

Nörogörüntüleme ve Demans Neuroimaging and Dementia

Başar BİLGİÇ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İnsanoğlunun kendisini ve organlarını tanımasındaki en önemli kilometre taşlarından birisi, kendi geliştirdiği teknolojiyi kullanarak göremediği organlarını incelemeye başlamasıdır. X ışınlarının keşfi ile *in vivo* beyin görüntülemesi mümkün hale gelmiştir ve her geçen gün yeni teknolojiler ve süregiden büyük çaplı görüntüleme projeleri (İnsan beyni projesi, İnsan konnektom projesi, Çin beyin projesi gibi) ile beyin hakkında çok daha detaylı ve kapsayıcı bilgiler edinilmektedir. Nörogörüntüleme konusunda bilim insanlarının dayanışmasını gösteren ve geleceğin dünyasına ait fikir veren bir durum da kullanılan teknolojilerde açık kod uygulamalarının tercih edilmesi ve çok merkezli üretilen verilerin erişime açık tutulmasıdır. Geçtiğimiz son yirmi yıl göstermiştir ki üretilen teknoloji ve verilerin serbestçe paylaşılabilmesi daha fazla bilgi birikimi ile sonuçlanmaktadır.

Mevcut nörogörüntüleme yöntemlerinin en büyük katkılarından birisi de demans tanısı ve demans sürecinin anlaşılması alanında olmuştur. Nörogörüntüleme, en sık izlenen demans tipi olan Alzheimer hastalığı (AH) tanısında elzem bir laboratuvar tetkiki olduğu kadar hastalık sürecinin anlaşılmasına da katkı sağlamaktadır. Günümüzde çok modaliteli görüntüleme çalışmaları ile hastalığın presemptomatik döneminden terminal dönemine kadar beyin yapısı, beyin perfüzyonu ve metabolizmasındaki değişiklikler, beyindeki amiloid ve yumak birikimleri tespit edilebilmekte ve takip edilebilmektedir.

AH tanısında en fazla kullanılan nörogörüntüleme modalitesi manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. Yapısal beyin MR incelemesi ile hastalıkta seçici atrofi gösteren yapıların izlenmesi klinisyene kuvvetli bir tanısız destek sağlarken, araştırmalarda kullanılan voksel-temelli hacim hesaplama yöntemleri, kortikal kalınlık ölçümleri, traktografi analizleri ile AH'nin presemptomatik dönemde bile yapısal değişiklikler gösterdiği artık bilinmektedir. Orta yaşların sonlarına doğru insan beyninin hacim azalması gösterdiği bilinmekle birlikte AH'de izlenen hacim azalması bunun yaklaşık üç katı şiddette olmaktadır (1). MR ve voksel-temelli yöntemlerin gösterdiği bir diğer husus da izlenen atrofının hep aynı hızda seyretmediği, hastalık ilerledikçe temporal lob atrofisi hızının farklılaştığıdır (doğrusal olmayan atrofi) (2). Yapısal MR araştırmalarının bir diğer katkısı da AH'nin sadece bir gri madde hastalığı olmadığı, aynı zamanda ak madde ile de ilişkili olduğudur. AH hastalarının %70'inde az ya da aşırı yaygın boyutta ak madde bozukluğu olduğu ve bunların bazı klinik parametreler ile ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (3, 4).

MR yöntemi AH'da yapısal değişiklikleri göstermek dışında fonksiyonel değişiklikleri de gösterme kapasitesine sahiptir. Ödev-temelli fonksiyonel MR (fMR) tekniği ile özellikle bellek paradigmaları kullanılarak fonksiyonel araştırmalar yapılırken, AH ile ilgili çığır açıcı bilgiler dinlenim-durumu fMR araştırmaları ile gelmiştir. Bu yöntem, daha önceden bilinen geniş ölçekli beyin ağlarının *in vivo* incelenmesine olanak sağlamasından dolayı, AH'da bu geniş ölçekli ağlardaki bozukluğu ve bozukluk şekillerini ortaya çıkarmıştır. "Olağan durum" ağları denen ve beyin orta hat yapılarının ön ve arka kısımları ile paryetal ve medyal temporal bileşenleri olan ağın, hastalığın presemptomatik döneminde yapısal değişikliklerden daha önce bozulma gösterdiği artık bilinmektedir (5). Bu ağın beyin dinlenim durumu ve kişinin dış uyaranlara göreceli kapalı olduğu dönemde en aktif ağ olduğu düşünüldüğünde, Alzheimer hastalığının en erken dönemden itibaren beyin bazal çalışma kapasitesini bozarak geliştiği anlaşılmaktadır. Peki, AH neden bu ağ en erken dönemlerden itibaren seçici olarak etkilemektedir? Bu sorunun cevabı ise AH'nin iki ana patolojik protein birikiminden biri olan amiloid birikimi ile ilişkili durmaktadır. AH'de gerek postmortem patolojik çalışmalar gerekse de amiloid birikimini gösteren radyoligand aracılıklı pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları, presemptomatik dönemde en erken patolojik birikimler olan amiloid birikiminin "olağan durum" ağının oturduğu anatomik bölgelerde olduğunu göstermiştir. Buna karşın halen açıkta kalan soru, olağan durum ağ bozukluklarının yapısal değişiklikler ve klinik bulgular ile nasıl bir ilişki içinde olduğudur. Bunun cevabını ise çok-modaliteli görüntüleme çalışmaları vermeye başlamıştır.

Cite this article as: Bilgiç B. Nörogörüntüleme ve Demans. Arch Neuropsychiatry 2018;55:1-2. https://doi.org/10.29399/npa.23144

Yazışma Adresi/Correspondence Address: Başar Bilgiç, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye • E-mail: bilgicb@gmail.com
Geliş Tarihi/Received: 14.02.2018, Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2018, Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date: 19.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatrisivi.com web sayfasından ulaşılabilir
©Copyright 2018 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropskiyatrisivi.com

AH'de en güncel konulardan birisi, moleküler bazlı görüntüleme yani amiloid ve tau görüntülemeleridir. Bu görüntülemeler, PET aracılığı ile radyoligandlar kullanılarak yapılmaktadır. Yöntemlerin en önemli ayrıcalığı, hastalar yaşarken, tıpkı bir patoloğun ölmüş beyinlerde yaptığı gibi, patolojik değişikliklerin izlenmesine ve beyindeki yayılımın tespit edilmesine olanak sağlamasıdır. PET aracılıklı amiloid görüntüleme, tau görüntülemeye göre daha oturmuş bir yöntemdir. Dördüncü kuşak ligandlar geliştirilmiş ve yöntemin avantajlı ve dezavantajlı durumları öğrenilmiştir. Amiloid görüntüleme ile, AH'ye ilerleyecek hafif kognitif bozukluk hastalarının %90'dan fazlası ayrımlanabilir (6). Günümüzde uzunlamasına çalışmalar ile, bu yöntemin cevaplamasını beklediğimiz soru ise normal kişilerde izlenen amiloid birikiminin ne kadar ve nereye kadar normal olduğudur. Tau görüntüleme ise prensip itibarı ile amiloid görüntülemeye benzece de hastalık seyri ve klinik bulgular ile korelasyon göstermesi ile ondan ayrılır. Çünkü beyinde tau birikiminin izlenmesi demek, nöron ölümü ve atrofi ve de dolayısıyla işlevsellik kaybı anlamına gelmektedir. Bu yöntemin, tanısallık kullanımı yanı sıra ayırıcı tanı ve fonksiyonellik takibinde de yer alması beklenebilir. Buna karşın, pahalı bir yöntem olması, ligand temininin zorluğu ve radyasyon içermesi en ciddi kısıtlılıklardır. Tau birikimi ile giden diğer dejeneratif hastalıklarda da veri sağlaması ise demans alanında daha fazla kullanılabilme potansiyeli sağlamaktadır.

Fludeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET incelemesi, beyin metabolizması ile sinaptik aktiviteyi ve AH'de diğer nörogörüntüleme modelitelerinde olduğu gibi presemptomatik dönemden itibaren bozuklukları göstermektedir. AH'nin bu incelemedeki imza bulgusu, parietal korteksle birlikte posterior orta hat yapıları olan prekuneus ve posterior singulatu etkilemesidir. Hafif kognitif bozukluk hastalarında üç yıllık bir süre içinde %80'lere yaklaşan duyarlılık ve özgünlük ile AH'ye dönüşümü öngörebilme gücü gösterilmiştir (6). İlginc durumlardan birisi de AH seyrinde izlenen beyin metabolizmasındaki azalmanın bebeklerde görülen tarzla benzer olmasıdır. Çocuksu hareketler gösteren hastaların beyin metabolizmaları da çocuksulaşmaktadır.

Sonuç olarak; nörogörüntüleme AH'de güçlü bir tanısallık yöntem olarak kullanılmaktadır ama daha da önemlisi, hastalık süreçleri hakkında değerli bilgiler vermiştir ve vermektedir. Gelecekteki nörogörüntülemenin ise daha mikro düzeyde moleküler bazlı ve gen aracılıklı görüntülemeler olması beklenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, Loy CT, Scallan RI, Frost C, Thompson P, Fox NC. A metaanalysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1711-1723. [CrossRef]
2. Gispert JD, Rami L, Sánchez-Benavides G, Falcon C, Tucholka A, Rojas S, Molinuevo JL. Nonlinear cerebral atrophy patterns across the Alzheimer's disease continuum: impact of APOE4 genotype. *Neurobiol Aging* 2015;36:2687-2701. [CrossRef]
3. Heo JH, Lee ST, Kon Chu, Park HJ, Shim JY, Kim M. White matter hyperintensities and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22:207-212. [CrossRef]
4. Bilgiç B, Bayram A, Hanağası HA, Tümaç A, Uysal P, Şentürk G, Alpsan H, Lohmann E, Gürvit H, Emre M. The Relationship of White Matter Hyperintensities with Depressive Symptoms and Daily Living Activities in Early-Stage Alzheimer's Disease Patients. *Noro Psikiyatı Ars* 2013;50:360-363. [CrossRef]
5. Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson K, Benzinger TLS, Jack C Jr, Ances BM, Sullivan CA, Salloway SP, Ringman JM, Koeppe RA, Marcus DS, Thompson P, Saykin AJ, Correia S, Schofield PR, Rowe CC, Fox NC, Brickman AM, Mayeux R, McDade E, Bateman R, Fagan AM, Goate AM, Xiong C, Buckles VD, Morris JC, Sperling RA. Impaired default network functional connectivity in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology* 2013;81:736-744. [CrossRef]
6. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract* 2012;66:185-198. [CrossRef]