailesel AH vakalarına neden olan otozomal dominant mutasyonlar, amiloid prekürsör protein (APP) kromozom 21 geni, presenilin 1 (PS1) kromozom 14 ve presenilin 2 (PS2) kromozom 1 genidir. Geç başlangıçlı AH ile ilgili olan Apolipoprotein E (APOE * 4) geni demans riskini artırır, ancak tanı koydurucu değildir (79).

2.2.5. Nörogörüntüleme

AH'de entorhinal korteks ve hipokampus en erken ve en şiddetli etkilenirken (80, 81), temporoparietal asosiasyon korteks ve medial temporal lobda ciddi derecede atrofi oluşur (82). Posterior singulat girus ve komşuluğundaki prekuneusta da derin atrofi izlenir. AH'yi frontotemporal, semantik ve Lewy cisim demanstan ayırt eden spesifik atrofik paternler vardır (83, 84). AH hastaları hastalığın geç dönemlerine kadar minimal primer görsel ve sensorimotor atrofi gösterirler. AH'de belirti başlamadan önce anterior hippokampal / amigdala bölgesinde gri cevher kaybı saptanır (85, 86).

Yapısal MRG ile amiloidin birlikte değerlendirilmesi progresyonun öngörülmesini geliştirmektedir. vMRG, DTG ve BOS protein biyobelirteçlerinin bir arada kullanımı, HKB'nin AH'ye dönüşümünü öngörmekte % 91 doğruluk, % 85 duyarlılık ve % 96 özgüllüğe sahiptir (87).

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif kognitif bozukluk (HKB), AH ile normal yaşlanma arasında bir geçiş evresi olarak düşünölmektedir ve genel nüfusa göre yıllık % 15-20 daha yüksek bir dönüşüm oranına sahiptir (88-90). HKB hastaları henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, bir ya da daha fazla bilişsel alanlarında önemli bozulmalar bulunmaktadır (3). HKB hastalarında bellek işlevi etkilenmiş ise amnestik HKB, etkilenmemiş ise amnestik-olmayan HKB adı verilmektedir.

AH'de meydana gelen yapısal değışiklerin tanımlanması ile hastalığın erken tanı ve tedavilerin geliştirilebilmesi için AH progresyonu riski altında olan HKB olgularının erken teşhisi, tedavi çalışmaları için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada volümetrik analizlerde kullanılan yazılım ile yapılan volüm ölçümlerinin doğruluğunun araştırılması, bu yöntem ile AH ve HKB tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrollerde volümetrik değışikliklerin saptanması ve ayrıca beyaz cevher anormalliklerinin araştırılması hedeflenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı, kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Aralık 2011- Aralık 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri AD ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Radyasyon Onkolojisi AD ve Nöroloji AD’nda gerçekleştirildi.

Radyasyon Onkolojisi AD arşivinden çalışmaya alınan beyin tümörlü olguların ve Nöroloji AD arşivinden çalışmaya alınan AH ve HKB olgularının Radyoloji AD arşivindeki MR görüntüleri kullanılarak, yazılım programlarının yüklü olduğu kişisel bir bilgisayarda volümetri ve DTG analizleri yapıldı.

Etik kurul tarafından, 14.04.2011 tarih ve 121-GOA protokol numaralı 2011/ 12-15 karar numarası ile görüşülen ve onay alan “ Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile sağlıklı yaşlılarda olay ilişkili osilasyonlar, volümetrik manyetik rezonans görüntüleme ve nöropsikolojik testlerin kesitsel ve boylamsal olarak incelenmesi” isimli çalışma için beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapılan sağlıklı gönüllülerin görüntüleri kontrol grubu olarak değerlendirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örneklem grubu arşivlerden alınan MR görüntülerinden oluşturuldu. DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı’na başvuran 17 AH, 26 HKB hastası ile 28 sağlıklı gönüllü bireyin MRG taramaları volümetri değerlendirmesi için (Tablo 1); 16 AH, 20 HKB VE 20 sağlıklı olgunun DTG taramaları ise difüzyon analizi için çalışmaya alındı (Tablo 2).

Tablo 1. Volümetri çalışmasına dahil olan olguların demografik verileri

	AH (N=17)	HKB (N=26)	Sağlıklı (N=28)	p
Yaş: ort (SS)	73,76 (6,77)	73,00 (6,16)	70,64 (5,24)	0,054 ^a
Cinsiyet K:E	8:9	13:13	15:13	0,910 ^b
MMDT: ort (SS)	18.83 (6,54)	26.33 (3,85)	28.70 (2,06)	0.000 ^{a*}

*: p<0.05, AH: Alzheimer Hastalığı, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, SS: Standart Sapma, a: bağımsız örneklem t testi, b: ki kare testi, MMDT: Mini Mental Durum Testi

Tablo 2. DTG çalışmasına dahil olan olguların demografik verileri

	AH (N=16)	HKB (N=20)	Sağlıklı (N=20)	p
Yaş: ort (SS)	74,75 (7,15)	74 (5,58)	72 (5,73)	0.279 ^a
Cinsiyet K:E	6:10	10:10	10:10	0.392 ^b
MMDT: ort (SS)	23,33 (2,99)	22.2 (10.01)	29.35 (0.93)	0.000 ^{a*}

*: p<0.05, AH: Alzheimer Hastalığı, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, SS: Standart Sapma, a: bağımsız örneklem t testi, b: ki kare testi, MMDT: Mini Mental Durum Testi

3.3.1. Olguların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Mini Mental Durum Testi ölçümlerinin; kontroller için 28-30/30, HKB için 24-28/30, AH için < 24 olması; Klinik Demansın Evrelendirilmesi Ölçeği (CDR) ölçümlerinin; kontroller için 0 (sıfır), HKB için 0.5, AH için 1, 2, 3 olması.

Dışlama kriterleri ise Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skoru 12 ve üzeri olanlar, santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen ilaç kullananlar, inme yada travma geçirmiş, epilepsisi ya da bilişsel işlevleri etkileyen nöropsikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar, MR taramasında artefakt olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Radyoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilecek MRG ve DTG görüntüleri.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımsız Değişkenler

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi öncesi tedavi planlama cihazında ve LAVA'da ölçülen intrakraniyal ve tümör volümleri.

3.5.2. Bağımlı Değişkenler

AH, HKB ve sağlıklı kontrollerde MR görüntüleri üzerinden hipokampus, singulat girus, korpus kallosum, frontal lob, paryetal lob ve temporal lob ile tüm beyin volüm ölçümleri. AH, HKB ve sağlıklı kontrollerin DTG FA değerleri.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. LAVA Yazılımı Validasyonu

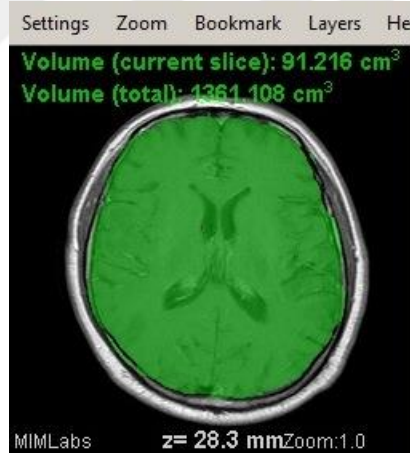
Çalışmamızda yapılan volüm ölçümleri LAVA (The Lesion Annotation and Volume Assessment Tool) (Medical Image Mining Laboratories USA, New York) (www.mimilabs.com) segmentasyon yazılım programı kullanılarak yapıldı. Bu programda ilgilenilen alanın üzerine tıklama yapılarak vokseller işaretlenmektedir. Yarı otomatik olarak istenilen bir anatomik yapının tümü işaretlenerek toplam hacim hesaplanmaktadır. Farklı boyutlarda 'silgi' ya da 'kalem' kullanılarak sınırlar düzeltilmektedir. Yarı otomatik özelliği ilk birkaç işaretlemeden sonra benzer voksellerin otomatik olarak işaretlenmesidir. Her kesitte ve işaretlemede ölçülen volüm değeri sürekli olarak güncellenmektedir.

LAVA yazılımı *homemade* bir program olduğu için validasyon yapılmasına gerek duyduk. Bu amaçla LAVA ile beyin tümör volüm analizi yapıldı ve elde edilen veriler radyoterapi yapılan beyin tümör olgularının volümleri ile karşılaştırıldı.

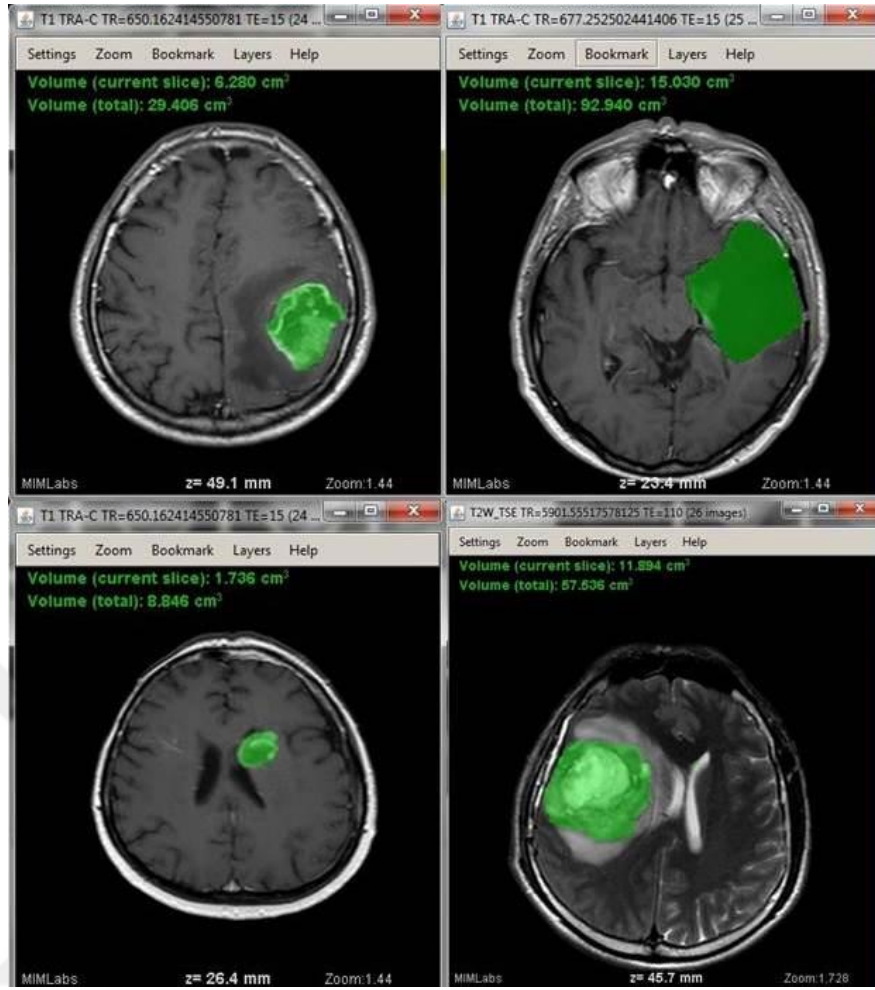
Tümör hacimlerinin ölçümü ile hacim ölçümlerinin doğruluğunun araştırılması için arşivden beyin tümörü tedavisi almış olan 22 beyin tümörlü olgu intrakraniyal volüm ölçümü için, 17 GBM (glioblastoma) tanılı olgu ise tümör volüm ölçümü için çalışmaya dahil edildi.

Beyin Tümörlü olguların MR görüntülerinin özellikleri: TSE T2 ağırlıklı görüntüleme (TR: 2200 ms, TE: 120/20 ms, FOV: 230 mm, matriks: 176 x 256, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, NEX:2) ve T1 ağırlıklı görüntüleme (TR: 650 ms, TE: 15 ms, FOV: 230 mm, matriks: 176 x 256, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, NEX:2). BT görüntülerinin özellikleri: Spiral Bilgisayarlı Tomografi Cihazı (Siemens Sometom Emotions). 5 mm kesit kalınlığı, 30 mA, 130 kV, 3,4 s.

Beyin tümörlü hastaların LAVA ile ölçülen intrakraniyal volümü ile radyoterapi öncesi tedavi planlama sisteminde (Oncentra MasterPlan versiyon 3.3 SP3 with IMRT options) otomatik olarak ölçülen intrakraniyal volüm değerleri karşılaştırılarak programın doğruluğu değerlendirildi. Ayrıca LAVA'da ölçülen tümör volümü ile radyoterapi öncesi tedavi planlama sisteminde uzman hekim tarafından manuel olarak işaretlenerek elde edilen tümör volüm değerleri karşılaştırıldı.



Şekil 3. LAVA ile işaretlenen intrakraniyal volüm için örnek kesit



Şekil 4. LAVA ile işaretlenen tümör volümü örnek kesitleri

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırma Wilcoxon testi ve Pearson korelasyon testi ile yapıldı. p değeri $< 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

İntrakraniyal volüm analizlerinde tedavi planlama ile çalışmada kullanılan volümetri yöntemlerinden elde edilen veriler arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunurken ($r=0,998$, $p=0,000$), yöntemler arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir ($p=0,211$).

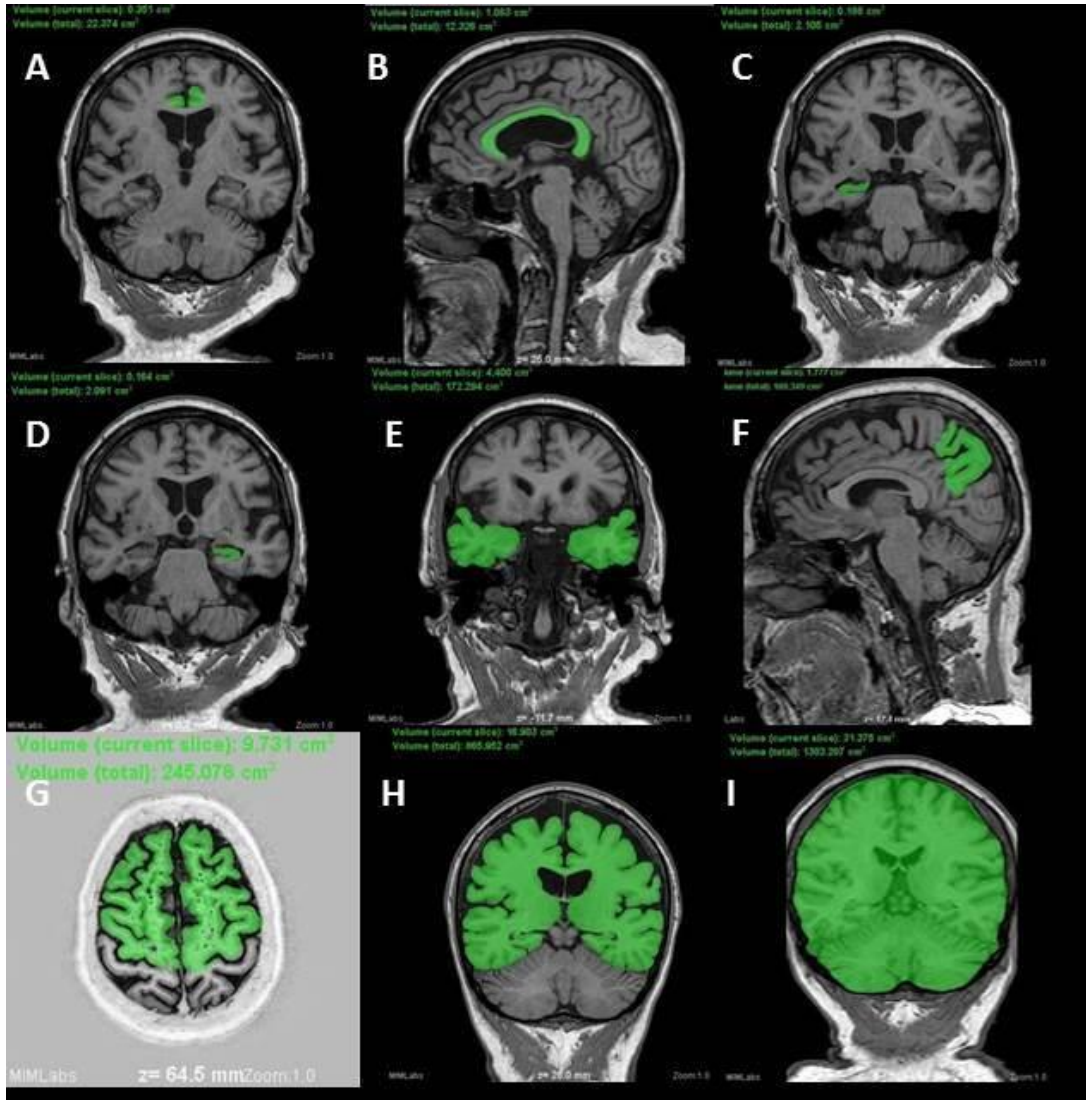
Tümör hacim ölçümlerinde ise yine iki yöntem arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon ($r=0,995$, $p=0,000$) saptanmış, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,113$).

Validasyonu yapılan LAVA yazılımı AH, HKB ve sağlıklı kontrollerin volümetrik analizleri için kullanıldı.

3.6.2. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde Volüm Analizi

MRG taramaları, DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla Philips Achieva MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) kullanılarak yapıldı. Bütün olgular standart protokol ile görüntülemeye alınmışlardır: TSE T2 ağırlıklı görüntüleme (TR: 2200 ms, TE: 120/20 ms, FOV: 230 mm, matriks: 176 x 256, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, NEX:2), IR 3 boyutlu T1 ağırlıklı görüntüleme (FOV: 220 mm, matriks: 176 x 256, kesit kalınlığı: 2 mm, TR: 2016 ms, TE: 14 ms, IR delay: 390 ms, NEX: 1) ve GRE 3 boyutlu T1 ağırlıklı görüntüleme (FOV: 230 mm, matriks: 400 x 512, kesit kalınlığı: 1 mm, TR: 25 ms, TE: 6 ms, NEX: 1, Flip angle: 30).

AH, HKB ve sağlıklı kontrollerde MR görüntüleri üzerinden sağ ve sol hipokampus, singulat girus, korpus kallosum, frontal lob, paryetal lob ve temporal lob, tüm beyin ve intrakraniyal volüm ölçümleri LAVA kullanılarak yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5. A)Singulat girus, B)korus kallosum, C)sağ hipokampus, D)sol hipokampus, E) temporal lob, F)pariyetal lob, G) frontal lob, H)tüm beyin, I) intrakraniyal volüm ölçümleri için LAVA ile işaretlenen örnek kesitler

3.6.3. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde DTG Analizi

DTG grup analizi FA haritaları kullanılarak FSL (Functional MRI of the Brain Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) programında bulunan voksel tabanlı grup analizi yapan TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) arayüzü ile yapıldı. DTG görüntüleri 6 yönde difüzyon gradyenti uygulanarak (b değeri 0 ve 1000 s/mm²) gradient echo single shot EPI sekansı ile elde edildi (TE: 89 ms, TR: 3464 ms, matriks: 112×128, FOV: 230, kesit kalınlığı: 5 mm, 24 aksiyel kesit).

İlk olarak DTG görüntüleri DICOM formatından NIFTI formatına dönüştürüldü. DTG analizinin temel prosedürü şu şekilde yürütülmüştür: Birincisi, kafa hareketleri ve eddy current distorsiyonları Eddy Current Correction (FSL aracı) (Oxford Üniversitesi)'da afin kayıt kullanılarak düzeltilmiştir. İkinci olarak, her bir olgunun B0 imajından maske imajı oluşturuldu. Bu ön işlemler tamamlandıktan sonra, DTIFit (FMRIB Software Library's Diffusion Toolbox) (Oxford University) arayüzü kullanılarak FA, OD (ortalama difüzivite), DA (aksiyel difüzivite) ve RD (radyal difüzivite) değerleri voksel bazında hesaplandı.

TBSS sürecinde çoklu olgularda FA analizi yapıldı. İlk olarak, bir hedef görüntü belirlemek için tüm olguların görüntüleri FA standart şablonuna hizalandı. Sonra, bu hedef görüntü afin dönüşümü kullanılarak MNI152 standart uzaya normalize edildi. Daha sonra tüm diğer olgular ilk olarak hedef görüntü ile hizalandı ve ardından FNIRT (FSL aracı) ile uygulanan doğrusal olmayan kayıt ile 1 x 1 x 1 mm MNI152 uzaya hizalandı. Daha sonra grubun ortak beyaz cevher yolaklarının merkezini temsil eden ortalama FA iskeleti oluşturuldu. Her bir olgunun hizalı FA haritaları FA iskeletine yansıtıldı. Elde edilen iskelet FA haritaları daha sonra voksel olarak grup düzeyinde analize hazır hale getirildi.

3.7. Araştırma Planı

İş paketleri	
Beyin tümörlü olguların arşiv taraması, MR görüntülerinin elde edilmesi, analizlerin yapılması	Aralık 2011-Mayıs 2012
AH, HKB ve kontrollerin MR görüntülerinin arşivden taranarak elde edilmesi ve volüm ölçümlerinin yapılması	Haziran 2012 - Mayıs 2014
AH, HKB ve kontrollerin DTG görüntülerinin arşivden taranarak elde edilmesi ve analizinin yapılması	Haziran 2014 – Şubat 2015
Elde edilen sonuçların istatistiksel analizin yapılması	Mart 2015 - Haziran 2015
Çalışmanın tez ve yayın haline getirilmesi	Temmuz 2015 - Kasım 2016

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Volümetrik verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Bireylerin kafa büyüklüklerinden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırmak için ölçülen beyin yapıları

intrakraniyal volüme normalize edildi. Elde edilen değerlerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile post-hoc analizler Mann Whitney U testi ile yapıldı. p değeri $< 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Gruplarının FA voxel-wise grup karşılaştırmaları için nonparametrik permutasyon testi (two group unpaired test) kullanıldı. FSL’de bulunan “randomize” permutasyon testi arayüzünde threshold-free cluster-enhancement (TFCE) seçeneği kullanılarak, vokseller genelinde çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde 5000 permutasyon sayısı kullanıldı. TBSS tarafından anlamlı olarak bulunan yolların tanımlanması Johns Hopkins University DTI-based White Matter (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/downloads/>) atlası ile yapıldı.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Arşivden alınan görüntülerde artefakt olması ya da görüntülemenin farklı protokol ile yapılmış olması örneklem sayısının az olmasına neden olmuştur. Ayrıca çalışmada kullanılan DTG verileri 6 eksen ve 5 mm kesit kalınlığındadır. Bu nedenle 5 mm’den kısa miyelin liflerinin FA değerleri güvenilir bir şekilde değerlendirilememiş ve bulgularımızı etkilemiş olabilir.

3.10. Etik Kurul Onayı

03.11.2016 tarih ve 345-GOA protokol numaralı 2016/28-27 karar numarası ile görüşülen araştırmamız “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı” tarafından etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek 1).

4. BULGULAR

4.1. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde Volümetri Bulguları

AH ve HKB grupları ile sağlıklı kontrollerin volümetrik MRG analizinde üçlü grup karşılaştırmasında sağ ve sol hipokampus ($p=0,003$, $p=0,000$), tüm beyin hacmi ($p=0,000$), frontal lob ($p=0,004$), temporal lob ($p=0,000$) ve singulat girus ($p=0,000$) yapılarında anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 3).

Tablo 3. AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen beyin yapılarının hacim değerleri

	AH Ort. (SS)	HKB Ort. (SS)	KONTROL Ort. (SS)	p
Sağ hipokampus	1,4 (0,3)	1,6 (0,3)	1,7 (0,2)	0,003*
Sol hipokampus	1,3 (0,2)	1,5 (0,3)	1,7 (0,2)	0,000*
Tüm beyin	621,4 (46,7)	641,6 (28,3)	669,0 (25,0)	0,000*
Frontal lob	217,8 (18,7)	220,9 (13,8)	232,7 (10,2)	0,004*
Temporal lob	112,7 (14,2)	118,2 (9,4)	128,0 (9,6)	0,000*
Korpus kallosum	13,6 (2,3)	13,7 (2,4)	14,8 (2,5)	0,194
Singulat girus	14,4 (2,5)	18,1 (2,1)	18,9 (2,5)	0,000*
Paryetal lob	251,8 (26,9)	259,3 (21,1)	270,2 (25,9)	0,096

Tüm değerler cm^3 olarak verilmiştir. AH: Alzheimer Hastalığı, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, * $p<0,05$.

Post-hoc analizlerde, AH ile sağlıklı kontroller arasında korpus kallosum dışında tüm yapılarda anlamlı fark bulunmuştur. AH ile HKB arasında ise sağ hipokampus ($p=0,031$), sol hipokampus ($p=0,024$) ile singulat girus ($p=0,000$) arasında anlamlı farklar gözlenmiştir. HKB ile sağlıklılar arasında ise sol hipokampus ($p=0,011$), tüm beyin ($p=0,000$), frontal ($p=0,004$) ve temporal ($p=0,000$) lob volümlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (Tablo 4).

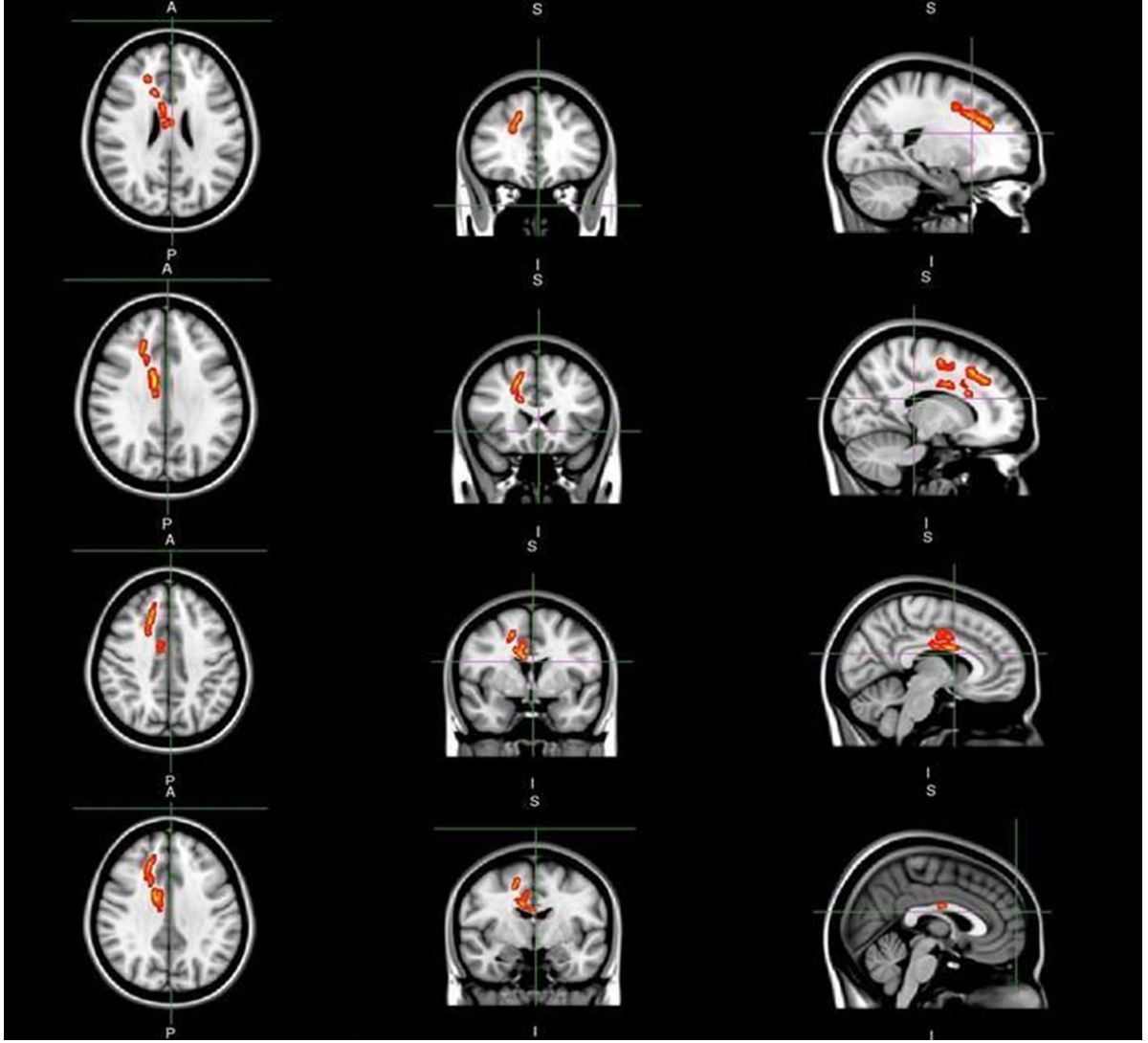
Tablo 4. AH, HKB ve sağlıklı kontrol olgularında ölçülen yapıların istatistiksel karşılaştırması

	p değeri		
	AH-HKB	AH-KONTROL	HKB-KONTROL
Sağ hipokampus	0,031*	0,001*	0,161
Sol hipokampus	0,024*	0,000*	0,011*
Tüm beyin	0,188	0,001*	0,000*
Frontal lob	0,329	0,007*	0,004*
Temporal lob	0,214	0,001*	0,000*
Korpus kallosum	0,958	0,134	0,123
Singulat girus	0,000*	0,000*	0,171
Paryetal lob	0,288	0,042*	0,187

AH: Alzheimer Hastalığı, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, *p<0,05.

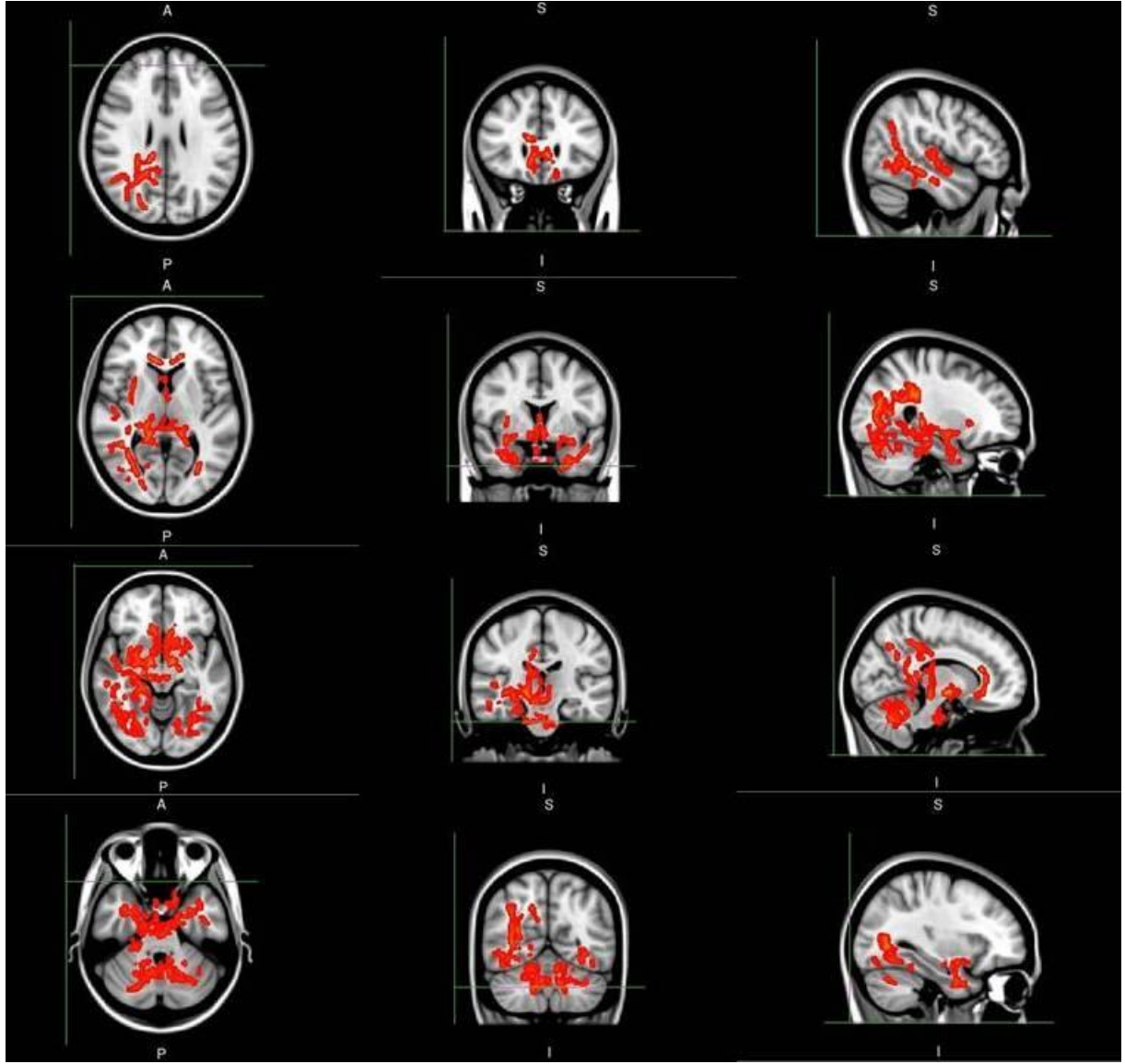
4.2. AH, HKB ve Sağlıklı Kontrolde DTG Bulguları

Difüzyon tensör görüntüleme analizinde AH ile HKB grupları arasında fark bulunmazken; HKB grubunun kontrol grubuna göre korpus kallosum genu ve gövde, forceps minor, sağ inferior fronto-oksipital fasikül, sağ anterior talamik radyasyon, sağ superior longitudinal fasikül, sağ singulum ve sağ superior korona radiata beyaz cevher yollarında FA değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulundu (Şekil 6).



Şekil 6. Sağlıklı kontrol ile HKB gruplarının FA TBSS analizi. HKB olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı-sarı renklerle gösterilmiştir ($p < 0.05$).

AH ile sağlıklı kontroller arasında tüm beyin beyaz cevherinde yaygın azalmış FA değerleri tespit edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Sağlıklı kontrol ile AH gruplarının FA TBSS analizi. AH olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı-sarı renklerle gösterilmiştir ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, hastalıklar arasında yaygınlığı en fazla artış gösteren, günlük yaşam işlevlerinde ve bellek, yönelim, planlama, lisan, öğrenme, hesaplama, anlama, yargılama gibi yüksek kortikal işlevlerdeki bozulma ile kendini gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. HKB, AH ile sağlıklı yaşlanma arasında bir ara aşama olarak kabul edilmektedir. HKB hastaları bir ya da daha fazla bilişsel alanlarında önemli bozulmalar mevcuttur. HKB ve AH tanısında MRG, fonksiyonel MRG (fMRG), PET, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tek foton emisyon tomografi (SPECT), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılmakla birlikte araştırmalar devam etmektedir.

Yapılan çalışmalarda, AH'da nörodejenerasyonun entorinal kortekste başladığı fakat ilerleyen evrelerde hipokampus, limbik sistem ve neokortikal bölgelerin etkilendiği gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda AH ile ilgili patofizyolojik değişikliklerin demans başlangıcından 10-15 yıl önce başladığı ileri sürülmüştür (91-96). AH seyri ve klinik semptomlarının ortaya çıkması yavaşlatılabilen bir hastalıktır. Böylece kognitif fonksiyonların kaybı önemli derecede önlenebilmektedir. Bu nedenle, hastalığın prelinik ve erken klinik evrelerinde AH'yi teşhis etmek için biyolojik belirteçlerin belirlenmesine acil ihtiyaç bulunmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme yüksek çözünürlüğü nedeniyle insan beyninin gelişimini incelemek ve anormallikleri tespit etmek için kullanılmaktadır. Günümüzde MR görüntülerinin sınıflandırılması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Tıbbi görüntü işleme sırasında, görüntü segmentasyonu büyük önem taşımaktadır; örneğin, belirlenen alanın nicelendirilmesi doğru segmentasyona dayanmaktadır.

Görüntüleme verilerinin artışına bağlı olarak radyologların iş yükleri de hızlı bir şekilde artmaktadır. Beyin yapılarının hacimlerinin doğru, hızlı ve kolay bir şekilde ölçülmesi tedaviye katkı sağlamaktır. AH'nin tanı ve takibinde de volüm çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır. Rutin çalışma sırasında da rahatlıkla kullanılabilecek bir yazılıma ihtiyaç bulunmaktadır.

LAVA (lesion annotation and volume assessment), lezyon belirleme ve volüm ölçmek için geliştirilmiş bir bilgisayar programıdır. LAVA yazılımı yarı otomatik segmentasyon yapan bir *homemade* program olduğu için, bu çalışmada validasyon yapılmasına gerek duyuldu. Bir segmentasyon yönteminin performansını ölçmek için validasyon yapmak gereklidir. Validasyon kabul edilmiş başka bir yöntemle karşılaştırılarak yapılmaktadır (97). Bu çalışmada LAVA yazılımı, radyoterapi planlama sisteminde otomatik segmentasyon ile elde edilen intrakraniyal volüm verileri ve uzman hekim tarafından manuel olarak segmente edilen tümör volümü verileri ile karşılaştırıldı. Validasyon için en temel yaklaşım, manuel segmentasyon sonucu elde edilen verilerle karşılaştırmaktır (97). Bu yaklaşım, operatörler arasında farklılıklar oluşturabileceği için mükemmel bir doğruluğu garanti etmemektedir. Bununla beraber manuel segmentasyon alanında uzman kişiler tarafından yapıldığı için altın standart referans yöntem olarak kabul edilmekte ve validasyon analizlerinde sıkça kullanılmaktadır (35, 97). Bu çalışmada istatistiksel karşılaştırmalar sonucunda yöntemler arasında korelasyon gösterilmiştir.

Son yıllarda volumetrik ve difüzyon MRG klinik tanı ve değerlendirme takibi için kullanılmaktadır. Bu çalışmada yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş AH ve HKB hastaları ile sağlıklı kontrolleri ayırt etmeye yardımcı olacak bir yöntem öneriyoruz.

Çalışmamızda vMRG analizinde AH ve HKB’de sağlıklılara göre azalmış temporal lob hacmi bulunmuştur. AH’de gözlenen en belirgin bulgu özellikle hipokampus ve entorinal korteksin dahil olduğu medial temporal lob atrofisidir. Medial temporal lob atrofisinin şiddeti, hastalığın ilerlemesiyle birlikte klinik kognitif bozukluklar (98, 99) ve MMDT gibi hafıza testleri performansları ile koreledir (100). Bazı çalışmalar medial temporal lob atrofisinin HKB’den AH’ye dönüşümü %80 doğrulukla tahmin edebildiğini gösterirken (101), bazıları da HKB’den AH’ye progresyonda %73 duyarlılık ve %81 özgüllük bildirmişlerdir (102).

Bu çalışmada, AH, HKB ve kontrol grupları arasında hipokampus hacminde farklar bulunmuştur. Yapılan çalışmalara göre hipokampus hacmi önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Hipokampus hacmi ile AH, HKB ve sağlıklı kontrol ayrımı %83, HKB ve sağlıklı kontrol ayrımı ise %73 doğruluk ile yapılabilmektedir (103). Yapılan birçok çalışmada, hipokampusun (CA1 ve subikulum) kısıtlı bölümlerinin hacminin sağlıklıdan HKB’ye dönüşümü öngermeye toplam hipokampal hacimden daha yakından ilişkili olduğu

bulunmuştur (104-107). Hipokampus hacminin A β amiloid ile ilişkili bellekte gerileme ile korele olduğu gösterilmiştir (108, 109). Çalışmamızda HKB ile sağlıklılar arasında sol hipokampus hacmi arasında fark gözlenmiştir. AH'de atrofinin ilk olarak hastalığın erken evrelerinde soldan başladığı bildirilmiştir (110-111).

Paryetal lobda, özellikle angular girus (112) ve prefrontal kortekste (113) gri cevher hacminin azaldığı HKB gelişmeden önce tanımlanmıştır. Bu bölgelerdeki atrofiler, hipokampus hacminin kaybından önce bulunmuş, hastalığın klinik olarak başlamasından 10 yıl önce saptanmış ve BOS A β 42 / tau oranı ve amiloid yükü ile korelasyon göstermiştir (114, 115). Çalışmamızda HKB ve AH olguları kontrollerle karşılaştırıldığında frontal hacim açısından farklar bulunmuşken, paryetal lob hacmi sadece AH ile sağlıklılar arasında farklıdır. Bu bulgular AH'nin patolojik süreci ile uyumludur. Bu süreçte nöronlarda ilk kayıp medial temporal lob'dan başlar ve yavaş yavaş frontal ve paryetal kortekslere kadar uzanır (116). Bu çalışmada, HKB'de paryetal lob hacmi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu sadece angular girus gibi kısıtlı bir alanın değil de, bütün paryetal lob hacmini ölçmemizden kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan çalışmalara göre AH olgularında beyin medial ve posterior bölgeleri, özellikle limbik ve posterior singulat bölgeleri, çoğunlukla simetrik bir paternde atrofiktir (117, 118). Biz de çalışmamızda AH olguları ile kontroller arasında singulat girus hacimleri açısından fark olduğunu saptadık.

Çalışmamızda AH ve HKB olgularının tüm beyin hacimlerinin kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur. Tüm beyin atrofisinin AH olgularında kontrollerden dört kat daha fazla olduğu (119, 83) ve kognisyonla korele olduğu bildirilmiştir (120-122). Prognoz açısından, tüm beyin atrofi oranlarının faydalı olduğu gözükmektedir.

Bu çalışmada ayrıca AH ile ilgili olabilecek beyaz cevher değişiklikleri de değerlendirildi. AH bir gri cevherin hastalığı olarak görülmesine karşın, gri cevher hasarına sekonder olarak beyaz cevher dejenerasyonu da meydana gelmektedir (123). AH'de beyaz cevher dejenerasyon mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (124).

Difüzyon tensör görüntüleme AH ve HKB'de beyaz cevher serebral bağlantıları yapısal bütünlüğünü değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Tüm beyin DTG analizi olgular arsında beyaz cevher tanımlanmasında yüksek bir doğruluk sunmakta ve konvansiyonel ROI yöntemlerinin yerine tercih edilmektedir. Fraksiyonel anizotropi, dokudaki su difüzyon yöneliminin derecesi olarak tanımlanır ve beyaz cevher bütünlüğünün kaybını yansıtmaktadır. TBSS, beyaz cevher yolaklarının difüzyon ölçümlerinde voksel-karşılaştırmalı istatistiklerin değerlendirilmesi için tamamen otomatikleştirilmiş ve gözlemciden bağımsız bir yöntemdir (125).

Bu DTG çalışmasında AH, HKB ve sağlıklı kontroller beyaz cevher bütünlüğünü belirlemek amacıyla TBSS ile incelendi. DTG analizinde AH ile kontroller arasında tüm beyinde yaygın azalmış FA değerleri saptandı. Yapılan çalışmalarda da bulgularımızla uyumlu olarak AH hastalarında azalmış FA değerleri bildirilmiştir. Bu çalışmalarda frontal, temporal, parietal ve oksipital loblardaki çok sayıda beyaz cevher yolaklarında beyaz cevher anormallikleri olduğu bildirilmiştir (126-134).

Çalışmamızda HKB hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında ağırlıklı olarak sağ frontal beyaz cevherde, singulum ve korpus kallosum beyaz cevher yolaklarında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gözlemlendi.

Korpus kallosum ve singulum, AH ve amnestik HKB hastalarında beyaz cevher alanlarında en yaygın hasar gören alanlardır ve kısa süreli hafızada yer alan Papez halkasının önemli kısmını oluşturmaktadır (135). Frontal ve parietal loblar çalışma belleği ile ilişkilidir (136). Bu bölgelerdeki beyaz cevher lezyonları, hafıza bozukluğu semptomlarıyla yakından ilişkilidir. Ayrıca, parietal beyaz cevher geniş bölgelerle güçlü bir yapısal bağlantıya sahiptir ve dil ve semantik işleme, mekânsal dikkat, oryantasyon ve sözlü arabulucu gerçek geri çağırma önemli bir rol oynamaktadır (137).

TBSS yöntemiyle yapılan çalışmalarda HKB hastalarında beyaz cevher değişiklikleri ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar sunulmaktadır. Birkaç çalışmada HKB ile kontroller arasında fark bulunamamışken (87, 138-144), sadece birkaç çalışmada anlamlı FA azalması olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda tüm korpus kallozum (145), temporal (145, 146), frontal ve paryetal lobda (145-147) anlamlı azalmış FA değerleri bildirilmiştir. Bununla beraber, Wang ve ark. (2012) HKB'de sadece bilateral parahipokampal beyaz cevherde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (148). Diğer taraftan Shu ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, HKB ile kontroller karşılaştırıldığında sol hemisferde posterior singulat korteks, prekuneus ve inferior frontal korteks beyaz cevher yolaklarında anlamlı bulgular bildirmişlerdir (149).

Çalışmalardan elde edilen bulgular arasındaki tutarsızlıkların nedeni örneklem büyüklüğü, görüntüleme protokolü, amnestik HKB için tanı kriterlerinin farklı olması ya da olgu gruplarının heterojen olması (AH'ye dönüşenler / dönüşmeyenler, erken / geç, tek alan/ çoklu alan) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan bazı TBSS çalışmalarında amnestik HKB olguları alt gruplara ayrılarak beyaz cevher bütünlüğünü değerlendirilmiştir. Haller ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada amnestik HKB olguları etkilenen bilişsel alan sayılarına göre tek alan ya da çoklu alan amnestik HKB olguları olarak sınıflandırılmıştır ve çoklu alan ile tek alan amnestik HKB olguları arasında sağ dominant network alanlarında azalmış FA değerleri gösterilmiştir (150). Başka bir TBSS çalışmasında ise Haller ve ark. (2010) sabit ve progresif amnestik HKB olgularını karşılaştırmıştır. Progresif HKB olgularının sabit olanlar ile arasında anlamlı fark bildirilmezken, sağlıklılar ile daha çok sağ frontal ve temporal beyaz cevher yolaklarında ve korpus kallozumda düşük FA değerleri gösterilmiştir (151).

Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgular ile benzerlik göstermekle beraber, bizim çalışmamızda temporal beyaz cevherde herhangi bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda yer alan HKB olgularının takibi yapılamamış ve ne kadarının AH'ye dönüştüğü bilinmemektedir. Ayrıca çalışmada kullanılan DTG verileri 6 gradient ve 5 mm kesit kalınlığındadır. Bu nedenle 5 mm'den kısa miyelin liflerinin FA değerleri güvenilir bir şekilde değerlendirilememiş olabilir ve bu da bulgularımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda vMRG ve DTG analizi, AH ile HKB hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmada başarılı olmuştur. Bu çalışmadan elde edilen bulgular beyaz cevherde azalmış FA değerlerinin ve gri cevher atrofisinin hastalığın amnestik HKB'den AH'ye ilerlemesinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir. AH'de hastalığın seyrinde

volümetrik analizlerin ve DTG ölçümlerinin klinik değerlerini belirlemek için gelecekte boylamsal takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar:

- a) Radyoterapi verileri ile ölçülen intrakraniyal ve tümör volümleri arasında anlamlı fark bulunmazken, yöntemler arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular çalışmada kullanılan volümetri yazılımının volüm ölçümünün doğruluğunu göstermektedir.
- b) vMRG analizinde AH ile HKB arasında sol hipokampus ile singulat girus volümleri arasında fark bulundu.
- c) vMRG analizinde AH ile sağlıklılar arasında korpus kallozum dışında tüm yapılarda volümleri arasında fark bulundu.
- d) vMRG analizinde HKB ile sağlıklılar arasında sol hipokampus, tüm beyin, temporal ve frontal lob volümleri arasında fark bulundu.
- e) TBSS analizinde AH ile HKB arasında fark bulunmamıştır.
- f) TBSS analizinde HKB grubunun kontrol grubuna göre korpus kallosum, singulum ve sağ frontal beyaz cevher yolaklarında azalmış FA değerleri gözlemlendi.
- g) TBSS analizinde AH ile sağlıklılar arasında tüm beyinde yaygın azalmış FA değerleri gözlemlendi.
- h) Çalışmamızın bulguları, volümetrik atrofi ve FA azalmasının, amnestik HKB'den AH'ye ilerlemenin değerlendirilmesi için yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen veriler vMRG ve DTG çalışmalarına ek kanıtlar sağlamaktadır.

Gelecek çalışmalar için yapılabilecek öneriler:

- a) DTG ölçümlerinin ve volümetrik analizlerin AH ilerlemesindeki klinik değerlerini belirlemek için gelecekte boylamsal çalışmalar gereklidir.
- b) Arşivden alınan görüntülerde artefakt ya da farklı protokol olması örneklem sayısının az olmasına neden olmuştur. Bulguların güvenilirliği için daha fazla katılımcının yer aldığı çalışmaya ihtiyaç vardır.
- c) Bu çalışma kesitsel bir çalışma olduğu için zaman içerisindeki değişimi gözlenmesine olanak vermemektedir. Bu nedenle HKB'den AH'ye progresyonun zaman içerisindeki değişimlerin gözlenebileceği boylamsal bir çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

- d) Çalışmada kullanılan DTG taramaları 6 gradient ve 5 mm kesit kalınlığındadır. Bu nedenle 5 mm'den kısa miyelin liflerinin FA değerleri güvenilir bir şekilde değerlendirilememiş olabilir ve bu da bulgularımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle daha ince kesitlerle elde edilecek DTG taramalarından yapılacak analizlerle elde edilen veriler güçlendirilebilir.



7. **KAYNAKLAR**

1. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1985;42:1097–105.
2. Dickson D. Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. Neuropath, 2003.
3. Katzman R, Christen Y, editors. Epidemiology of Alzheimer's disease: from gene to prevention Berlin (Germany):Springer-Verlag 1999; 1 – 17.
4. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol, 2010;6:67-77.
5. Dade LA, Gao FQ, Kovacevic N, Roy P ve ark. Semiautomatic brain region extraction: a method of parcellating brain regions from structural magnetic resonance images. NeuroImage 2004;22:1492– 1502.
6. Iordanova B, Rosenbaum D, Norman D, Weiner M ve ark. MR Imaging Anatomy in Neurodegeneration: A Robust Volumetric Parcellation Method of the Frontal Lobe Gyri with Quantitative Validation in Patients with Dementia. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27:1747–54.
7. Moonis G, Liu J, Udupa JK, Hackney DB. Estimation of Tumor Volume with Fuzzy-Connectedness Segmentation of MR Images. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:356– 363.
8. Joe BN, Fukui MB, Meltzer CC, Huang Q ve ark. Brain Tumor Volume Measurement: Comparision of Manual and Semiautomated Methods. Radiology 1999;212:811-816.
9. Salman YM. Modified technique for volumetric brain tumor measurements. J. Biomedical Science and Engineering 2009;2,16-19.
10. Tan X, Fang P, An J, Lin H ve ark. Micro-structural white matter abnormalities in type 2 diabetic patients: a DTI study using TBSS analysis. Neuroradiology (2016) 58:1209– 1216.
11. Larie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative reviewof volumetric magnetic resonance imaging studies. J Psychol 1998;172:110–20.
12. Taylor P. Invited review: computer aids for decision-making in diagnostic radiology—a literature review. Br J Radiol 1995;68:945–57.
13. Zijdenbos AP, Dawant BM. Brain segmentation and white matter lesion detection in MR images. Crit Rev Biomed Eng 1994;22:401–65.

14. Worth AJ, Makris N, Caviness VS, Kennedy DN. Neuroanatomical segmentation in MRI: technological objectives. *Int J Pattern Recognit Artif Intell* 1997;11:1161–87.
15. Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A. Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 1997;42:1–15.
16. Grimson WEL, Ettinger GJ, Kapur T, Leventon ME ve ark. Utilizing segmented MRI data in image-guided surgery. *Int J Pattern Recognit Artif Intell* 1997;11:1367–97.
17. Counsell SJ, Boardman JP. Differential brain growth in the infant born preterm: Current knowledge and future developments from brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:403–410.
18. Nishida M, Makris N, Kennedy DN, Vangel M ve ark. Detailed semiautomated MRI based morphometry of the neonatal brain: Preliminary results. *Neuroimage* 2006;32:1041–1049.
19. Fotenos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC ve ark. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology* 2005;64:1032–1039.
20. Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A ve ark. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer’s disease: A serial MRI study. *Lancet Neurol* 2006;5:828–834.
21. Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JG ve ark. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005;128(Part 6):1259–1266.
22. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT ve ark. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2006;8:1175–1180.
23. Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Sarpal D, Koch P ve ark. Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *J Clin Invest* 2005;115:1888–1895.
24. Ciumas C, Savic I. Structural changes in patients with primary generalized tonic and clonic seizures. *Neurology* 2006;67:683–686.
25. Henriksson KM, Wickstrom K, Maltesson N, Ericsson A ve ark. A pilot study of facial, cranial and brain MRI morphometry in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;147(Part 2):187–195.

26. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxelbased morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233–2245.
27. Marcelis M, Suckling J, Hofman P, Woodruff P ve ark. Evidence that brain tissue volumes are associated with HVA reactivity to metabolic stress in schizophrenia, *Schizophr Res* 2006;86:45–53.
28. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO ve ark. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:2181–2189.
29. Fjell AM, Walhovd KB, Reinvang I, Lundervold A ve ark. Age does not increase rate of forgetting over weeks: Neuroanatomical volumes and visual memory across the adult life-span. *J Int Neuropsych Soc* 2005;11:2–15.
30. Frangou S, Chitins X, Williams SC. Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *Neuroimage* 2004;3:800–805.
31. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A ve ark. Cortical volume and speed-of-processing are complementary in prediction of performance intelligence. *Neuropsychologia* 2005;43:704–713.
32. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR ve ark. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6269–6274.
33. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA ve ark. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8:828–834.
34. Saeed N. Magnetic resonance image segmentation using pattern recognition, and applied to image registration and quantitation. *NMR Biomed* 1998;11:157–167.
35. Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. *Ann Rev Biomed Eng* 2000;2:315–337.
36. Duncan JS, Papademetris X, Yang J, Jackowski M ve ark. Geometric strategies for neuroanatomic analysis from MRI. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):34–45.
37. Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA ve ark. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006;63:1434–1439.

38. Szabo CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH ve ark. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2155–2160.
39. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal* 1994;66, 259–267.
40. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine* 1995;7(8):333–344.
41. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review. *NMR in Biomedicine* 2002;15:456–467.
42. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance Series B* 1996;111:209–219.
43. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998;39:928–934.
44. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;36:893–906.
45. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637–648.
46. Le Bihan D, editors. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. Raven Press, New York, 1995.
47. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J ve ark. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central-nervoussystem. *Radiology* 1990;176: 439–445.
48. Moseley ME, Hucharczyk J, Asgari HS, Norman D. Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;19:321–326.
49. Sakuma H, Nomura Y, Takeda K, Tagami T. Adult and neonatal human brain: diffusional anisotropy and myelination with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1991;180:229–233.
50. Papadakis NG, Xing D, Houston GC, Smith JM. A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance Imaging* 1999;17:881–892.

51. Ulug AM, van Zijl PC. Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999;9:804–813.
52. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A ve ark. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis* 2002;6:93–108.
53. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999;42:526–540.
54. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097–105.
55. Hyman BT, Flory JE, Arnold SE, Van Hoesen GW ve ark. Quantitative assessment of ALZ-50 immunoreactivity in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:231–5.
56. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H ve ark. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143–53.
57. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC ve ark. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1–42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555–1562.
58. Chan W, Fornwald J, Brawner M, Wetzel R. Native complex formation between apolipoprotein E isoforms and the Alzheimer's disease peptide A beta. *Biochemistry* 1996; 35(22):7123–7130.
59. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM ve ark. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform- specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(17):8098–8102.
60. Wisniewski T, Golabek A, Matsubara E, Ghiso J ve ark. Apolipoprotein E: binding to soluble Alzheimer's beta-amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192(2):359–365.
61. Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, Mahley RW ve ark. Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils: isoform apoE4 associates more efficiently than apoE3. *J Clin Invest* 1994;94(2):860–869.

62. Yang DS, Smith JD, Zhou Z, Gandy SE ve ark. Characterization of the binding of amyloid-beta peptide to cell cultured native apolipoprotein E2, E3, and E4 isoforms and to isoforms from human plasma. *J Neurochem* 1997;68(2):721–725.
63. Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Rubin EH ve ark. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer’s disease. *Neurology* 1996;46(3):707–719.
64. Cataldo AM, Peterhoff CM, Troncoso JC, Gomez-Isla T ve ark. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer’s disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations. *Am J Pathol* 2000;157(1):277–286.
65. Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP, Marin D ve ark. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55(9):1185–1191.
66. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114(512):797–811.
67. Caramelli P, Robitaille Y, Laroche-Cholette A, Nitrini R ve ark. Structural correlates of cognitive deficits in a selected group of patients with Alzheimer’s disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11(4):184–190.
68. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL ve ark. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000;283(12):1571–1577.
69. Bussiere T, Friend PD, Sadeghi N, Wicinski B ve ark. Stereologic assessment of the total cortical volume occupied by amyloid deposits and its relationship with cognitive status in aging and Alzheimer’s disease. *Neuroscience* 2002;112(1):75–91.
70. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR ve ark. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer’s disease. *Cereb Cortex* 1991;1(1):103–116.
71. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer’s disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225(4667):1168–1170.
72. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer’s disease: an anatomic study. *Neurology* 1990;40(11):1721–1730.

73. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82(4):239–259.
74. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer- related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993;33(6):403–408.
75. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC ve ark. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer’s disease. *J Neurosci* 1996;16(14):4491–4500.
76. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet* 1994;344(8925):769–772.
77. Turner RS. Biomarkers of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: are we there yet? *Exp Neurol* 2003;183(1):7–10.
78. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association 2013.
79. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med* 2014 Aug;30(3):421-42.
80. Janke AL, de Zubicaray GI, Rose SE, Griffin M ve ark. 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer’s dementia. *Magn Reson Med* 2001;46:661–666.
81. Thompson PM, Mega RS, Woods RP, Zoumalan CI ve ark. Cortical change in Alzheimer’s disease detected with a disease-specific populationbased brain atlas. *Cereb Cortex* 2001;11:1–16.
82. DeCarli C. Part IV. Neuroimaging in dementing disorders. *Dis Mon* 2000;46:706–724.
83. O'Brien JT, Paling S, Barber R, Williams ED ve ark. Progressive brain atrophy on serialMRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 2001;56:1386–8.
84. Studholme C, Cardenas V, Schuff N, Rosen H ve ark. Detecting spatially consistent structural differences in Alzheimer’s and frontotemporal dementia using deformation morphometry. *Proceedings of the Third International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)*. Berlin: Springer 2001.
85. Lehtovirta M, Laakso MP, Frisoni GB, Soininen H. How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer’s disease? A review of neuroimaging studies. *Neurobiol Aging* 2000;21:293–300.

86. Reiman EM, Caselli RJ, Chen K, Alexander GE ve ark. Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon 4 heterozygotes: a foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3334–3339.
87. Douaud G, Menke RA, Gass A, Monsch AU ve ark. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013;33:2147–2155.
88. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ ve ark. Mild cognitive impairment - Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 Mar;56(3):303-8.
89. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW 2006. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001 Mar;58(3):397-405.
90. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Edman A ve ark. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2010;81(5):541–6.
91. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM ve ark. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010 Jan;9(1):119-28.
92. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011 Apr 6;3(77):77sr1.
93. Rose'n C, Hansson O, Blennow K, Zetterberg H. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts. *Mol Neurodegener* 2013 Jun 21;8:20.
94. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ ve ark. Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012 Dec;11(12):1057-65.
95. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ ve ark. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012 Aug;11(8):669-78.
96. Defrancesco M, Egger K, Marksteiner J, Esterhammer R ve ark. Changes in White Matter Integrity before Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2014 Aug 25;9(8):e106062.
97. Wust P, Gellermann J, Beier J, Wegner S ve ark. Evaluation of segmentation algorithms for generation of patient models in radiofrequency hyperthermia. *Phys. Med. Biol.* 1998;43:3295–307.

98. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE ve ark. Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2766–88.
99. Ridha BH, Anderson VM, Barnes J, Boyes RG ve ark. Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression. *J Neurol* 2008;255:567–74.
100. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D ve ark. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:967–72.
101. Jack Jr CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC ve ark. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–403.
102. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a metaanalysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:404–10.
103. Colliot O, Chetelat G, Chupin M, Desgranges B ve ark. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248(1):194–201.
104. Martin SB, Smith CD, Collins HR, Schmitt FA ve ark. Evidence that volume of anterior medial temporal lobe is reduced in seniors destined for mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2010;31: 1099–1106.
105. Lazarczyk MJ, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P Preclinical Alzheimer disease: Identification of cases at risk among cognitively intact older individuals. *BMC Med* 2012;10:127.
106. Maruszak A, Thuret S. Why looking at the whole hippocampus is not enough—a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer's disease diagnosis. *Front Cell Neurosci* 2014;8:95.
107. Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA ve ark. Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1268–1273.
108. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD ve ark. Episodic memory loss is related to hippocampalmediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132(5): 1310–1323.

109. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM ve ark. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 2010;67:122–131.
110. Thompson PM, Moussai J, Zohoori S, Goldkorn A ve ark. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1998;8: 492-509.
111. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS ve ark. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61(3): 378-84.
112. Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A. Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *Neuroimage* 2012;62:229–238.
113. Burgmans S, van Boxtel MP, Smeets F, Vuurman EF ve ark. Prefrontal cortex atrophy predicts dementia over a six-year period. *Neurobiol Aging* 2009;30:1413–1419.
114. Dickerson BC, Wolk DA MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology* 2012;78:84–90.
115. Becker JA, Hedden T, Carmasin J, Maye J ve ark. Amyloid-b associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol* 2011;69:1032–1042.
116. Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD ve ark. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:512-520.
117. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F ve ark. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:720–30.
118. Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox NC ve ark. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cereb Cortex* 2006;16:1701–8.
119. Fox NC, Cousens S, Scahill R, Harvey RJ ve ark. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol* 2000;57:339–44.
120. Fox NC, Scahill RI, CrumWR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52:1687–9.
121. Schott JM, Crutch SJ, Frost C, Warrington EK ve ark. Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1732–7.

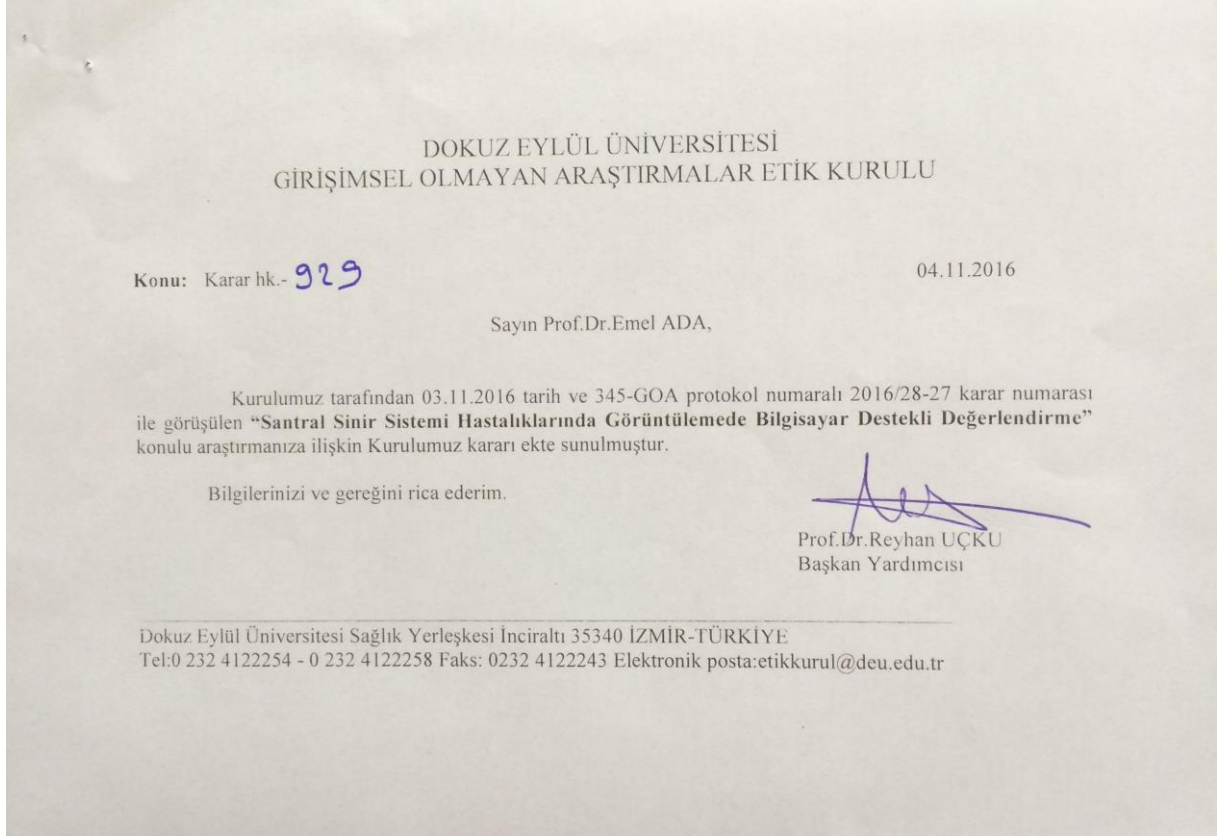
122. Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, Fox NC ve ark. Whole-brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinic patients. *Radiology* 2008;248:590–8.
123. Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA, Kuo Y-M ve ark. Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 2002 Sep 17;41(37):11080-90.
124. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986;19:253–262.
125. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D ve ark. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006 Jul 15;31(4):1487-505.
126. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M ve ark. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002;72 (6), 742–746.
127. Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JD ve ark. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol. Aging* 2006;27 (5), 663–672.
128. Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, Raoux N ve ark. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006;146 (3), 243–249.
129. Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, Wierenga CE ve ark. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage* 2009;45 (1), 10–16.
130. Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, Kudo M ve ark. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci. Lett* 2002;332 (1), 45–48.
131. Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H ve ark. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the “tract of interest” by diffusion tensor tractography. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2006;27 (5), 1040–1045.
132. Teipel SJ, Stahl R, Dietrich O, Schoenberg SO ve ark. Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007;34 (3), 985–995.
133. Xie S, Xiao JX, Gong GL, Zang YF ve ark. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66 (12), 1845–1849.

134. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, Bayne W ve ark. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68 (1), 13–19.
135. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psych* 1937;38:725-743.
136. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci* 2004;7:75-79.
137. Uddin LQ, Supekar K, Amin H, Rykhlevskaia E ve ark. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: Evidence from functional and structural connectivity. *Cereb Cortex* 2010;20:2636-2646.
138. Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, Sanz-Arigita ve ark. White Matter Tract Integrity in Aging and Alzheimer's Disease. *Hum Brain Mapp* 2009 Apr;30(4):1051-9.
139. Lim HK, Kim SJ, Choi CG, Lee JH ve ark. Evaluation of White Matter Abnormality in Mild Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Using Diffusion Tensor Imaging: A Comparison of Tract-Based Spatial Statistics with Voxel-Based Morphometry. *JKSMRM* 2012;16(2): 115-123.
140. Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llloch R ve ark.. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging* 2012 Jan;33(1):61-74.
141. Rowley J, Fonov V, Wu O, Eskildsen SF ve ark. White matter abnormalities and structural hippocampal disconnections in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013 Sep 27;8(9):e74776.
142. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW ve ark. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin* 2013 Jul;27;3:180-95.
143. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M ve ark. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011 Sep;32(9):1558-71.
144. O'Dwyer L, Lamberton F, Bokde AL, Ewers M ve ark. Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011;6(6):e21745.

145. Liu J, Yin C, Xia S, Jia L ve ark. White matter changes in patients with amnesic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2013;8(3):e59440.
146. Zhuang L, Wen W, Zhu W, Trollor J ve ark. White matter integrity in mild cognitive impairment: a tract-based spatial statistics study. *Neuroimage* 2010 Oct 15;53(1):16-25.
147. Wai YY, Hsu WC, Fung HC, Lee JD ve ark. Tract-based spatial statistics: application to mild cognitive impairment. *Biomed Res Int* 2014;2014:713079.
148. Wang Y, West JD, Flashman LA, Wishart HA ve ark. Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochim Biophys Acta* 2012 Mar;1822(3):423-30.
149. Shu N, Wang Z, Qi Z, Li K ve ark. Multiple diffusion indices reveals white matter degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a tract-based spatial statistics study. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:275-85.
150. Haller S, Missonnier P, Herrmann FR, Rodriguez C ve ark. Individual classification of mild cognitive impairment subtypes by support vector machine analysis of white matter DTI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Feb;34(2):283-91.
151. Haller S, Nguyen D, Rodriguez C, Emch J ve ark. Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *J Alzheimers Dis* 2010;22(1):315-27.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı



DÖKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	345-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Bilgisayar Destekli Değerlendirme: Lesion Annotation Volum Ölçümü ve Tümörün Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması, Alzheimer ile Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ve Kontrol Grubu Arasındaki Yapısal Farklılıkların Volümetri ve Traktografi ile Değerlendirilmesi, Volümetrik MRG ile Alzheimer Hastalığının Radyolojik Olarak Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Emel ADA Dr.Berin ÇAVUŞOĞLU Radyoloji A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	Araştırmacı Dilekçesi	26.10.2016		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/28-27	Tarih: 03.11.2016
	Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu Dr.Berin ÇAVUŞOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Bilgisayar Destekli Değerlendirme: Lesion Annotation Volum Ölçümü ve Tümörün Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması, Alzheimer ile Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ve Kontrol Grubu Arasındaki Yapısal Farklılıkların Volümetri ve Traktografi ile Değerlendirilmesi, Volümetrik MRG ile Alzheimer Hastalığının Radyolojik Olarak Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması " isimli klinik araştırmaya ait 26.10.2016 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Çalışma adının "Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Görüntülemeye Bilgisayar Destekli Değerlendirme" olarak değiştirilmesi. -Çalışma süresinin Şubat 2017 tarihine kadar uzatılması. ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/33-06	Tarih: 13.10.2011			
	Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu Dr.Berin ÇAVUŞOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Bilgisayar Destekli Değerlendirme: Lesion Annotation Volum Ölçümü ve Tümörün Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması, Alzheimer ile Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ve Kontrol Grubu Arasındaki Yapısal Farklılıkların Volümetri ve Traktografi ile Değerlendirilmesi, Volümetrik MRG ile Alzheimer Hastalığının Radyolojik Olarak Ayırt Edilebilirliğinin Araştırılması " isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılanadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılanadı
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılanadı
Doç.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Ph.D.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılanadı
Ihsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐ H ☒	

EK-2 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ
Araştırma Görevlisi
BERRİN ÇAVUŞOĞLU

TC Kimlik No / Pasaport No:	56194320066
Doğum Yılı:	1984
Yazışma Adresi :	Murathan Mah. 1208 Sok. No:20 EVKA1 BUCA/İZMİR 35160 İzmir/Türkiye
Telefon :	
e-posta :	berncavusoglu@yahoo.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	MEDİKAL FİZİK	Yüksek Lisans	2010
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	Fizik	Lisans	2007

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	Sağlık Bilimleri	Araştırma Görevlisi	2009-

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Diğer, Sağlık Bilimleri

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, EEG Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylamsal Olarak İncelenmesi	TUBİTAK	136445	15.03.2013-15.03.2016	Bursiyer	Ulusal

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			28
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
Araştırma Bildiri Birincilik Ödülü	Türkiye Psikiyatri Derneği	2014
En İyi Poster Bildiri İkincilik Ödülü	Türk Radyoloji Derneği	2015
En İyi Poster Bildiri Birincilik Ödülü	Türkiye Alzheimer Derneği	2016

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Yener, Gorsev G.; Emek-Savas, Derya Durusu; Lizio, Roberta; Cavusoglu, Berrin; Carducci, Filippo; Ada, Emel; Guntekin, Bahar; Babiloni, Claudio C.; Basar, Erol, Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls, 2016, INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY
Saricicek, A.; Zorlu, N.; Yalin, N.; Hidiroglu, C.; Cavusoglu, B.; Ceylan, D.; Ada, E.; Tunca, Z.;

Ozerdem, A., Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder, 2016, PSYCHOLOGICAL MEDICINE

Saricicek, Aybala; Yalin, Nefize; Hidiroglu, Ceren; Cavusoglu, Berrin; Tas, Cumhuri; Ceylan, Deniz; Zorlu, Nabi; Ada, Emel; Tunca, Zeliha; Ozerdem, Aysegul, Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives, 2015, JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Çavuşoğlu B, Durak H. The Effect Of Patient Age On Standardized, Uptake Value-Hounsfield Unit Values Of Male Genitourinary Structures In F-18 FDG PET/CT. MIRT 2011;20:104-107.

Yurt A, Çavuşoğlu B, Günay T. Evaluation of Awareness on Radiation Protection and Knowledge About Radiological Examinations in Healthcare Professionals Who Use Ionized Radiation at Work. Mol Imaging Radionucl Ther 2014;23(2):48-53.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

SUCU S, Çavuşoğlu B, PİR S, Uysal B, Doğanay S, Çapa Kaya G. I-131 Hasta Tedavi Sonrası Odaların Monitörizasyonu. xii. medikal fizik kongresi, Ankara, Ekim 2009.

Pir S, Çavuşoğlu B, Sucu S, Irmak S, Uysal B, Durak H. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Yapılan Halk Dozu Ölçümleri. xii. medikal fizik kongresi, Ankara, Ekim 2009

Çavuşoğlu B, Durak H. PET/BT'de Hasta Yaşı ile Genitoüriner Yapılardaki SUV ve HU Değerleri Arasındaki İlişki. 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 9. International Nuclear Oncology Congress., Antalya, Nisan 2010

Pir S, Çavuşoğlu B, Sucu S, Irmak S, Uysal B, Durak H. Public Dose Measurements Made in Dokuz Eylul University Hospital. The 4th International Student Conference on Advanced Science and Technology, Bornova, Mayıs 2010

Çavuşoğlu B, Durak H. Relation between patient age and SUV-HU values in genitourinary structures in F18-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37/459/2010", 23rd annual EANM congress, vienna, 2010, Avusturya, Ekim 2010

Aktaş G, Çavuşoğlu B, Kurt P, Yener G, Ada E. AH ve HKB olgularında vMRG ve DTG bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması. 32. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, Ekim 2011

Çavuşoğlu B, Yurt A, Günay T. Sağlık Çalışanlarının Radyolojik İncelemeler ve Radyasyondan Korunmadaki Farkındalığının Değerlendirilmesi. XIII. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Çeşme, Kasım 2011

Çavuşoğlu B, Durak H. PET/BT de hasta yaşı ile genitoüriner yapılardaki SUV ve HU değerleri arasındaki ilişki. XIII Medikal Fizik Kongresi, Çeşme, Kasım 2011

Çavuşoğlu B, Sucu S, Irmak S, Durak H, Akgüngör K. Beta yayan kaynakların ışınımının manyetik alan altında Monte Carlo ile simülasyonu. XIII Medikal Fizik Kongresi, Çeşme, Kasım 2011

Aktaş G, Ada E, Çavuşoğlu B, Kurt P, Yener G. Alzheimer Hastalığı Ve Hafif Kognitif Bozukluk Olgularında Korteks Volümünün, Tüm Beyin Volümünün Ve Subkortikal Beyaz Cevherin Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının, Kontrol Grubu İle Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi.

XIII. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Çeşme, Kasım 2011
Sucu S, Çavuşoğlu B , Irmak S, Durak H, Akgüngör K. Beta yayan kaynakların ışınlımının manyetik alan altında deneysel koşullarda incelenmesi. 13. Medikal Fizik Kongresi, Çeşme, Kasım 2011
Aktaş G, Çavuşoğlu B , Ada E, Kurt P, Tetik F, Yener G. Cortical And Whole Brain Volume Assesment And Diffusion Tensor Imaging Findings In Alzheimer's Disease And Mild Cognitive Impairment. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology 2012, Portekiz, Ekim 2012
Yener G, Kurt P, Çavuşoğlu B , Emek Savaş DD, Aktaş G, Ada E, Guntekin B, Basar E. The Auditory Event-Related Oscillations are Diminished, and Correlate With Hippocampal Volumes in Mild Cognitive Impairments. Annals of Neurology, 72/16/S126/2012",2012 Annual Meeting Of The Amarican Neurological Association İn Partnership With Association Of British Neurologists, Amerika Birleşik Devletleri, Ekim 2012
Saricicek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B , Ada E, Tunca Z, Özerdem A. Structural Brain Changes in Patients with Bipolar Disorder and Their Unaffected First Degree Relatives. Biol Psychiatry, 96, Society of Biological Psychiatry 69th Annual Scientific Meeting, Amerika Birleşik Devletleri, Mayıs 2014
Kurt P, Emek Savaş DD, Batum K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Ada E, Çavuşoğlu B , Yener G. Hafif kognitif bozuklukta işitsel olaya ilişkin osilasyonlar ve volümetrik manyetik rezonans görüntüleme ile korelasyonu. İstanbul AREL Üniversitesi Elektrik-Elektronik, Bilgisayar, Biyomedikal Mühendislikleri Bilimsel Toplantısı, İstanbul, Mayıs 2014
Yener G, Gökçe G, Tanburoğlu A, Çavuşoğlu B , Demir N, Emek Savaş DD, Ada E. Magnetic resonance imaging volumetric analyses in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia subjects. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 10/4/P536-P537. Magnetic resonance imaging volumetric analyses in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia subjects, Danimarka, Temmuz 2014
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Volumetric analysis of atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. International Journal of Psychophysiology, 94/2",XXth Symposium Neuroradiologicum, İstanbul, Eylül 2014
Yalın N, Sarıçicek A, Zugman A, Hıdıroğlu C, Ada E, Çavuşoğlu B , Ceylan Tufan Özalp D, Tunca Z, Kempton M, Özerdem A. Bipolar Bozuklukta Endofenotip Olarak Beyin Korteks Kalınlığının Yeri: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Birinci Derece Akrabalarında Verteks Tabanlı Analiz. Türk Psikiyatri Dergisi, 25/6/2014",50. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya, Kasım 2014
Zorlu N, Sarıçicek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B , Ada E, Tunca Z, Özerdem A. Bipolar 1 bozukluk hastalarının kardeşlerinde bozulmuş beyaz cevher bütünlüğü. 50. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya, Kasım 2014
Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Güntekin B, Ada E, Başar E, Yener G. Boylamsal Bir Çalışma: "İlerleyici Hafif Kognitif Bozukluk"ta Başlangıç Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları "Stabil Hafif Kognitif Bozukluk"takine Göre Düşüktür. 5. Ulusal Alzheimer Kongresi, Dalaman, Nisan 2015
Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Güntekin B, Ada E, Başar E, Yener G. Olaya ilişkin delta osilasyonları hafif kognitif bozukluk'un ilerleyişine duyarlıdır. ,13. Ulusal Sinirbilim Kongre,

Konya, Nisan 2015
Sarıççek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B , Taş C, Ceylan D, Ada E, Tunca Z, Özerdem A. Enlarged inferior frontal gyrus volume might be a structural endophenotype for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study. European Neuropsychopharmacology, 25/2/422-3/2015",28th ECNP Congress, Hollanda, Ağustos 2015
Sarıççek A, Zorlu N, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B , Ceylan D, Ada E, Tunca Z, Özerdem A. Abnormal white matter integrity in bipolar patients and their siblings: a diffusion tensor imaging study. European Neuropsychopharmacology, 25/2/423/2015",28th ECNP Congress, Hollanda, Ağustos 2015
Yalın N, Sarıççek A, Zugman A, Hıdıroğlu C, Ada E, Çavuşoğlu B , Er A, Işık G, Ceylan D, Tunca Z, Kempton MJ. Role of cortical thickness as an endophenotype for bipolar disorder: a vertex-wise analysis in bipolar disorder patients and first degree relatives. European Neuropsychopharmacology, 25/2/428-9/2015",28th ECNP Congress, Hollanda, Ağustos 2015
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Evaluation Of White Matter Abnormality In Mild Cognitive Impairment Using Diffusion Tensor Imaging: A Comparison Of Tract-Based Spatial Statistics. Neuroradiology, 57/149/2015", ESNR 2015, İtalya, Eylül 2015
Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Güntekin B, Ada E, Başar E, Yener G. Progressive MCI proved with vMRI shows lower delta ERO than stable MCI at baseline: A longitudinal study. The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, Çek Cumhuriyeti, Eylül 2015
Yener G, Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Güntekin B, Ada E, Başar E. A New Biomarker Proposal For The Conversion From Mild Cognitive Impairment To Alzheimer's Disease: An Event-Related Oscillations Study", "Psychophysiology, 52/75/2015", The Society for Psychophysiological Research, Amerika Birleşik Devletleri, Eylül 2015
Kemik K, Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Evaluation of gray matter atrophy in mild cognitive impairment: a voxel-based morphometric analysis. MAGMA, 28/266/2015", ESMRMB 2015, İskoçya, Ekim 2015
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Saptanan Beyaz Cevher Anormalliklerinin TBSS ile Değerlendirilmesi. 36. Ulusal Radyoloji Kongresi, Serik, Ekim 2015
Kemik K, Çavuşoğlu B , Emek Savaş DD, Yener G, Ada E. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Gri Cevher Atrofisi Analizi: Voksel tabanlı morfometrik analiz. 36. Ulusal Radyoloji Kongresi, Serik, Ekim 2015
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Özmüş G, Yerlikaya D, Gökçeoğlu A, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Yener G. Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Hastalarında Subkortikal Gri Cevher Hacim Analizi. 36. Ulusal Radyoloji Kongresi, Serik, Ekim 2015
Gökçe G, Tanburoğlu A, Çavuşoğlu B , Demir N, Bulut O, Emek Savaş DD, Yener G, Ada E. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı Ve Frontotemporal Demansta Volumetrik Maniyetik Rezonans Görüntüleme İle Nöropsikolojik Testlerin İlişkisi. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Kasım 2015
Kemik K, Ada E, Çavuşoğlu B , Öztura İ, Baklan B. Temporal Lob Epilepsi Hastalarında Dominant Hemisfer Fonksiyonel Bağlantılarının Araştırılması. Türk Nöroradyoloji Derneği, İstanbul, Şubat 2016

Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Subkortikal Gri Cevher Yapılarının Hacim Analizi. Türk Nöroradyoloji Derneği, İstanbul, Şubat 2016
Kemik K, Ada E, Çavuşoğlu B , Öztura İ, Baklan B. Dominant Hemisphere Functional Connectivity Differences in Temporal Lobe Epilepsy Patients. Insights into Imaging, 7/2016", ECR 2016, Avusturya, Mart 2016
Çavuşoğlu B , Ada E, Özmüş G, Emek Savaş DD, Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yener G. Parkinson Hastalığı'nda Subkortikal Gri Cevher Yapılarında Atrofi Değerlendirmesi. 6. Ulusal Alzheimer Kongresi, Antalya, Mart 2016
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Beyaz Cevher Bütünlüğünün Değerlendirilmesi. 6. Ulusal Alzheimer Kongresi, Antalya, Mart 2016
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Subkortikal Gri Cevher Yapılarının Boylamsal Olarak Değerlendirilmesi. Anatomy, 10/1/69/2016", 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Ankara, Mayıs 2016
Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Hünerli D, Yerlikaya D, Gökçeoğlu A, Fide E, Ada E, Yener G. P300 responses are associated with subcortical gray matter volume in amnesic mild cognitive impairment and normal aging. International Journal of Psychophysiology, 108/100, 18th World Congress of Psychophysiology, Küba, Ağustos 2016
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Volumetric Change of Subcortical Gray Matter Structures in Mild Cognitive Impairment: A Longitudinal MRI Study. Neuroradiology, 58(1)/45/2016", ESNR 2016, Sırbistan, Eylül 2016
Emek Savaş DD, Çavuşoğlu B , Hünerli D, Fide E, Ada E, Yener G. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk Ve Sağlıklı Yaşlanmada Subkortikal Gri Cevher Yapılarının Hacimleri İle P300 Yanıtları Arasındaki İlişki. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Kasım 2016
Çavuşoğlu B , Ada E, Emek Savaş DD, Yener G. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Gri Cevher Atrofisi Analizi: Boylamsal Bir Çalışma. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Kasım 2016

EK-3 Tez Çalışmasından Çıkan Yayımlar

Çavuşoğlu B, Emek Savaş DD, Kemik K, Yener G, Ada E. Gray matter and white matter changes in mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics study. Makale, hazırlıkta.

Aktaş G, Çavuşoğlu B, Emek Savaş DD, Yener G, Ada E. Volumetric analysis of atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Makale, hazırlıkta.

Çavuşoğlu B, Ada E, Emek Savaş DD, Yener G, "Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Beyaz Cevher Bütünlüğünün Değerlendirilmesi", Poster sunumu, 6. Ulusal Alzheimer Kongresi, Antalya, Mart 2016 [Poster Bildiri Birincilik Ödülü].

Çavuşoğlu B, Ada E, Emek Savaş DD, Yener G, "Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Saptanan Beyaz Cevher Anormalliklerinin TBSS ile Değerlendirilmesi", Poster sunumu, 36. Ulusal Radyoloji Kongresi, Serik, Ekim 2015 [Poster Bildiri İkincilik Ödülü].

Çavuşoğlu B, Ada E, Emek Savaş DD, Yener G, "Evaluation Of White Matter Abnormality in Mild Cognitive Impairment Using Diffusion Tensor Imaging: A Comparison Of Tract-Based Spatial Statistics", Poster sunumu, ESNR 2015, İtalya, Eylül 2015.

Çavuşoğlu B, Ada E, Emek Savaş DD, Yener G, "Volumetric analysis of atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment", Poster sunumu, "International Journal of Psychophysiology, 94/2", XXth Symposium Neuroradiologicum, İstanbul, Eylül 2014.

Kurt P, Emek Savaş DD, Batur K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Ada E, Çavuşoğlu B, Yener G, "Hafif kognitif bozuklukta işitsel olaya ilişkin osilasyonlar ve volümetrik manyetik rezonans görüntüleme ile korelasyonu", Poster sunumu, İstanbul AREL Üniversitesi Elektrik-Elektronik, Bilgisayar, Biyomedikal Mühendislikleri Bilimsel Toplantısı, İstanbul, Mayıs 2014.

Yener G, Kurt P, Çavuşoğlu B, Emek Savaş DD, Aktaş G, Ada E, Güntekin B, Basar E, "The Auditory Event-Related Oscillations are Diminished, and Correlate With Hippocampal Volumes in Mild Cognitive Impairments", Poster sunumu, Annual Meeting Of The American

Neurological Association İn Partnership With Association Of British Neurologists, Amerika
Birleşik Devletleri, Ekim 2012.

