

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI



**SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA
TEMPORAL LOB TUTULUMUNUN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge GÜLTAÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK

Çanakkale 2025

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA
TEMPORAL LOB TUTULUMUNUN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge GÜLTAÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK

Çanakkale 2025

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇ KAPAK SAYFASI.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-IV
TEŞEKKÜR.....	V
KABUL VE ONAY.....	VI
ÖZET.....	VII-VIII
ABSTRACT.....	IX-X
KISALTMALAR.....	XI-XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII-XIV
TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-33
2.1. Serebrovasküler Hastalık.....	3-6
2.1.1. İskemik İnme.....	3-6
2.1.1.1. Büyük Arter Aterosklerozuna Bağlı İskemik İnme.....	4
2.1.1.2. Kardiyojenik Emboliye Bağlı İskemik İnme.....	5
2.1.1.3. Küçük Damar Oklüzyonuna Bağlı İskemik İnme.....	5
2.1.1.4. Bilinen Başka Bir Sebep Kaynaklı İskemik İnme.....	5
2.1.1.5. Sebebi Bilinmeyen İskemik İnme.....	5-6
2.2. Serebral Küçük Damar Hastalığı.....	6-12
2.2.1. Serebral Küçük Damar Hastalığı Tipleri	6-12

2.2.1.1. Tip 1 (Arterioloşkleroz).....	7
2.2.1.2. Tip 2 (Sporadik veya Herediter SAA)	7-9
2.2.1.3. Tip 3 (SAA'dan Farklı Kalıtsal veya Genetik)	9-11
2.2.1.3.1. CADASIL.....	9-11
2.2.1.4. Tip 4 (İnflamatuvar ve İmmünolojik)	11
2.2.1.5. Tip 5 (Venöz Kollajenöz)	12
2.2.1.6. Tip 6 (Diğer).....	12
2.2.2. Serebral Küçük Damar Hastalığı Patofizyolojisi.....	13-14
2.2.3. Serebral Küçük Damar Hastalığı Görüntüleme Bulguları.....	14-29
2.2.3.1. Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs.....	17-19
2.2.3.2. Lakünler.....	19-21
2.2.3.3. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri.....	21-23
2.2.3.4. Genişlemiş Perivasküler Boşluklar.....	23-24
2.2.3.5. Serebral Mikrokanamalar.....	25-27
2.2.3.6. Yüzeysel Kortikal Siderozis.....	28
2.2.3.7. Serebral Atrofi.....	29
2.2.4. Serebral Küçük Damar Hastalığında Temporal Lob Tutulumu.....	30-33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışmanın Şekli.....	34
3.2. Hasta Popülasyonu.....	34
3.3. Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	34
3.4. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	34-35
3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri.....	35-45

3.6. <i>Veri Analizi</i>	45
3.7. <i>İstatiksel Analiz</i>	45-46
4. BULGULAR	47-57
4.1. <i>Demografik Bulgular</i>	47
4.2. <i>Radyolojik Bulgular</i>	47-57
4.2.1. <i>Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs</i>	51
4.2.2. <i>Lakünler</i>	51
4.2.3. <i>Periventriküler Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	52
4.2.4. <i>Derin Beyaz Cevher Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	52
4.2.5. <i>Sentrum Semiovale Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar</i>	53
4.2.6. <i>Bazal Ganglion Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar</i>	53-54
4.2.7. <i>Serebral Mikrokanamalar</i>	54
4.2.8. <i>Yüzeysel Kortikal Siderozis</i>	54
4.2.9. <i>Serebral Atrofi</i>	55
4.2.10. <i>Temporal Lob Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	55-57
5. TARTIŞMA	58-62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64-96

TEŞEKKÜR

Tezimin belirlenmesi ve hazırlanması aŐamalarında engin bilgi birikimi, ilgisi, önerileri ve yardımseverliğiyle katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen sayın tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK'a,

Radyoloji asistanlık eğitim sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşarak üzerimizde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde gece gündüz demeden her koşulda destek veren asistan arkadaşım ve abim Dr. Saner ESMER'e,

Birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyen, sekreter ve sağlık personellerine,

Bana daima güvenen ve yanımda olan, çok değerli arkadaşlarıma ve aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilge GÜLTAÇ

KABUL VE ONAY

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 11.09.2024
TOPLANTI SAYISI : 2024-09/09-08

Sayın Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK

Toplantı Tarihi	11.09.2024
Toplantı Sayısı	2024-09
Karar Sayısı	2024/09-08
Başvuru Protokol Numarası	2024-129
Proje/Araştırma Başlığı	SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA TEMPORAL LOB TUTULUMUNUN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
Proje/Araştırma Yürütücüsü	İBRAHİM ÖZTOPRAK
Karar	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
Açıklamalar	-

Prof. Dr. Eyüp Burak
SANCAK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Pınar MUTLU
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hüseyin Avni
EROĞLU
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Habibe
ÖZTÜRK ULUSOY
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Buket
GÜNGÖR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Duygu
SİDDİKOĞLU
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hakan AYLANÇ
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Coşkun SILAN
Etik Kurul Başkanı

Belge Doğrulama Kodu: 3AM7FPE

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/comu-ebys>

Adres: Onsekiz Mart Üniversitesi Tezvizitli Yerleşkesi Çanakkale

Telefon No: (0 286) 2180018

e-Posta:

Keş Adresi: comu@ha01.kep.tr

Faks No:

İnternet Adresi: <https://www.comu.edu.tr>

Bilgi için :

Telefon No:

Ali Aydın

Sekreter



ÖZET

SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA TEMPORAL LOB TUTULUMUNUN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, serebral küçük damar hastalığı (SKDH) tanılı hastalarda temporal lob tutulumuna ilişkin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını incelemek, SKDH'nin diğer görüntüleme bulguları ile ilişkisini belirlemek ve temporal lob tutulumunun tanı ve ayırıcı tanı süreçlerindeki potansiyel rolünü ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza 01.06.2023 ile 01.06.2024 tarihleri arasında, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalına MRG amacıyla başvuran, 18 yaşından büyük, inme dışı nedenler ile MRG yapılmış ve SKDH saptanan 80 hasta dahil edildi. Toplam 68 hastanın MRG görüntüleri retrospektif olarak Picture Archiving and Communication Systems (PACS) üzerinden değerlendirildi.

Yetersiz görüntü kalitesi olan, kranial MRG'de büyük damar tutulumu ile uyumlu enfarktüsü olan ve normal basınçlı hidrosefalinin görüntüleme bulgularına sahip 12 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Kranial MRG çekilen toplam 68 hasta üzerinde yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması $70,7 \pm 8,9$ yıl olup 41'i erkek (%60,3), 27'si (%39,7) kadındı.

Güncel literatür bilgileri ışığında, serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili toplam 10 MRG bulgusu tanımlandı. Bu bulguların prevalansları şu şekildedir: BG-GPVB (%100), P-BCH (%98,5), D-BCH (%95,6), SS-GPVB (%83,8), serebral atrofi (%79,4), lakünler (%73,5), SMK (%57,3), TL-BCH (%39,7), YKS (%33,9) ve SCE

(%13,2). Bu MRG bulgularından yalnızca BG-GPVB ve serebral atrofi, yaş ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki gösteren MRG bulguları ise, P-BCH ile D-BCH, P-BCH ile SMK, SMK ile YKS, SMK ile lakünler, P-BCH ile lakünler, D-BCH ile SMK, P-BCH ile BG-GPVB, D-BCH ile lakünler, P-BCH ile serebral atrofi, YKS ile serebral atrofi, SS-GPVB ile BG-GPVB, D-BCH ile YKS ve SCE ile lakünler arasında gözlemlenmiştir. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler, D-BCH ile SS-GPVB ve lakünler ile SS-GPVB arasında izlenmektedir. İleri istatistiksel analiz sonuçlarına göre, D-BCH, TL-BCH üzerindeki en güçlü değişken olarak (OR:4,314) bulundu.

Sonuç: Serebral küçük damar hastalığında temporal lobun posterior bölgesinin anterior bölgesine göre daha sık tutulduğunu ve temporal lob beyaz cevher tutulumunun, özellikle posterior bölgede, derin beyaz cevher tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Temporal lobun anterior ve posterior bölgelerinin ayrı değerlendirilmesinin SKDH tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: serebral küçük damar hastalığı, temporal lob, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

MAGNETIC RESONANCE IMAGING ASSESSMENT OF TEMPORAL LOBE INVOLVEMENT IN CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

Purpose: The objective of this research was to investigate the magnetic resonance imaging (MRI) findings related to temporal lobe involvement in patients diagnosed with cerebral small vessel disease (CSVD), to assess the relationship between CSVD and other imaging findings, and to elucidate the potential role of temporal lobe involvement in the diagnostic and differential diagnostic processes.

Material-Method: Between 01.06.2023 and 01.06.2024, a total of 80 patients aged 18 years and older, who presented to the Department of Radiology at Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Health Application and Research Hospital for MRI and were diagnosed with CSVD due to non-stroke-related causes, were included in the research. MRI images of the remaining 68 patients were retrospectively evaluated through the PACS.

Twelve patients were excluded from the research due to insufficient image quality, the presence of infarcts indicative of large vessel involvement on cranial MRI, or imaging findings suggestive of normal pressure hydrocephalus.

Findings: In a retrospective analysis of 68 patients who had undergone cranial MRI, the average age of the participants was 70,7 years, with a standard deviation of 8,9 years. Of these individuals, 41 (60,3%) were male and 27 (39,7%) were female.

Based on the current literature, a total of 10 MRI findings associated with CSVD were identified. The prevalences of these findings were as follows: BG-GPVB (100%), P-BCH (98.5%), D-BCH (95.6%), SS-GPVB (83.8%), cerebral atrophy (79.4%), lacunes (73.5%), SMK (57.3%), TL-BCH (39.7%), YKS (33.9%), and SCE (13.2%). Among these MRI findings, only BG-GPVB and cerebral atrophy exhibited a

significant positive correlation with age. Statistically significant positive relationships were observed between the following MRI findings: P-BCH and D-BCH, P-BCH and SMK, SMK and YKS, SMK and lacunes, P-BCH and lacunes, D-BCH and SMK, P-BCH and BG-GPVB, D-BCH and lacunes, P-BCH and cerebral atrophy, YKS and cerebral atrophy, SS-GPVB and BG-GPVB, D-BCH and YKS, and SCE and lacunes. Additionally, statistically significant negative correlations were observed between D-BCH and SS-GPVB, and lacunes and SS-GPVB. According to advanced statistical analysis, D-BCH was found to be the strongest variable affecting TL-BCH (OR: 4.314).

Conclusion: This research demonstrates that the posterior region of the temporal lobe is more frequently involved than the anterior region in cerebral small vessel disease. Furthermore, involvement of the temporal lobe white matter, particularly in the posterior region, is associated with deep white matter involvement. We believe that separately evaluating the anterior and posterior regions of the temporal lobe may contribute to the diagnosis of CSVD.

Keywords: Cerebral small vessel disease, temporal lobe, magnetic resonance imaging

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

T: Tesla

FSE: Fast Spin Echo

FSE-IR: Fast Spin Echo-Inversion Recovery

T1W: T1 Weighted

T2W: T2 Weighted

T2*W: T2* Weighted

SWI: Susceptibility Weighted Imaging

DWI: Diffusion Weighted Imaging

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

DTI: Diffusion Tensor Imaging

SKDH: Serebral Küçük Damar Hastalığı

STRIVE-1: Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 1

BCH: Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

D-BCH: Derin Beyaz Cevher Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

P-BCH: Periventriküler Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

TL-BCH: Temporal Lob Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

GPVB: Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

BG-GPVB: Bazal Ganglion Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

SS-GPVB: Sentrum Semiovale Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

YKS: Yüzeyel Kortikal Siderozis

SMK: Serebral Mikrokanamalar

SA: Serebral Atrofi

SCE: Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs

KBB: Kan Beyin Bariyeri

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

APO: Apolipoprotein

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

HSV: Herpes Simpleks Virus

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

AH: Alzheimer Hastalığı

SAA: Serebral Amiloid Anjiopati

MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke like Episodes

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CARASIL: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

PACS: Picture Archiving and Communication System

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tip 2 SKDH'de, aksiyal SWI serisinde (A), serebral parankim içerisinde ağırlıklı olarak lobar kortikal ve subkortikal bölgelerde yer alan mikrokanamalarla uyumlu milimetrik hipointensiteler (kırmızı ok). Tip 1 SKDH'de, aksiyal SWI serisinde (B) serebral parankimde ağırlıklı olarak bazal ganglion bölgelerinde yer yer birleşen mikrokanamalarla uyumlu hipointensiteler (kırmızı daire).

Şekil 2: Hem aksiyal FLAIR (A) hem de aksiyal T1W (B) serilerinde, periventriküler beyaz cevherde santralinde BOS ile benzer sinyal intensitesine sahip lakün (sarı ok). Aksiyal T1W serisinde (B) santralinde BOS ile benzer sinyal intensitesine sahip laküne (kırmızı ok) karşılık gelen aksiyal FLAIR serisinde (A) gözlemlenen beyaz cevher hiperintensitesi (kırmızı ok).

Şekil 3: Malign melanom tanısı almış bir olguda; SWI serisinde (A) mikrokanama ile uyumlu milimetrik boyutlu hipointensiteye (kırmızı daire) karşılık gelen, kontrastlı T1W serisinde (B) hemorajik metastaz ile uyumlu milimetrik boyutlu kontrastlanma odağı (kırmızı daire).

Resim 4: CADASIL tanılı bir olguda, aksiyal FLAIR serilerinde, (A) bilateral temporal lob anterior bölgelerinde (kırmızı daire) ve (B) bilateral eksternal kapsülde (kırmızı ovoid) simetrik BCH tutulumu.

Şekil 5: Aksiyal DWI serisinde, solda sentrum semiovale düzeyinde SCE ile uyumlu noktasal difüzyon kısıtlılığı gösteren sinyal odağı (kırmızı ok başı).

Şekil 6: Aksiyal FLAIR serilerinde, Lee ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen lakün örnekleri (1, 2, 3).

Şekil 7: Aksiyal FLAIR serilerinde, Fazekas ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen P-BCH örnekleri (1, 2, 3).

Şekil 8: Aksiyal FLAIR serilerinde, Fazekas ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen D-BCH örnekleri (1, 2, 3).

Şekil 9: Aksiyal T2W serilerinde, Doubal ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen BG-GPVB örnekleri (1, 2, 3, 4).

Şekil 10: Aksiyal T2W serilerinde, Doubal ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen SS-GPVB örnekleri (1, 2, 3, 4).

Şekil 11: Aksiyal SWI serilerinde, Lee ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen SMK örnekleri (1, 2, 3).

Şekil 12: Aksiyal SWI serisinde, yüzeysel kortikal siderozis örnekleri (kırmızı ok başları).

Şekil 13: Aksiyal FLAIR serilerinde, global kortikal atrofi ölçeğine göre derecelendirilen serebral atrofi örnekleri (1, 2, 3).

Şekil 14: Temporal lob anatomisine dair sagittal FLAIR serisinde, temporal lob; superiorda frontal (FL) ve parietal (PL) loblarla Sylvian fissür (SF) aracılığıyla, posteriorda ise oksipital lobdan (OL) preokspital çentikten (kesik çizgili yuvarlak) Sylvian fissüre doğru uzanan hayali bir temporo-oksipital çizgi (beyaz eğri çizgi) ile ayrılmaktadır. Ayrıca, temporal lob, superior ve inferior sulkuslar tarafından superior (S), orta (O) ve inferior (I) temporal giruslara bölünmektedir.

Şekil 15: Sagittal T2W seride (A) preokspital çentik (beyaz kesintili daire); aksiyal T2W seride (B) preontin koronal hat (beyaz çizgi) ve preokspital çentik (beyaz kesintili daire)

Şekil 16: Aksiyal FLAIR serisinde, preontin koronal hattın (sarı hat) anteriorunda yer alan TL-BCH (sarı ok başları) örneği

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: İskemik İnmede Risk Faktörleri

Tablo 2: SKDH Tanısında Önerilen Temel MRG Sekansları, Özellikleri ve Görüntülenmesi Amaçlanan MRG Bulguları

Tablo 3: SKDH MRG Bulgularının Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4: Mikrokanama Eşliğinde Görülen Patolojiler ve Ayırıcı Tanıya Yönelik İpuçları

Tablo 5: Temporal Lob Tutulumu Predominansı Gösteren Patolojilerin Klinik ve MRG Bulguları

Tablo 6: Çalışmamızda Kullanılan MRG Sekans ve Sekans Parametreleri

Tablo 7: Çalışmamızda Saptanan SKDH Bulgularının Prevalansları

Tablo 8: Çalışmamızdaki Hastalarda Saptanan Serebral Küçük Damar Hastalığı MRG Bulgularının Evrelerine Göre Prevalans, Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

Tablo 9: Ordinal SKDH Bulgularının Spearman Korelasyon Testi Sonuçları

Tablo 10: Yaş ile Ordinal SKDH Bulgularının Spearman Korelasyon Testi Sonuçları

Tablo 11: SCE ile Ordinal SKDH Bulguları İçin Mann-Whitney U Testine Dayalı İstatistiksel Anlamlılık Değerleri

Tablo 12: Bağımsız Değişkenler Arası Kolineratite Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral küçük damar hastalığı (SKDH), ortalama yaşam beklentisinin artışı ile prevalansının yaşa bağlı olarak yükseldiği, 90 yaşını aşmış bireylerin neredeyse tamamını etkileyen ve nörogörüntüleme pratiğinde sıkça karşılaşılan bir antitedir [1].

Serebral küçük damar hastalığı, asemptomatik olabilse de iskemik inmelere %25'inin ve vasküler demansın en sık sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, hareket, yürüme ve ruh hali bozuklukları, üriner inkontinans ile genel fonksiyonel gerilemeyle de ilişkilidir [1-4].

Serebral küçük damar hastalığı, altta yatan etyolojik faktöre göre 6 farklı başlık altında değerlendirilmektedir. Bunlar; tip 1 (arterioloskleroz), tip 2 (serebral amiloid anjiyopati (SAA)), tip 3 (SAA'dan farklı kalıtsal veya genetik), tip 4 (inflamatuar-immünolojik), tip 5 (venöz kollajenöz) ve tip 6 (diğer) şeklinde ayrılmaktadır [5].

Serebral küçük damar hastalığı, farklı klinik, nöropatolojik ve nörogörüntüleme bulgularından oluşan çok yönlü bir serebrovasküler hastalık olup kranial MRG tanısında oldukça önemli bir rol oynar. Serebral küçük damar hastalığının MRG bulguları; yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüs (SCE), beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), lakünler, SCE, genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), serebral mikrokamalar (SMK), yüzeysel kortikal siderozis (YKS) ve serebral atrofi (SA) şeklinde tanımlanmaktadır [5,6].

Serebral küçük damar hastalığında MRG bulgularının beyindeki lokalizasyonları, hastalığın tiplerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin, serebral mikrokamalar; tip 1 serebral küçük damar hastalığında ağırlıklı olarak bazal ganglionlarda görülürken, tip 2 serebral küçük damar hastalığında ağırlıklı olarak lobar ve kortikal bölgelerde yerleşim göstermektedir [7]. Benzer bir şekilde, tip 1 serebral küçük damar hastalığında, beyaz cevher hiperintensiteleri ağırlıklı olarak periventriküler ve derin beyaz cevherde bilateral ve simetrik tutulum göstermekte olup temporal lob tutulumu oldukça nadirdir [6]. Ancak tip 3 serebral küçük damar hastalıkları içerisinde en sık görülen patolojilerinden olan Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with

Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) hastalığında temporal lob tutulumu tanıda oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir [8]. Bu bilgiler doğrultusunda, serebral küçük damar hastalığında temporal lob tutulumunun, hastalığın en geniş kısmını oluşturan tip 1 grubu ile tip 3 grubu ayırımında faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır [9].

Bu çalışmada, serebral küçük damar hastalığında temporal lob tutulumunun MRG ile değerlendirmek ve bu bölgedeki değişikliklerin hastalığın tanı ve ayırıcı tanısındaki önemini ortaya koymayı hedefliyoruz. Bu değerlendirme, serebral küçük damar hastalığının klinik yönetiminde ve prognozunda temporal lob tutulumunun rolünü anlamamıza katkıda bulunacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalık

İnme, santral sinir sisteminde vasküler bir sebeple gelişen, akut ve fokal yaralanma ile karakterize edilen nörolojik defisit olarak tanımlanabilir. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 13,7 milyon kişi inme geçirmekte ve bu durum sonucunda 5,5 milyondan fazla birey hayatını kaybetmektedir. İnme, iskemik kalp hastalığından sonra en sık ikinci ölüm nedeni olarak sınıflandırılmakta olup, dünya genelinde engelliliğin ve ölümün başlıca etkenlerinden biri olarak önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır [10].

2.1.1. İskemik İnme

İskemik inme, serebral, spinal veya retinal enfarktüs sonucu ani gelişen nörolojik fonksiyon bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır. Serebral, spinal veya retinal bölgelerde belirli bir vasküler dağılıma uygun iskemik hasarın patolojik, radyolojik veya diğer objektif kanıtları; ya da serebral, spinal veya retinal odaklanmış iskemik yaralanmanın semptomlarının 24 saat veya daha uzun süre devam etmesi ya da ölümle sonuçlanması ve diğer olası etyolojilerin dışlanması durumunda enfarktüs tanısı konulabilir. İskemik inme tanısını koyabilmek için enfarktüsün doğrulanması gereklidir; aksi takdirde, ayırıcı tanıda geçici iskemik atak düşünülmelidir [10].

İskemik inme için risk faktörleri, modifiye edilebilmelerine göre iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışması, iskemik inmeyi etyolojik olarak 5 alt tipe ayırmaktadır. Bunlar tipler şunlardır: büyük arter aterosklerozuna bağlı iskemik inme, kardiyojenik emboliye bağlı iskemik inme, küçük damar oklüzyonuna bağlı iskemik inme, bilinen başka bir sebep kaynaklı iskemik inme ve sebebi bilinmeyen iskemik inme [11].

Tablo 1: İskemik İnmede Risk Faktörleri [11'den esinlenilmiştir]

Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri	Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri
<i>Yaş</i>	<i>Hipertansiyon (HT)</i>
<i>Cinsiyet</i>	<i>Diabetes mellitus (DM)</i>
<i>İrk/etnik köken</i>	<i>Atriyal fibrilasyon (AF)</i>
<i>Genetik</i>	<i>Dislipidemi</i>
	<i>Bel çevresi/kalça çevresi oranında artış</i>
	<i>Diyet-Beslenme</i>
	<i>Sedanter yaşam</i>
	<i>Alkol kullanımı</i>
	<i>Aktif sigara kullanımı</i>
	<i>Apolipoprotein (APO)-B / APO-AI oranında artış</i>

2.1.1.1. Büyük Arter Aterosklerozuna Bağlı İskemik İnme

Ateroskleroz nedeniyle beynin büyük bir damarında veya kortikal dalında %50'den fazla stenoz veya oklüzyon gelişmesi sonucu, serebral kortikal bozulma, beyin sapı veya serebellar disfonksiyon ile karakterize olan iskemik inme türüdür. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Ateroskleroz, özellikle büyük ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarları etkiler; bu damarlar arasında karotid bifurkasyonu, internal karotid arter proksimali, karotid sifonu, orta serebral arterin proksimali, vertebral arter orifisi, vertebral arterin V4 segmenti ve baziler arter bulunur [11].

Bu tür iskemik inme genellikle birden fazla risk faktörüne sahip hastalarda görülür. Genellikle, önceden var olan aterosklerotik plağın rüptürü ya da ülserasyonu sonucu arterden artere emboli veya trombüs gelişir. Küçük damar oklüzyonuna (lakün) bağlı iskemik inmeden, iskemi alanının çapının 1,5 cm'den büyük olması ile ayrılır ve tanısı için kardiyojenik emboli kaynaklarının dışlanması gerekir [11].

2.1.1.2. Kardiyojenik Emboliye Bağlı İskemik İnme

Bu tip inme, muhtemelen kalpte oluşan bir tromboemboli sonucu arteriyel tıkanıklığa bağlı gelişen iskemik inme türüdür. Kardiyoeemboliye bağlı inme riski yüksek olan durumlar şunlardır: atriyal fibrilasyon, akut miyokard enfarktüsü, enfektif endokardit, dilate kardiyomiyopati, romatizmal mitral stenoz, metal kalp kapağı ve kardiyak tümörler [11].

2.1.1.3. Küçük Damar Oklüzyonuna Bağlı İskemik İnme

Bu tip inme, klinik olarak laküner sendrom ile prezente olur ve beyin sapı veya subkortikal serebral beyaz cevherde çapı 1,5 cm'yi geçmeyen iskemi alanı ile karakterizdir. Lakünler genellikle HT ve DM ile ilişkilidir. Shi ve ark, küçük damar oklüzyonuna bağlı iskemik inmenin dört olası etyolojik nedenini belirtmiştir. Bunlar, ana arter (genellikle orta serebral arter) ateromu, perforan arteriol ateromu, kalp veya karotid arterlerdeki emboli ve SKDH (lipohiyalinoz veya fibrinoid nekroz) olarak sıralanmıştır [11,12].

2.1.1.4. Bilinen Başka Bir Sebep Kaynaklı İskemik İnme

Bu tip inme, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %5'inden azını oluşturur. İnme nedenleri, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, hiperkoagülabilité veya hematolojik bozukluklar gibi daha az yaygın sebeplerden oluşan bir gruptur. Akut iskemik inme kliniği ve görüntüleme bulguları gözlemlenmelidir ve nadir sebepler tanısal testler ile ortaya konulmalıdır [11].

2.1.1.5. Sebebi Bilinmeyen İskemik İnme

İnme, nedeninin güvenilir bir şekilde belirlenemediği durumlarda “sebebi bilinmeyen inme” olarak kategorize edilir. Bu durumlara, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen olası etyoloji belirlenemeyen inme veya kesin bir tanı konulamayacak şekilde iki veya daha fazla olası etyoloji sahip inme olarak örnek verilebilir [11].

2.2. Serebral Küçük Damar Hastalığı

Serebral küçük damar hastalığı, küçük arterler, arterioller, kapillerler ve küçük venüller de dahil olmak üzere beynin küçük damarlarını etkileyen tüm patolojik süreçleri kapsayan, heterojen etyoloji ve patofizyolojiye sahip patolojik bir durumlar kümesini ifade eden şemsiye bir terimdir [13].

Serebral küçük damarların iki ana kökeni vardır: subaraknoid boşlukta büyük arterlerden kaynaklanan orta büyüklükteki arterlerin terminal dalları ve beynin tabanında büyük arterlerden doğrudan kaynaklanan perforan arterler. Bu iki damar sistemi, sırasıyla korteks ve derin gri cevher yapılarını geçtikten sonra, subkortikal beyaz cevherin en derin bölgelerinde birleşir. Bu birleşme bölgelerine “watershed” yani sulama havzası alanları denir. Büyük damarların aksine, serebral küçük damarlar rutin görüntüleme yöntemleri ile görüntülenememektedir. Bu nedenle, serebral küçük damar hastalığında, patolojinin doğrudan kendisini değil, patolojik sürecin iskemik bileşenini (subkortikal enfarktüs, beyaz cevher lezyonları gibi) görüntüleyebilmekteyiz. Bu durum, serebral küçük damar hastalığı ile iskemik parankim lezyonlarının terim olarak birbirinin yerine kullanılması ile sonuçlanmaktadır. Ancak, serebral küçük damar hastalığı sadece iskemi değil, aynı zamanda kanama ile de sonuçlanabilir ve bunların da hastalığın bir komponenti olduğu akılda tutulmalıdır [13-18].

2.2.1. Serebral Küçük Damar Hastalığı Tipleri

Serebral küçük damar hastalığı, etyolojik olarak altı farklı başlık altında incelenebilir. Bunlar; tip 1 (arterioloskleroz), tip 2 (sporadik veya herediter SAA), tip 3 (SAA’dan farklı kalıtsal veya genetik), tip 4 (inflamatuvar ve immünolojik), tip 5 (venöz

kollajenöz) ve tip 6 (diğer) olarak sınırlandırılabilir. Serebral küçük damar hastalığı tipleri arasında prevalansı en yüksek olanlar tip 1 ve tip 2'dir; ancak son yıllarda tip 3 grubunun sıklığında bir artış gözlemlenmektedir [5,13,18].

2.2.1.1. Tip 1 (Arterioskleroz)

Bu grupta, arterioskleroz veya yaş ve vasküler risk faktörleri ile ilişkili küçük damar hastalığı yer almaktadır. Patofizyolojisinde, tunika media tabakasında düz kas hücrelerinin kaybı, fibro-hyalin birikimi, lümenin daralması ve damar duvarının kalınlaşması yer almaktadır. Sadece serebral değil aynı zamanda retina ve böbreklerin de etkilendiği yaygın ve sistemik bir hastalığın komponentidir. Yaşlanma, DM ve HT ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [13].

2.2.1.2. Tip 2 (Sporadik veya Hereditör SAA)

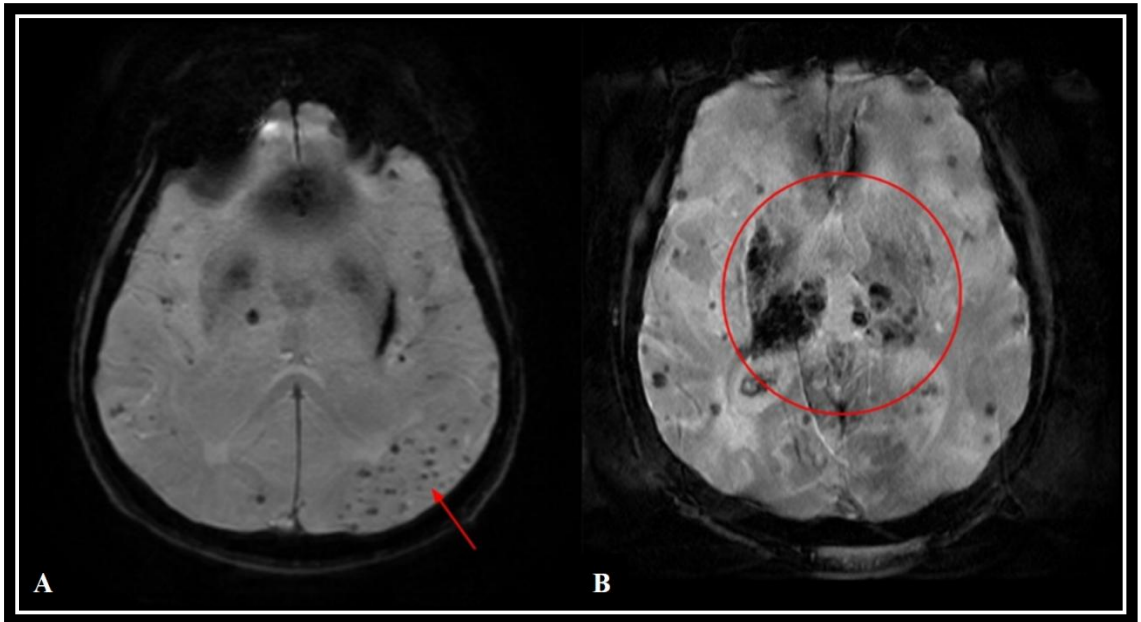
Bu grup, sporadik veya hereditör kaynaklı SAA ilişkili küçük damar hastalığını içermektedir.

SAA, leptomeningeal boşluklar ve kortekste, daha nadiren ise kapillerler ve venüllerde olmak üzere küçük ve orta büyüklükteki arterler ile arteriollerinin duvarlarında, media ve adventisya tabakalarında β A4 immünoaktif amiloid proteinlerinin ilerleyici birikimiyle karakterize edilen bir patolojidir. Parankimde daha az çözünen bir tip olan β -amiloid-42 birikimi görülürken damar duvarlarında daha çok çözünebilir β -amiloid-40 birikir. Kongo kırmızısı ile boyandığında polarize ışık altında yeşil birefranslı görünüm, tiyoflavin ile boyandığında ultraviyole ışık altında floresan görünüm ve damar duvarında hiyalin birikimine bağlı "çift namlu" görünümü, SAA'nın tipik patolojik özelliklerindedir. SAA, kapiller tutulum gösterip göstermemesine göre iki gruba ayrılır: tip 1 (kapiller tutulum mevcut) ve tip 2 (kapiller tutulum yok). APOE ϵ 4 ekspresyonu, özellikle tip 1-SAA ve Alzheimer Hastalığı (AH) için risk faktörüdür ve daha ciddi klinik seyir ile ilişkilidir. APO E ϵ 2 ekspresyonu, hem tip 2-SAA ve hem hemorajik-SAA için risk faktörüdür [13,19-35].

SAA patogenezinde; intramural periarteriyel drenajın bozulması, interstisyel sıvıdaki beta amiloidin perivasküler klirensinin azalması ve yetersiz gliyenfatik sistem yer almaktadır. Arteriyel pulsatilite, interstisyel drenajı kolaylaştıran önemli bir faktördür. Damar duvarında β -amiloid birikimi, vasküler hareketliliğin azalmaya neden olarak perivasküler boşluktaki β -amiloid klirensini azaltır ve giderek güçlenen bir kısır döngüye neden olur [19,24,36-43].

SAA, yaşlı popülasyonda oldukça yaygın olup, sıklığı yaşla birlikte artmaktadır; dokuzuncu dekada prevalansı %50 civarındadır. SAA, AH'nin ayırt edici bir özelliği olup neredeyse her zaman eşlik etmektedir; ayrıca nadir görülen genetik hastalıklarda ve Down sendromu gibi diğer patolojilerde de görülebilir [44-47].

SAA, sıklıkla tekrarlayan büyük lobar kanamalar ile ilişkilidir ve multipl kortikal-subkortikal yerleşimli mikrokanamalar karakteristik görüntüleme özelliklerindedir; ancak hemorajik lezyonların yanı sıra BCH ve kortikal mikroenfarktüsler gibi iskemik lezyonlar ile de ilişkilidir. SAA'daki lobar kortikal-subkortikal yerleşimli mikrokanamaların aksine tip 1 küçük damar hastalığında, küçük perforan arterlerdeki fibrinoid nekroz sonucu oluşan mikrokanamalar genellikle bazal ganglionlar, talamus, pons ve serebellumda lokalize olma eğilimindedir (Şekil 1) [6,7,13,24,48-60].



Şekil 1: *Tip 2 SKDH’de, aksiyal SWI serisinde (A), serebral parankim içerisinde ağırlıklı olarak lobar kortikal ve subkortikal bölgelerde yer alan mikrokanamalarla uyumlu milimetrik hipointensiteler (kırmızı ok). Tip 1 SKDH’de, aksiyal SWI serisinde (B) serebral parankimde ağırlıklı olarak bazal ganglion bölgelerinde yer yer birleşen mikrokanamalarla uyumlu hipointensiteler (kırmızı daire).*

2.2.1.3. Tip 3 (SAA’dan Farklı Kalıtsal veya Genetik)

Bu grupta, SAA’dan farklı kalıtsal veya genetik kökenli küçük damar hastalıkları yer almaktadır. Bu hastalıklar arasında en belirgin olanlar CADASIL ve Fabry hastalığıdır. Diğerleri ise şunlardır:

- Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL)
- İsvaç tipi kalıtsal multiinfarkt demans
- Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes (MELAS)
- Kalıtsal serebroretinal vaskülopati
- Retinopati kalıtsal endotelioyopati, nefropati ve felç, COL4A1 mutasyonlarının neden olduğu küçük damar hastalıkları [13].

2.2.1.3.1. CADASIL

CADASIL, otozomal dominant herediter geçişli, klinik olarak neredeyse her zaman auralı migren ile başlayan, tekrarlayan iskemik ataklar, ilerleyici bilişsel bozukluk, psikiyatrik bozukluklar ve epileptik nöbetler ile karakterize bir serebral küçük damar hastalığıdır [61-67].

CADASIL, 19.kromozomda bulunan, 33 ekzona sahip büyük bir gen olan NOTCH3 geninin stereotipik mutasyonlarından kaynaklanır. Bu gen, yetişkinlerde yalnızca arter duvarındaki düz kas hücrelerinde eksprese edilir ve epidermal growth factor receptor (EGFR) kodlar. NOTCH3 geninde 150’den fazla mutasyon bildirilmiştir

ve bu mutasyonlar genellikle EGFR içinde tek sayıda sistein kalıntısına neden olur. CADASIL tanısında genetik test altın standarttır. Genetik testin başlangıcında mutasyonların %90 sıklıkla en sık görüldüğü 2 ile 6. ekzonlara bakılır. Genin toplam 23 ekzonunun (2-24 ekzon) taranması, %100'e yakın sensitivite ve spesifiteye sahiptir [63-74].

MRG, CADASIL hastalarının tanı ve takibinde vazgeçilmez bir yere sahiptir ve oldukça spesifik bir görüntüleme paterni ortaya koymaktadır. MRG'de 3 temel lezyon ön plana çıkmaktadır: BCH, lakünler ve SMK. BCH, CADASIL'in ilk MRG bulgularından biridir ve genellikle klinik belirtiler başlamadan önce ortaya çıkar. BCH, ağırlıklı olarak frontal, parietal, anterior temporal bölgelerde ve eksternal kapsülde yerleşir. Bununla birlikte, lezyon bulunmayan ve normal görünen beyaz cevherde de bazı doku değişiklikleri gözlemlenir. Bu durum, üç boyutlu T1W görüntülerde beyaz cevher ile gri cevher arasındaki kontrastın önemli derecede kaybolmasına neden olur [9,62,65,84,90-92,101,247]. CADASIL hastalığında beyaz cevher tutulumu, "2.2.4. Serebral Küçük Damar Hastalığında Temporal Lob Tutulumu" başlığı altında ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

CADASIL hastalarında serebral mikrokanamaların prevalansı %31-69 arasında değişir ve bu lezyonlar genellikle kortikal ve subkortikal bölgelerde, talamus ve beyin sapında yerleşir. Serebral mikrokanamalar, tipik olarak iskemik lezyonlardan bağımsız bir şekilde konumlanır. SMK, CADASIL hastalığı henüz asemptomatik veya minimal semptomatik iken küçük damar patolojilerinin tespit edilmesini sağlar ve bu durum terapötik bir fırsat sunar. Bu nedenle, tanısal ve prognostik olarak önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. CADASIL hastalarında SMK yaş, HT, hemogloblin A1c düzeyi ve lökoensefalopatinin yaygınlığı ile ilişkilidir [105-112].

CADASIL hastalarında lakünler en sık sentrum semiovale, talamus, bazal ganglionlar ve ponsta yerleşim gösterir. Lakünlerin sayısı, bilişsel bozuklukların gelişimini öngörmede önemli bir prediktif faktör olarak kabul edilmektedir [8,113].

CADASIL'i düşündürülen güçlü klinik ve MRG bulgularına rağmen negatif genetik test sonucu veya genetik testte sistein kalıntısı içermeyen ve önemi bilinmeyen bir sekansın varlığı gibi nadir durumlarda, CADASIL tanısının doğrulanması için cilt

biyopsisi ve ultrastrüktürel inceleme yapılması önerilmektedir. CADASIL patolojisinde; diffüz miyelin solgunluğu ve hemisferik beyaz cevherde U (arkuat) liflerinin korunduğu seyrelme gibi kronik SKDH tipik makroskopik bulguları izlenmektedir. Mikroskopik ve ultrastrüktüel incelemeler; esas olarak serebral uzun perforan arterler ve leptomeningeal damarlarda, stenoz ile karakterize, non-amiloid, non-aterosklerotik spesifik bir arteriopatiyi göstermektedir. Bu arteriopatide; damar duvarında media tabakasındaki düz kas hücrelerinde dejenerasyon ve düz kas hücrelerinin çevresinde granüler ozmiofilik materyal birikimi ile lümeninde stenoza yol açan damar duvarı kalınlaşması gözlemlenmektedir. Elektron mikroskopisinde, CADASIL'e özgü granüler ozmiofilik materyal, düz kas hücrelerinin yüzeyine yakın bölgelerde gözlemlenmektedir. Bu granüler materyal, damarların media tabakasındaki düz kas hücrelerini çevreler ve sadece beyinde değil, aynı zamanda dalakta, karaciğerde, böbreklerde, kaslarda ve deride de bulunabilir. Cilt punch biyopsisinde, cilt damarlarında granüler ozmiofilik materyelin görülmesi CADASIL tanısını doğrular ancak damar tutulumunun fokal olabileceği durumlarda duyarlılık ve özgüllük değişikliği gösterebilir. Alternatif olarak, kanda anti-NOTCH3 antikoru bakılması hem sensitivite hem spesifitesi yüksek bir tanı yöntemidir [7,61,75,79,82-89].

CADASIL tanısı, özellikle HT öyküsü bulunmayan, migren atakları, iskemik olaylar, demans veya ruh hali bozuklukları öyküsü olan orta yaşlı hastalarda, MR'da simetrik ve periventriküler beyaz cevher lezyonlarının mevcut olduğu durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Pozitif aile öyküsü tanıda önemlidir ancak şart değildir; çünkü de novo mutasyonlar görülebilmektedir [65,84,118-121].

2.2.1.4. Tip 4 (İnflamatuar ve İmmünolojik)

Bu grup, damar duvarında inflammatuar hücrelerin varlığı ile karakterize, inflammatuar ve immünolojik kökenli, nadir ve genellikle sistemik bir hastalığın komponenti olan heterojen bir gruptur [13]. Örnekler arasında şunlar vardır:

- Granülomatöz polianjitis
- Eozinofilik polianjitis

- Mikroskopik polianjitis
- Henoch-Schönlein purpurası
- Kriyoglobulinemik vaskülit
- Kutanöz lökositoklastik anjitis
- Santral sinir sisteminin primer anjitis
- Sneddon sendromu
- Enfeksiyonlara sekonder sinir sistemi vaskülit
- Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit, skleroderma ve dermatomiyozit gibi bağ dokusu bozuklukları ile ilişkili sinir sistemi vaskülit

2.2.1.5. Tip 5 (Venöz Kollajenöz)

Bu grup, venöz kollajenöz ilişkili küçük damar hastalığını içermektedir. Venöz kollajenöz, özellikle lateral ventriküllere yakın bölgelerde bulunan damar ve venüllerin duvarlarında ağırlıklı olarak kollajen birikimi ile karakterize olup, bu durum damar lümenlerinde ilerleyici daralma ve obstrüksiyon ile sonuçlanır [13].

2.2.1.6. Tip 6 (Diğer)

Bu grup, diğer gruplar altında sınıflandırılmayan patolojileri içermektedir. Bunlar arasında, radyasyon sonrası anjiyopati ve AH ilişkili non-amiloid mikrovasküler dejenerasyonuna bağlı küçük damar hastalıkları yer almaktadır. Radyasyon sonrası anjiyopati, serebral radyasyon tedavisinden sonra, aylar veya yıllar içinde gelişen gecikmiş bir yan etkidir. Bu anjiyopati, fibrinoid nekroz ve hiyalin birikim nedeniyle küçük beyaz cevher damarlarında duvar kalınlaşması, lümen daralması ve trombotik tıkanıklık ile karakterizedir. Ayrıca, miyelin kılıflarının dejenerasyonu ile yaygın lökoensefalopati gelişebilir. Bu parankimal değişikliklerin iskemik kökenli olduğu düşünülmektedir [13].

2.2.2. Serebral Küçük Damar Hastalığı Patofizyolojisi

Serebral küçük damar hastalığı, nörogörüntüleme sıklıkla karşılaşılan bir durum olmasına rağmen, klinik ve radyolojik ilişkisi genellikle zayıf olup, patogenezi hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır [122].

Serebral küçük damar hastalığı patofizyolojisine yönelik yapılan insan çalışmaları, serebral küçük damar yapılarında endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilecek çeşitli bulgular ortaya koymuştur. Bu bulgular arasında, kan beyin bariyeri (KBB) disfonksiyonu, bozulmuş vazodilatasyon, vasküler sertleşme, kan ve interstisyel sıvı drenajının yetersizliği, beyaz cevher kaybı, iskemi, inflamasyon, miyelin hasarı ve sekonder nörodejenerasyon gibi durumlar yer almaktadır [59].

Endotel disfonksiyonunun bileşenleri arasında KBB disfonksiyonu, serebrovasküler reaktivite, intrakraniyal pulsatilite ve serebral kan akışı bulunmaktadır. Bu bileşenler arasındaki ilişkiler ve oluşum sırası henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Endotel disfonksiyonun bir bileşeni olarak serebral kan akışındaki bozulma, serebral küçük damar hastalığı patogenezinde karmaşık bir rol oynamaktadır. Beyaz cevher hiperintensitelerine sahip hastalarda, beyaz cevher hiperintensiteleri olmayan hastalara kıyasla daha düşük istirahat serebral kan akışı gözlemlenmiş ve bu durum, özellikle Alzheimer hastalığı olan hastalarda daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, beyaz cevher lezyon yükü, azalmış serebral kan akışını öngörmede değerli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, istirahat serebral kan akışının, lezyonlarla ilişkili perfüzyonun değerlendirilmesinde sınırlı bir faydası vardır. Çünkü istirahat kan akışı zaman içinde ve beynin farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir; örneğin, gri cevherde beyaz cevhere kıyasla daha yüksek istirahat kan akışı gözlemlenmektedir. Hayvan modellerinde, kapiller kan akışı ve oksijen iletiminin uyumsuzluğuna, ‘kapiller geçiş zamanı heterojenitesi’ denir ve bu durum, beyaz cevher hiperintensitelerinin çevresinde belirginleşmektedir. Bu nedenlerle, dinlenme serebral kan akışı, dokunun ihtiyaç duyduğu oksijenin iletimini gösterme açısından güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmemektedir [123-127].

Serebrovasküler reaktivite, arterioller ve kapillerlerin, artan nöronal aktivite veya metabolik stresle karşılaştığında dilatasyon yeteneğini ifade eder. Serebral küçük

damar hastalığında, doku düzeyinde serebral kan akışının yeterliliğini değerlendirmek için serebrovasküler reaktivite daha iyi bir gösterge olabilir. Örneğin, CADASIL hastalığında, serebral dinlenme kan akışı normal olmasına rağmen, serebrovasküler reaktivitede bozukluk gösterir. Serebrovasküler reaktivite, yaş, HT, inme öyküsü ve artmış beyaz cevher lezyon yükü ile azalmakta; azalmış serebrovasküler reaktivite ise, normal beyaz cevherin hiperintens lezyona dönüşmesini öngörebilir. Beyaz cevher yükü yüksek olan minör inmeli hastalarda ise, beyaz cevherde daha düşük serebrovasküler reaktivite ve daha yüksek intrakraniyal vasküler pulsatilite gözlemlenmiştir [128-133].

2.2.3. Serebral Küçük Damar Hastalığı Görüntüleme Bulguları

Serebral küçük damar hastalığı, farklı nörogörüntüleme bulgularından oluşan çok yönlü bir serebrovasküler hastalık olup, beyin MRG tanısında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Kontrendikasyon bulunmadığı sürece, serebral küçük damar hastalığı tanısında bilgisayarlı tomografi (BT) yerine daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir görüntüleme yöntemi olan MRG tercih edilmelidir. Modern 1,5 Tesla (T) MR cihazları, 3T MR cihazları ile benzer çözünürlüğe sahip olup daha yaygın olarak kullanılır; dolayısıyla her iki manyetik alan gücüne sahip MR cihazları da tanı için uygundur. Serebral küçük damar hastalığı tanısında MRG'nin kabul edilebilir minimum inceleme protokolü; diffusion weighted imaging (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC) harita, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), T1 weighted (T1W), T2 weighted (T2W), T2* weighted-gradient echo (T2*W-GRE) ya da susceptibility weighted imaging (SWI) sekanslarını içermelidir [5,6,134].

Tablo 2: Serebral Küçük Damar Hastalığı Tanısında Önerilen Temel MRG Sekansları, Özellikleri ve Görüntülenmesi Amaçlanan Bulgular [6'dan esinlenilmiştir]

Sekans	Sekans Özellikleri			Görüntülenmesi Amaçlanan Bulgular
	Plan	Kesit Kalınlığı	Rezolüsyon	

DWI	<i>Aksiyal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>2x2 mm</i>	<i>SCE tanımlama</i>
				<i>Kortikal mikroenfarktüs tanımlama</i>
T2W	<i>Aksiyal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>Lakün-BCH-GPVB ayrımı</i>
				<i>Eski enfarktüsleri tanımlama</i>
FLAIR	<i>Aksiyal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>Lakün-BCH-GPVB ayrımı</i>
				<i>BCH ve SCE tanımlama</i>
TIW	<i>Aksiyal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>Lakün-GPVB ayrımı</i>
	<i>ve</i>			
TIW	<i>Koronal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>Gri cevher-beyaz cevher ayrımı</i>
	<i>ya da</i>			
TIW	<i>Sagittal*</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>Beyin atrofisini değerlendirme</i>
T2*W- GRE/SWI	<i>Aksiyal</i>	<i>3-5 mm</i>	<i>1x1 mm</i>	<i>İntraserebral kanama tanımlama</i>
				<i>Serebral mikrokana tanımlama</i>
				<i>Yüzeyel kortikal siderozis tanımlama</i>

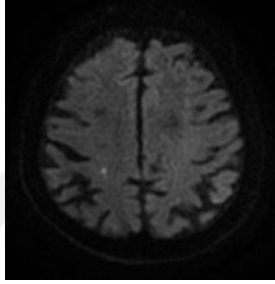
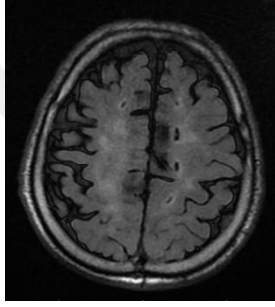
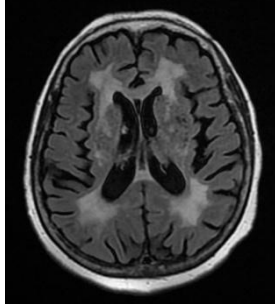
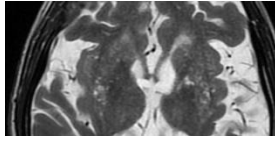
**Bir seansta (genellikle TIW), aksiyal plana ek olarak koronal ya da sagittal plan kullanılması lezyon boyutlarının doğru görüntülemesinde faydalıdır.*

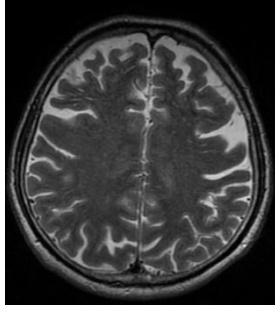
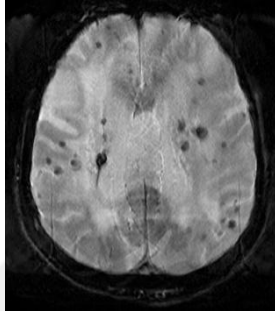
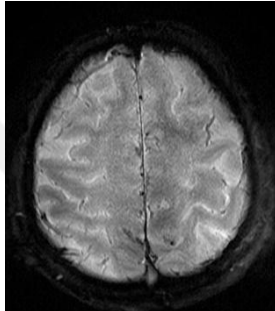
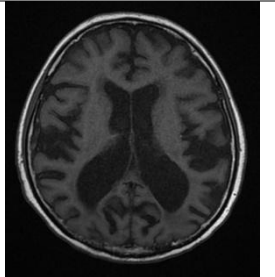
Radyoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan konvansiyonel MRG, serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili tüm patolojik değişiklikleri tespit etmede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Ancak, diffusion tensor imaging (DTI), manyetizasyon transfer görüntüleme, T1-T2 relaksasyon süresi ölçülmesi gibi kantitatif MRG teknikleri, konvansiyonel MRG'ye kıyasla daha avantajlıdır. Bu kantitatif yöntemler, altta yatan patolojinin ciddiyetini daha iyi yansıtarak, konvansiyonel MRG sekanslarında normal görünen görünebilen beyaz cevherdeki mikroyapısal değişiklikleri daha etkili bir şekilde ortaya çıkarmaktadır [135].

Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 1 (STRIVE-1), serebral küçük damar hastalığı bulgularının isimlendirmesini standardize etmiştir. Bu bulgular şunlardır: yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüs (SCE), lakünler, beyaz

cevher hiperintensiteleri (BCH), genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), serebral mikrokranamalar (SMK), yüzeyel kortikal siderozis (YKS) ve serebral atrofi (SA) [6].

Tablo 3: Serebral Küçük Damar Hastalığı Bulgularının Tanımlayıcı Özellikleri
[6'dan esinlenilmiştir]

Bulgu	Tanım	Sekans	Boyut (mm)	Örnek Görüntü
Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs (SCE)	<i>Klinik ve radyolojik özellikleri 3 haftadan kısa sürede geliştiği ile uyumlu, bir perforan arter bölgesinde enfarktüs alanı</i>	<i>DWI</i>	≤ 20	
Lakünler	<i>Subkortikal bölgede, yuvarlak ya da oval şekilli, BOS ile benzer sinyal özelliklerine sahip sıvı dolu kavite</i>	<i>FLAIR</i>	<i>3-15</i>	
Beyaz Cevher Hiperintensiteleri (BCH)	<i>Beyaz cevherde kavitasyon olmaksızın T2W/FLAIR hiperintens sinyal değişikliği</i>	<i>T2W veya FLAIR</i>	-	
Genişlemiş Perivasküler Boşluklar (GPVB)	<i>Beyinde gri ve beyaz cevheri geçen penetran damarların trasesini izleyen, BOS ile benzer sinyal özelliklerine sahip tübüler/yuvarlak</i>	<i>T2W</i>	≤ 2	

	<i>alanlar</i>			
Serebral Mikrokanamalar (SMK)	<i>Beyin parankiminde, duyarlılık ağırlıklı görüntülerde 'blooming' artefaktı yaratan küçük kanama odağı</i>	<i>T2*W veya SWI</i>	<i>2-5 (max 10)</i>	
Yüzeyel Kortikal Siderozis (YKS)	<i>Kortikal girus ve/veya komşuluğundaki sulkusta, duyarlılık ağırlıklı görüntülerde ince lineer hipointens hat şeklinde görünen hemosiderin birikimi</i>	<i>T2*W veya SWI</i>	<i>-</i>	
Serebral Atrofi (SA)	<i>Travma veya enfarktüs gibi belirgin bir makroskopik fokal yaralanma olmaksızın serebral hacim kaybı</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	

2.2.3.1. Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs

Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüs, bir perforan arter bölgesinde, nörogörüntüleme bulguları ve/veya klinik semptomların son birkaç hafta içinde gelişmesi ile uyumlu olan küçük enfarktüsleri ifade eder. Bir subkortikal enfarktüsün

'küçük' olarak sınıflandırılabilmesi için belirli bir boyut alt sınırı yoktur; ancak enfarktüsün aksiyal plandaki en büyük çapının 20 mm'den küçük olması gerekirken, koronal ve sagittal planlarda bu çapın 20 mm'den büyük olması mümkündür. Literatürde, subkortikal enfarktüs yerine genellikle 'laküner enfarktüs' ve 'laküner inme' terimleri kullanılmaktadır. Subkortikal enfarktüslerin kaviteleşme oranı %28 ile %94 arasında değişmektedir. Subkortikal enfarktüslerin her zaman lakünlere dönüşmediği ve bazen beyaz cevher hiperintensitesi olarak kalabildiği veya kaybolabildiğine dair kanıtlar bulunduğundan, tanımlama sırasında "lakün" teriminin kullanılmaması önerilmektedir [6,136-139].

Bazal ganglion ve internal kapsülde birkaç perforan arterin eşzamanlı oklüzyona bağlı olarak, aksiyal çapı 20 mm'nin üzerinde olan enfarktüsler, striatokapsüler enfarktüsler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, anterior koroidal arter oklüzyonuna bağlı kaudat nükleus baş kesiminde 'virgül' şeklinde olan enfarktüsler görülebilmektedir. Bu iki antite, subkortikal enfarktüs olarak değil, belirli bir patofizyolojik nedene bağlı enfarktüs alt tipi altında değerlendirilmelidir [140].

Subkortikal enfarktüs patogenezi hala belirsiz olmakla birlikte, bu enfarktüslerin beynin derin bölgelerine penetre olan küçük arter ve arteriollerin perfüzyon alanında meydana geldiği göz önüne alındığında, küçük arterlerin oklüzyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir [6].

Görüntülemenin gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla birlikte, inme kliniği olmaksızın serebral enfarktüs ile uyumlu radyolojik görünüm 'sessiz serebral enfarktüs' olarak isimlendirilmektedir. Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüsler, tüm iskemik inmelerin %25'ni oluşturmaktadır ve çoğunlukla tip 1 serebral küçük damar hastalığı kaynaklı iskemik enfarktüslerdir. Sağlıklı yaşlılarda %20 ve seçilmiş serilerde %50'ye kadar sıklıkta görülmektedir. Hem prevalans hem insidans olarak inmeden çok daha sık görülmekte olup, inme riskini arttıran kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir; HT, bugüne dek tanımlanmış en güçlü modifiye edilebilen risk faktörüdür. Her ne kadar tipik inme kliniği göstermeyip 'sessiz' olarak tanımlansa da hem doktorlar hem hastalar tarafından fark edilemeyen veya belirgin olmayan fiziksel-bilişsel eksiklikler ile ilişkilidir. Sessiz serebral enfarktüsler; görme alanı kaybı, kol ve

bacak rahatsızlıkları, güçsüzlük ve fiziksel işlevlerde azalma, bilişsel bozukluk ve depresif semptomlar ile ilişkilidir; ayrıca inme ve demans riskini iki katından fazla arttırmaktadır. Ancak, hastaların %30'unda laküner inme sendromlarının klinik bulguları gözlemlenirken MRG bulguları saptanamaz. Bu durum, MRG'nin yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüsleri tespit etmede duyarlılığının yeterince yüksek olmadığını düşündürmektedir [6,141-156,160,161].

2.2.3.2. Lakünler

Lakün, ilk olarak küçük bir sıvı boşluğu olarak tanımlanmış ve iyileşmiş bir laküner enfarktüsün sonucunda oluştuğu kabul edilmiştir. Ancak zamanla, lakünlerin yalnızca iskemik kökenli olmadığı, bazen küçük bir kanama sonrası da gelişebileceği anlaşılmıştır. Ayrıca, kavitasyon göstermeyen laküner iskemik inmelerin 'laküner enfarktüs' olarak isimlendirilmesi de literatürde sık rastlanılan bir karışıklıktır. Bu karışıklığın önüne geçmek için, lakünleri tanımlarken "vasküler kökenli lakünler" teriminin kullanılması ve laküner enfarktüsleri tanımlarken de "lakün" teriminin kullanılmaması önerilmektedir [6,12,157].

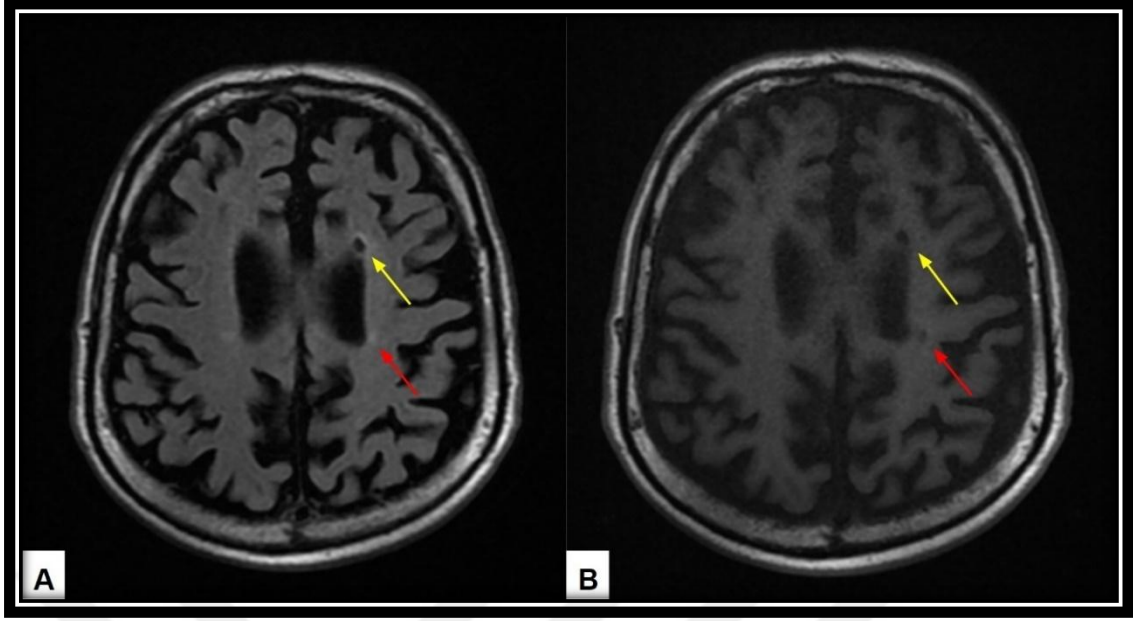
Lakünler, genellikle subkortikal bölgelerde, daha önce geçirilmiş bir enfarktüs veya perforan arter bölgesindeki hemorajiye bağlı oluşan, yuvarlak veya oval şekilli, küçük, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile benzer sıvı dolu boşluklar olarak tanımlanır. Yazarlar arasında net bir fikir birliği olmamakla birlikte, lakünler için boyutlar genellikle 3-15 mm arasında kabul edilmektedir. Lakünler, genellikle derin talamoperforan, lentikülostriat ve pontin paramedian arterioller tarafından beslenen alanlarda, yani talamus, bazal ganglionlar, internal kapsül ve ponsta yer alır [6,13,135].

Lakünler, genişlemiş perivasküler boşluklardan ayırt edilmelidir. Patolojik bulgular, kesin bir boyut sınırı göstermemekle birlikte, çapı 3 mm'den küçük lezyonların genişlemiş perivasküler boşluk olma olasılığı daha yüksektir. Lakünlerin çevresinde, bazen FLAIR serilerinde halka şeklinde ince bir hiperintensite gözlemlenebilir. Bu özellik, lakünlerin perivasküler boşluklardan ayırt edilmesine yardımcı olabilir; ancak bu bulgu her zaman mevcut olmayabilir. Ayrıca, beyaz cevher

hiperintensitesine komşu olan bir perivasküler boşluk, bu bulguyu taklit edebilir [6,144,158].

Bir postmortem çalışmada, MRG ile tanımlanan lakünlerin, saçılmış yağ yüklü makrofajlar ve düzensiz kavitasyonlarla ilişkilendirildiği, bu bölgelerde ayrıca çevresel reaktif gliozis ve akson-miyelin kaybının gözlemlendiği bulunmuştur. Aynı çalışmada, lakünlerin yaşı ilerledikçe makrofaj yoğunluklarının azaldığı ve gliozisin daha fibriller bir form kazandığı dikkati çekmiştir [159].

Moreau ve ark. çalışmasında, akut subkortikal enfarktüs sonrası kavitasyonun 30. gün itibarıyla tamamlanmamış olduğu, ancak 90. günden itibaren neredeyse her zaman mevcut olduğunu saptanmıştır. Lakünlerin kavitasyonunun değerlendirilmesinde, FLAIR sekansının duyarlılığı T1W sekansına göre oldukça düşüktür. Bununla birlikte FLAIR sekansının duyarlılığı; enfarktüsün konumu, gelişimi ve eşlik eden beyaz cevher lezyonlarının şiddeti ile de ilişkilidir. Bazal ganglionlar ve beyaz cevher yerleşimli lakünlerde FLAIR sekansında kavitasyon görülme olasılığı, talamus ve beyin sapı yerleşimlilere göre daha yüksektir. Lakünlerin kavitasyonunu değerlendirmede, FLAIR sekansının T1W sekansa göre daha düşük duyarlılığının olası nedenleri arasında, FLAIR sekansının daha kalın kesitler kullanarak parsiyel volüm etkilerine yol açması ve inversiyon pulsunun santral kavitedeki sıvıyı yeterince baskılayamaması yer almaktadır. Bu nedenle, lakünleri tanımlamada sadece FLAIR sekansına güvenmek, birçok enfarktüsün beyaz cevher hiperintensitesi veya subkortikal gri cevher T2W hiperintensitesi olarak yanlış isimlendirilmesine sebep olacaktır (Şekil 2) [136].



Şekil 2: Hem aksiyal FLAIR (A) hem de aksiyal T1W (B) serilerinde, periventriküler beyaz cevherde santralinde BOS ile benzer sinyal intensitesine sahip lakün (sarı ok). Aksiyal T1W serisinde (B) santralinde BOS ile benzer sinyal intensitesine sahip laküne (kırmızı ok) karşılık gelen aksiyal FLAIR serisinde (A) gözlemlenen beyaz cevher hiperintensitesi (kırmızı ok).

2.2.3.3. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Literatürde, beyaz cevher hiperintensiteleri için lökoarayozis, beyaz cevher lezyonları, lökoensefalopati ve beyaz cevher hastalığı terimleri sıklıkla kullanılmaktadır. Lökoarayozis, BT görüntülerinde azalmış X-ışını atenüasyonu tanımlayan bir terim olup, daha sonra T2W ve FLAIR sekanslarında hiperintensiteleri tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. Beyaz cevher hiperintensiteleri, genellikle simetrik olarak, farklı boyutlarda ve gelişim aşamaları ile şiddetlerine bağlı olarak yamalı veya birleşme eğiliminde, T2W/FLAIR sekanslarında hiperintens sinyal değişiklikleri olarak tanımlanır. Beyaz cevher hiperintensiteleri, T2W sekansında BOS kadar hiperintens ve T1W sekansında BOS kadar hipointens sinyal özellikleri göstermez; bu özellikler, kavitasyon gösteren lakünlerden ayırt edilebilmesini sağlar. Ayrıca, beyaz cevher hiperintensitelerini demiyelinizan ve dismiyelinizan patolojilerden

ayrıt edilebilmesi için vasküler kökenli olduğunun belirtilmesi önerilmektedir. Derin gri cevher ve beyin sapındaki hiperintensiteler, subkortikal hiperintensiteler olarak isimlendirilmiş olup bu gruba dahil edilmemektedir. BT görüntülerinde ise, BCH tanımlamak için beyaz cevher hipoatenüasyonu veya hipodansiteleri terimlerinin kullanılması önerilmektedir [6,12,162].

Beyaz cevher hiperintensitelerinin patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir etiolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, hipoperfüzyon, venöz patolojiler ve KBB bozuklukları suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Ancak, bu faktörlerin birbirleriyle nasıl etkileşime girdiği veya başlangıçta hangi faktörün rol oynadığı henüz tam olarak belirlenmemektedir. Düşük serebral kan akışının, daha yüksek beyaz cevher lezyon yüküyle ilişkilendirildiği, ancak bu ilişkinin beyaz cevher hiperintensitelerinin gelişiminden önce değil, zamanla azalan serebral kan akışı ile bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan postmortem bir çalışmada, venöz kollajenöz gibi venöz patolojilerin, vazojenik ödem mekanizması vasıtasıyla doku hasarına neden olabileceğini öne sürülmektedir. Beyaz cevher hiperintensiteleri ile bozulmuş KBB varlığı arasındaki ilişki, hem otopsi çalışmalarında hem de MRG çalışmalarında doğrulanmıştır. Bozulmuş KBB sıvısının, plazma bileşenleri ve hücrelerin perivasküler boşluğa sızmasına yol açtığı ve bu sızıntının perivasküler inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliosis ile sonuçlandığı düşünülmektedir [12,124,135,163-171].

Normal görünen beyaz cevherdeki mikroyapısal değişiklikler, beyaz cevher bütünlüğünde azalmaya yol açabilir ve bu değişiklikler, DTI çalışmaları ile dolaylı olarak değerlendirilebilir. Bu değişiklikler, özellikle beyaz cevher hiperintensiteleri ve bu çevresindeki beyaz cevherde daha belirgin bir şekilde gözlemlenmektedir [172-175].

Beyaz cevher hiperintensiteleri hem genel popülasyonda hem de yüksek riskli hasta gruplarında inme ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Beyaz cevher hiperintensiteleri ile ilişkili artmış mortalite, en çok kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu durum, vasküler risk faktörlerinin yalnızca beyni değil, aynı zamanda periferik ve koroner arterleri de etkileyen yaygın bir hasar oluşturduğunu düşündürmektedir. Beyaz cevher hiperintensiteleri ile ilişkili artmış inme riski, vasküler risk faktörleri (yaş, HT,

sigara kullanımı, DM vb.) ile güçlü bir ilişki göstermektedir. İnme geçiren hastalarda, agresif antihipertansif tedavi hem beyaz cevher hiperintensitelerinin ilerlemesinin hem de inme sıklığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bazı hastalarda, vasküler risk faktörleri kontrol altında alındığında dahi beyaz cevher hiperintensiteleri, inme riskinde artışa neden olmaya devam etmektedir; bu durumun nedeni ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [161,176-191]. Beyaz cevher hiperintensiteleri, genel popülasyonda ve yüksek riskli gruplarda demans riskinde artışa yol açmakta olup, özellikle vasküler demans riskini arttırmaktadır. Ayrıca; genel bilişsel performans, bilişsel kontrol ve bilişsel hızda akselere kayıplara, yürüyüş bozukluklarına ve gizli nörolojik semptomlara neden olabilmektedir. Bu sebeplerle, beyaz cevher hiperintensiteleri her ne kadar insidental bir bulgu olarak değerlendirilse dahi klinik açıdan önemli bir değer taşımaktadır [3,188,189,192-203].

2.2.3.4. Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

Perivasküler boşluklar, beynin yüzeyinden parankimine doğru uzanan, damarların tipik trasesini takip eden ve damarları çevreleyen sıvı dolu fizyolojik boşluklar olarak tanımlanır. Bu boşluklar, arterler, arterioller, venler ve venüller gibi damarların çevresinde yer alır. Mikroskopik boyutlarda olan perivasküler boşlukların çapları 2 mm'nin altında kabul edilir, bu nedenle BT veya konvansiyonel MRG ile görüntülenemezler. Ancak yaş ilerledikçe, beynin bazal bölgelerinde yer alan perivasküler boşluklar belirginleşebilir. “Virchow-Robin boşlukları”, “tip 3 lakün” veya “état crible” (özellikle bazal ganglionlarda görüldüğünde) gibi terimler, perivasküler boşluklarla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Perivasküler boşluklar, en sık bazal ganglionların inferior kısımlarında ve sentrum semiovale'de bulunmakla birlikte, beyin sapında da görülebilir [5,6,12,204-214].

Perivasküler boşlukların uzun süre boyunca doğrudan subaraknoid boşluk ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Ancak, hem insanlarda hem hayvanlarda yapılan elektron mikroskopik çalışmalar, beynin pia mater tabakasının, subaraknoid boşluktaki vasküler yapılara uzandığını ve bu şekilde subaraknoid boşluk ile perivasküler boşlukları ayırdığı keşfedildi. Desmozomlar ve diğer hücreler arası bağlantılar ile

birleşen pia mater hücreleri, düzenleyici bir arayüz olarak işlev görmektedir. Ultrastrüktürel çalışmalar da insan serebral korteksinde interstisyel sıvının perivasküler boşluklarda lenfatik drenajını göstermektedir. Ancak, bazal ganglionlardaki perivasküler boşluklar, korteksteki perivasküler boşluklardan farklılık gösterir. Bazal ganglionlardaki arterlerin çevresindeki perivasküler boşluklar, iç tabakası damar duvarının adventisyasıyla, dış tabakası ise beynin pia mater tabakasıyla devamlılık gösteren iki ayrı leptomeningeal tabakadan oluşur. Buna karşın, bazal ganglionlardaki venlerin ve korteks yerleşimli arterlerin dış leptomeningeal tabakası yoktur, bu nedenle perivasküler boşluklar subpial boşluk ile devamlılık gösterir. Bu farklılıkların, interstisyel sıvı ve içindeki bileşenlerin drenajında farklı patofizyolojik süreçlere neden olabileceği düşünülmektedir. Örneğin; perivasküler boşluklarda beta amiloid birikimi, çeşitli patolojilerde serebral kortekse sıkça görülürken, bazal ganglionlarda oldukça nadirdir [215].

Perivasküler boşluk genişlediğinde görünür hale gelir ve tüm MR sekanslarında BOS ile benzer sinyal intensitesine sahip olur. Damarın seyrine dik olarak görüntülendiğinde, perivasküler boşluklar genellikle 3 mm'den küçük çaplı noktasal bir görünüm sergilerken; damarla paralel olarak görüntülendiğinde ise lineer bir görünüm alır [12,204].

Genişlemiş perivasküler boşlukların patolojik olarak kabul edilip edilmeyeceği hala tartışmalı bir konudur; patofizyolojisi net olmasa da serebral küçük damar hastalığında disfonksiyonel kan-beyin bariyerinin bir işareti olabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda, perivasküler boşluğun sadece lenfatik drenaj değil beyindeki “toksik” maddelerin drenajı ve immünolojik reaksiyonlardaki rolü ön plana çıkmıştır. Genişlemiş perivasküler boşlukların sayısının, yaş ve serebral küçük damar hastalığının diğer özellikleriyle birlikte arttığı (beyaz cevher hiperintensiteleri, lakünler) ve bazı çalışmalarda genişlemiş perivasküler boşlukların kötü bilişsel fonksiyon ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir [6,207,208,216,217].

2.2.3.5. Serebral Mikrokanamalar

Serebral mikrokanamalar, serebral parankimde genellikle 2-5 mm çapında olmakla birlikte, bazen 10 mm'ye kadar ulaşabilen küçük kanama odakları olarak tanımlanır. Bu odaklar, T2*W-GRE veya SWI sekanslarında 'blooming' artefaktı oluşturan yuvarlak, homojen hipointens alanlar olarak görülür [6,12,135,204].

Serebral mikrokanamaların histopatolojisinde, perivasküler bölgelerdeki hemosiderin birikimi ile dolu makrofajlar, tipik MR görüntüleriyle güçlü bir ilişki göstermektedir. Bununla birlikte, bazen eritrositlere de rastlanmakta olup, tüm serebral mikrohemorajilerin kronik olmadığını düşündürmektedir [12,218].

Serebral mikrokanamalar ile en sık ilişkilendirilen vaskülopatiler lipofibrohiyalinozis ve SAA olup, bu iki patoloji farklı dağılım paternlerine sahiptir. Bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı ve serebellum yerleşimli serebral mikrokanamalar genellikle lipofibrohiyalinozis (tip 1 SKDH) ile ilişkilidir; buna karşın, lobar yerleşimli serebral mikrokanamalar SAA (tip 2 SKDH) ile ilişkilidir (Şekil 1) [12].

Güncel optimize edilmiş MR sekanslarında, serebral mikrokanamaların yaklaşık %50'si tespit edilebilmektedir. Serebral mikrokanamalar genellikle asemptomatiktir ve sağlıklı yetişkinlerde de görülebilirler. Ancak, daha sıklıkla vasküler patoloji veya amiloid birikimini yansıtır. Serebral mikrokanamalar, bilişsel gerileme ile bağımsız olmak üzere inme, demans ve geçici nörolojik bozukluklar ile ilişkilidir ve intraserebral hemoraji için prediktif bir faktör oluşturur [12,54,219].

Serebral mikrokanamaların eşlik ettiği bazı patolojiler, serebral küçük damar hastalığı ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Bunlar; kavernoöz anjiom (kavernoöz malformasyon), mikrokalsifikasyon, hemorajik diffüz aksonal hasarlanma, kritik tıbbi durumlar ve mikrometastaz olarak sıralanabilir [54].

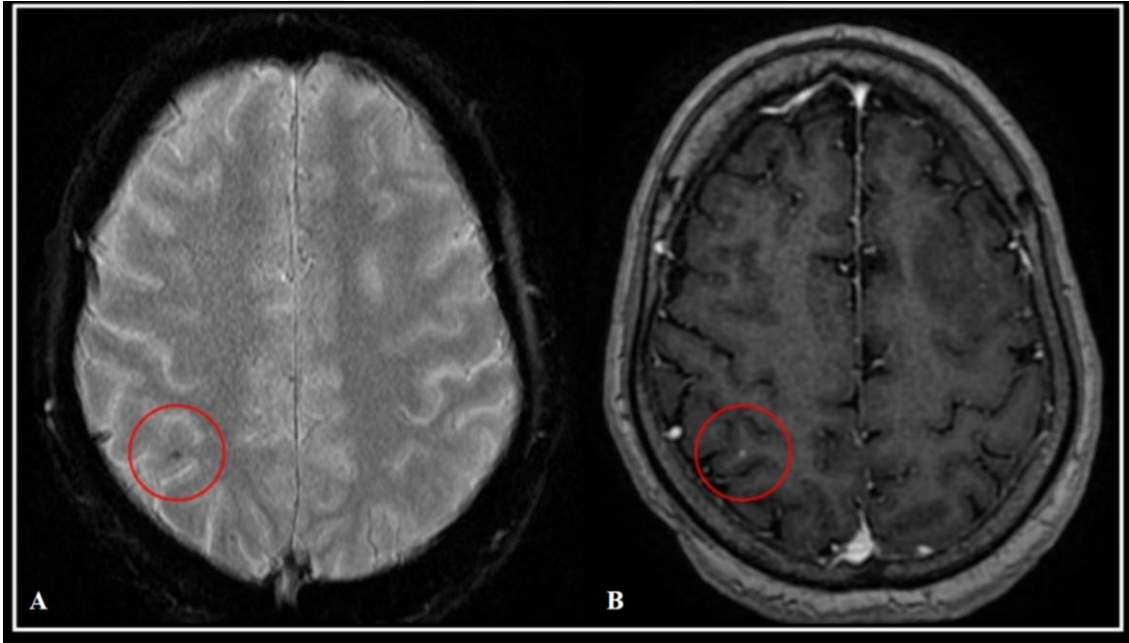
Tablo 4: Mikrokanama Eşliğinde Görülen Patolojiler ve Ayırıcı Tanıya Yönelik İpuçları

Patolojiler	İpuçları
Kavernöz anjiom (Kavernomatöz Malformasyon)	<p>Kavernöz anjiom, T1W görüntülerde patlamış mısır benzeri hiperintens ve T2W görüntülerde hemosiderine bağlı halkasal hipointens sinyal özellikleri gösteren vasküler bir lezyondur. Kanama şekline göre 4 tipe ayrılır:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tip 1 (Kavernom sınırlarını aşan ekstralezyonel büyük kanama)• Tip 2 (Subakut ve kronik kanama karışımı)• Tip 3 (Santral küçük kor içeren hemosiderin alanı)• Tip 4 (Santral küçük kor içeren hemosiderin alanı). <p>Tip 4 kavernomlar, santral kor içermemesi sebebiyle sadece SWI serilerde hipointens noktalar şeklinde görülür. SMK ile tip 4 kavernöz anjiomların ayırıcı tanısı, histolojik inceleme ile kesin olarak yapılabilir de, pratikte aile öyküsü ve görüntüleme bulgularında klasik kavernöz anjiom özellikleri bulunmayan hastalarda tanının serebral mikrokanama lehine olduğu düşünülmektedir [12,220,221].</p>
Mikrokalsifikasyon	<p>Faz görüntüleri, mikrokanamaları mikrokalsifikasyondan ayırt etmede faydalıdır [54].</p>
Hemorajik Diffüz Aksonal Hasarlanma	<p>Hemorajik diffüz aksonal hasarlanmada, mikrokanamalar tipik olarak lineer ve radyal dağılım gösterirken, serebral mikrokanamalar genellikle sferik şekillidir [54].</p>
Kritik Tıbbi Durumlar	<p>Enfektif endokardit, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ve sepsis gibi kritik tıbbi durumlarda serebral mikrokanamalar görülebilir. Patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, piyojenik vaskülit, subakut mikrovasküler inflamatuvar süreçler, endotel disfonksiyonu ve mikroemboliler olası etyolojik faktörler arasında yer almaktadır. Enfektif endokardit hastalarının yarısından fazlasında serebral mikrokanamalar</p>

saptanır ve bu hastalarda serebral mikrokamalar, genellikle kortikal bölgelerde yerleşim gösterir [222-226].

Mikrometastaz

Malign melanom, koryokarsinom, akciğer kanseri ve tiroid kanseri gibi hemorajik beyin metastazı yapma eğilimi gösteren primer tümörlerin metastazları, boyutları küçük olduğunda serebral mikrokamalar ile karışabilir. Malign melanom metastazındaki melanin içeriğinin T2 relaksasyonuna etkisi çok azdır; bu nedenle T2W görüntülerde hipointensitenin nedeni demir varlığıdır. Bazen metastazlar çok küçük olduğunda kontrastlanma göstermeyebilir ve bu hastalarda, SMK ile metastazlar arasındaki ayırıcı tanıyı yapmak zor olabilir (Şekil 3) [12,227].



Şekil 3: Malign melanom tanısı almış bir olguda; SWI serisinde (A) mikrokamama ile uyumlu milimetrik boyutlu hipointensiteye (kırmızı daire) karşılık gelen, kontrastlı T1W serisinde (B) hemorajik metastaz ile uyumlu milimetrik boyutlu kontrastlanma odağı (kırmızı daire).

2.2.3.6. Yüzeysel Kortikal Siderozis

Yüzeysel siderozis, santral sinir sisteminin yüzeysel katmanlarında, subpial mesafede, kan yıkım ürünlerinin, özellikle hemosiderinin, lineer biçimde birikimi olarak tanımlanır. Bu durum, postmortem incelemeler veya duyarlılık ağırlıklı MRG sekanslarıyla teşhis edilebilir [6, 229-234].

Yüzeysel siderozisin dağılımı ve yerleşimi, etyolojisinin tahmin edilmesinde önemli bilgiler sunar. İnfratentorial yerleşim genellikle kronik ve aralıklı kanamaları işaret ederken, dural yerleşim geçmiş cerrahiler veya tümörler ile ilişkilendirilebilir. Buna karşılık, serebral konveksitelerle sınırlı yüzeysel kortikal siderozisin SAA ile ilişkili olduğu düşünülmelidir. Yüzeysel kortikal siderozis, SAA'da kırılğan leptomeningeal damarlarda vasküler amiloidin tetiklediği tekrarlayan konveksite subaraknoid kanamalarının bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple, yüzeysel kortikal siderozis, non-amiloid SKDH ve normal popülasyonda nadiren görülen bir durum olup, SAA ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu kabul edilmekte ve hatta Boston kriterleri içerisinde yer almaktadır [229-237].

Yüzeysel kortikal siderozis bazen yalnızca bir serebral girus ve çevresindeki sulkuslarla sınırlı olabilirken, bazen daha geniş bir alana yayılabilir. SAA hastalarında görülen fokal nörolojik ataklar genellikle unilateral, rekürren ve stereotipik somatosensoriyel bozukluklar şeklindedir; bu klinik prezentasyonun, yüzeysel kortikal siderozisin anatomik lokalizasyonlarıyla korelasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle, yüzeysel kortikal siderozis tanımlanırken hangi lob ve sulkusları içerdiği açıkça belirtilmelidir. SAA'da yüzeysel kortikal siderozis varlığı, diğer olası hastalık belirteçlerinden bağımsız olarak, yeni ve tekrarlayan intraserebral kanama riskinde dramatik bir artışa ve intraserebral kanama sonrası demans gelişimine yol açmaktadır [6,9,204,229-237].

2.2.3.7. Serebral Atrofi

Serebral atrofi, travma veya enfarktüs gibi belirgin bir makroskopik fokal yaralanma olmaksızın serebral hacim kaybı olarak tanımlanır. Serebral küçük damar hastalığı varlığı ve şiddeti ile serebral atrofi arasındaki ilişki, birçok çalışmada bildirilmiş olup, serebral vasküler hasarın değerlendirilmesinde önemli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir [5,6].

Serebral atrofının görüntüleme bulguları, genel olarak simetrik beyin hacmi azalması, artmış BOS boşlukları, genişlemiş sulkuslar ve spesifik azalmış gri veya beyaz cevher ile karakterizedir [5,238].

Serebral atrofi, genel veya fokal (örneğin, hipokampüs, mezensefalon, korpus kallozum, santral, subkortikal) olabilir ve simetrik ya da asimetric özellikler gösterebilir; ayrıca dokuya özgü (örneğin, beyaz cevher) nitelikler taşıyabilir. Bu durum, çeşitli nörolojik bozukluklarda gözlemlenebilir ancak her zaman nöronal kaybın bir göstergesi olarak değerlendirilmemelidir. Serebral atrofi, yaşlanmanın doğal süreciyle birlikte ortaya çıkar, ancak kapsamı kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Serebral atrofi, bilişsel işlev bozukluğu ve demans ile ilişkilidir. Vasküler hastalık ve demans bağlamında serebral atrofının patolojik değişiklikleri; nöronal kayıp, kortikal inceltme, beyaz cevher seyrelme ve büzülmesi ile karakterize subkortikal patolojiler, venöz kollajenöz ve sekonder nörodejeneratif değişiklikleri içermektedir. Yaşlı bireylerde sıklıkla beyaz cevher hiperintensiteleri ile serebral atrofi birlikte görülür. Bu durum, beyaz cevher hiperintensitelerinin genellikle derin serebral yapılar (beyaz cevher, bazal ganglionlar vb.) üzerinde etkili olarak derin doku kaybına yol açması nedeniyle, beyin atrofisi ile önemli ölçüde ilişkilidir [5,6,164,238-244].

2.2.4. Serebral Küçük Damar Hastalığında Temporal Lob Tutulumu

Birçok hastalıkta temporal lob tutulumu gözlemlenmekle birlikte, temporal lob predominansı sergileyen patolojiler nispeten sınırlıdır. Bu patolojiler arasında Herpes Simpleks Virus (HSV) ensefaliti, nörosifiliz, mesial temporal skleroz, postiktal ödem, miyotonik distrofi tip 1, invaziv glioma, limbik ensefalit, multipl skleroz, CADASIL ve CARASIL yer almaktadır [245].

Tablo 5: Temporal Lob Tutulumu Predominansı Gösteren Patolojilerin Klinik ve MRG Bulguları [245, 266-276]

Patolojiler	Destekleyici Bulgular	MRG Özellikleri	Difüzyon Kısıtlılığı
HSV Ensefaliti	Mesial tutulum	<i>Hem gri hem beyaz cevherde sitotoksik ödem ile uyumlu T2W/FLAIR hiperintensite</i>	+ / -
Nörosifiliz	Pozitif VDRL	<i>HSV ensefaliti ile benzer</i>	-
Mesial Temporal Skleroz	Epilepsi	<i>Hipokampal atrofik-morfolojik değişiklikler ve T2W/FLAIR hiperintensite</i>	-
Postiktal Ödem	Nöbet öyküsü	<i>Temporal kortikal gri cevher ve subkortikal beyaz cevherde T2W/FLAIR hiperintensite</i>	+
Miyotonik distrofi tip 1	Muskuler distrofi	<i>Hafif kortikal atrofi ve temporoinsular bölge tutulumu</i>	-
İnvaziv glioma	Kitle etkisi Kötü sınır özellikleri	<i>Mesial temporal lobda T2W/FLAIR hiperintens TIW hipointens sinyal değişiklikleri</i>	+/-
Limbik ensefalit	Psikiyatrik semptomlar	<i>Temporal lob tutulumu değişken</i>	-
Multipl	“Dawson’s	<i>Lateral ventrikül temporal horn</i>	Bazen

Skleroz	<i>fingers”</i>	<i>komşuluğunda beyaz cevherde</i>	<i>cidarsal</i>
	<i>Paraklinik testler</i>	<i>T2W/FLAIR hiperintensiteleri</i>	+
CADASIL	<i>Aile öyküsü</i>	<i>Temporal lobun anterior ve</i>	-
	<i>Auralı migren</i>	<i>eksternal kapsüllerinde bilateral simetrik BCH tutulumu</i>	
CARASIL	<i>Alopesi</i>	<i>CADASIL’de olduğu gibi, temporal</i>	-
	<i>Ciddi lomber</i>	<i>lobun anterior ve eksternal</i>	
	<i>spondiloz</i>	<i>kapsüllerinde bilateral simetrik BCH</i>	
	<i>‘Split pons’ işareti</i>	<i>tutulumu gözlemlenir; ancak CADASIL’in aksine, BCH erken safhalardan itibaren birleşme eğiliminde</i>	

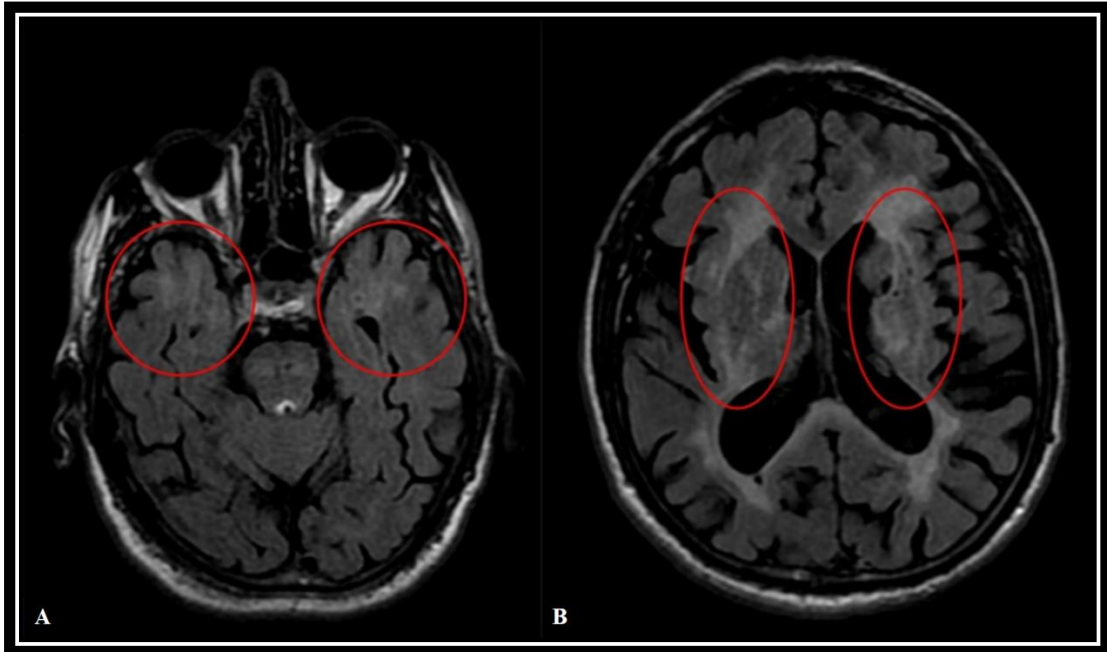
Temporal lob predominansı gösteren patolojilerin çoğu, ek tanı testleri, çeşitli görüntüleme yöntemleri ve klinik özellikler sayesinde doğru bir şekilde tanımlanabilir. Ancak, temporal lob tutulumu gösteren yaygın BCH söz konusu olduğunda, vasküler ve demiyelinizan patolojilerin ayırıcı tanısını gerçekleştirmek güçleşebilmektedir.

Multipl sklerozda, SKDH’den farklı olarak jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord tutulumu görülmekte olup görüntüleme bulgularının yanında klinik ve paraklinik testler ile de tanı desteklenmektedir [281].

CADASIL hastalarında beyaz cevher hiperintensiteleri, genellikle perivanküler bölge ve derin beyaz cevherde bilateral ve simetrik tutulum gösterirken, lobar dağılım en yaygın olarak frontal lobda görülmekte, bunu takiben temporal ve parietal loblarda yer almaktadır. Temporal lob anterior tutulumu, CADASIL tanısında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BCH, beyin sapında ağırlıklı olarak perforan arterlerin beslediği ponsa ve daha az sıklıkla mesensefalonda izlenir; medulla tipik olarak korunur [8,9,61,100].

Hem CADASIL hem de diğer serebral küçük damar hastalıklarında görülen lezyonlarının dağılımına ilişkin en kabul gören açıklama, bu lezyonların uzun ve dar

arteriyoller tarafından beslenen, kollateral dolaşımı bulunmayan ve dolayısıyla küçük damar hastalığına karşı özellikle hassas olan “terminal bölgelerde” ortaya çıktığı şeklindedir. Kortikal ve subkortikal bölgelerin farklı vasküler beslenmeye sahip olması ve subkortikal bölgenin uzun ve dar arteriyoller tarafından beslenmesi nedeniyle, her iki patolojide de subkortikal tutulum gözlenirken kortikal tutulum genellikle görülmez; bu durumda arkuat fiberlerin korunması tipiktir. Kortikal ve arkuat fiberlerde korunma, en iyi sagittal ve koronal görüntüleme planlarında görüntülenir. Ancak bu açıklama, patolojilerin lezyon paternlerindeki farklılıkları tam olarak izah edememektedir. Lezyon paternleri arasındaki farklılıklara dair öne sürülen teorilerden biri, CADASIL’de daha geniş çaplı küçük damarların da etkilenebileceği yönündedir. Her iki patolojide de çok dar küçük damarlarla beslenen derin, periventriküler ve frontal beyaz cevher etkilenirken, daha geniş çaplı küçük damarlarla beslendiği düşünülen temporal lobun anterior kesimi ve eksternal kapsül bölgeleri, CADASIL’de tutulmakta, diğer küçük damar hastalıklarında ise nadiren etkilenmektedir. Ayrıca temporal lobun anterior bölgesindeki perivasküler boşlukların, bu bölgeye özgü kıvrımlı yapısı ve anterior temporal arterin vaskülarizasyonu nedeniyle daha belirgin olduğu ve bu durumun BCH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [8,9,92-99,102-104,115-117].



Resim 4: CADASIL tanılı bir olguda, aksiyal FLAIR serilerinde, (A) bilateral temporal lob anterior bölgelerinde (kırmızı daire) ve (B) bilateral eksternal kapsülde (kırmızı ovoid) simetrik BCH tutulumu.

Vasküler bilişsel bozukluklarına neden olan patolojiler arasında serebral küçük damar hastalığı, %50-70 oranında sıklığı ile ilk sırada yer almakta olup, bu bozukluk, hafif bilişsel bozukluktan vasküler demansa kadar geniş bir yelpazede farklı derecelerde bilişsel bozuklukları kapsamaktadır. Serebral küçük damar hastalığı, frontal lob ile subkortikal ağları etkileyerek tipik subkortikal işlev bozukluğuna yol açar. Ayrıca, temporal lob ile ilişkili bilişsel bozukluk da üzerinde durulan önemli bir inceleme konusudur. Amigdala devresindeki bozulmanın karar verme ve emosyonel regülasyon süreçlerini etkilediği yönündeki bulgular son dönemde dikkati çekici bir inceleme konusu olmuştur [247-251].

Mesial temporal atrofi, nörodejenerasyonda en sık görülen MRG bulgusudur ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığı ve vasküler demans, en yaygın demans türleri olarak, patolojileri ve risk faktörlerinde belirgin örtüşmelere sahiptir. Her iki hastalığın patofizyolojisinde nörodejenerasyon önemli bir rol oynamaktadır ve her iki hastalık da HT, DM ve hiperlipidemi gibi benzer vasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Serebral küçük damar hastalığı ile mesial temporal atrofi arasındaki ilişki ve bilişsel işlev üzerindeki etkileri birçok çalışmada değerlendirilmiş olup anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir [252-265].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki Etik Kurul Başkanlığı'ndan 11.09.2024 tarih ve 2024/09-08 sayılı karar ile izin alınmıştır (Ek 1).

(Etik kurul başvuru numarası 2024-129).

3.2. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Çalışmamıza 01.06.2023 ile 01.06.2024 tarihleri arasında, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalına MRG amacıyla başvuran, 18 yaşından büyük, inme dışı nedenler ile MRG yapılmış ve SKDH saptanan 80 hasta dahil edildi.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Yetersiz görüntü kalitesi ve büyük damar tutulumu ile uyumlu enfarktüs ile normal basınçlı hidrosefaliye ait görüntüleme bulguları gösteren 12 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri

MRG incelemeleri, 1,5 T MR cihazı (Signa Excite; GE Medical Systems, Wisconsin, USA) ile standart kafa sargısı kullanılarak yapıldı. MR sekansları ve parametreleri Tablo 6'de yer almaktadır.

Tablo 6: Çalışmamızda Kullanılan MRG Sekans Parametreleri

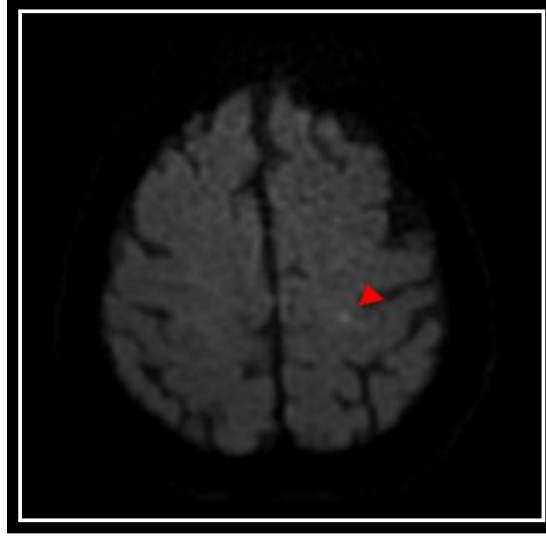
Düzlem	Sekans	TR/TE (ms)	T1 (ms)	b değeri	Matriks	Kesit Kalınlığı (mm)
<i>Sagittal</i>	<i>T1 FSE*</i>	<i>660/6.74</i>	-	-	<i>256x224</i>	<i>5</i>
<i>Aksiyal</i>	<i>T1 FSE</i>	<i>500/9</i>	-	-	<i>256x224</i>	<i>4</i>
<i>Aksiyal</i>	<i>T2 FSE</i>	<i>4440/86.02</i>	-	-	<i>320x224</i>	<i>4</i>
<i>Koronal</i>	<i>T2 FSE-IR**</i>	<i>5300/38.24</i>	<i>160</i>	-	<i>320x224</i>	<i>4</i>
<i>Aksiyal</i>	<i>T2 FLAIR</i>	<i>8402/104.76</i>	<i>2100</i>	-	<i>256x192</i>	<i>4</i>
<i>Aksiyal</i>	<i>DWI</i>	-	-	<i>b=1000</i>	<i>128x128</i>	<i>4</i>
<i>Aksiyal</i>	<i>ADC harita</i>	-	-	<i>b=1000/b=0</i>	<i>128x128</i>	<i>4</i>

*FSE (Fast Spin Echo)

**FSE-IR (Fast Spin Echo - Inversion Recovery)

3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

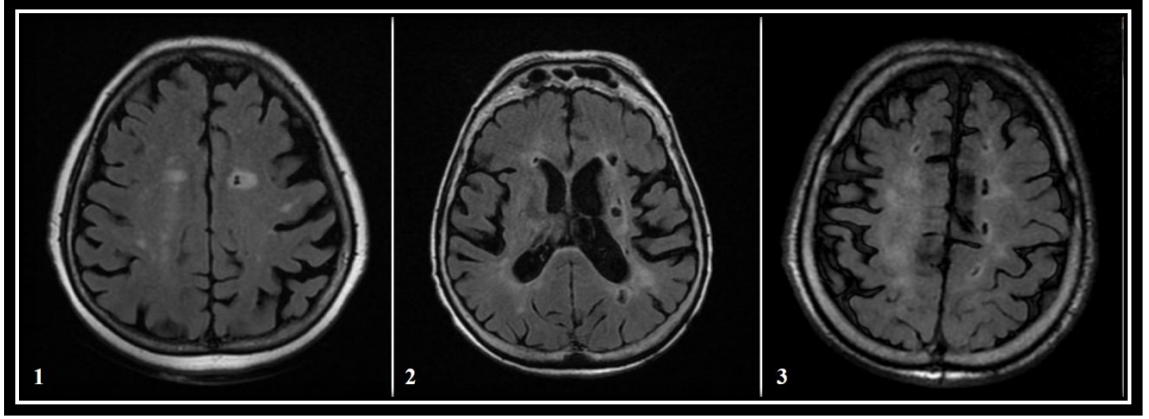
Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüs tanısında, STRIVE-1 kriterleri [6] kullanılarak, varlık veya yokluk durumuna göre bir derecelendirme yapılmıştır. Bu tanıyı koyarken, akut iskemik enfarktüs ile uyumlu olarak DWI serisinde hiperintens ve ADC haritasında hipointens sinyal değişiklikleri gözlemlenmesi, aksiyal kesitlerde boyutunun 20 mm'yi geçmemesi ve penetran arterlerin suladığı bölgelerde (örneğin internal kapsül, bazal ganglionlar, talamus, sentrum semiovale ve pons) lokalize olması gerekmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Aksiyal DWI serisinde, solda centrum semiovale düzeyinde SCE ile uyumlu noktasal difüzyon kısıtlılığı gösteren sinyal odağı (kırmızı ok başı).

Lakünlerin tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirilmesinde Lee ve ark. ölçeği [278] kullanılmıştır. Tanı için, lakünlerin subkortikal yerleşim göstermesi, yuvarlak veya oval bir şekle sahip olması, BOS benzeri sıvı ile dolu olması ve T2W/FLAIR serilerde hiperintens, T1W serilerde hipointens sinyal özellikleri göstermesi gerekmektedir. Ayrıca, aksiyal kesitlerde boyutlarının 3-15 mm arasında olması ve GPVB'den ayrıştırılabilmesi önemlidir. Lee ve ark. ölçeği, toplam lakün sayısına dayanarak üç derecede sınıflandırılmaktadır (Şekil 6):

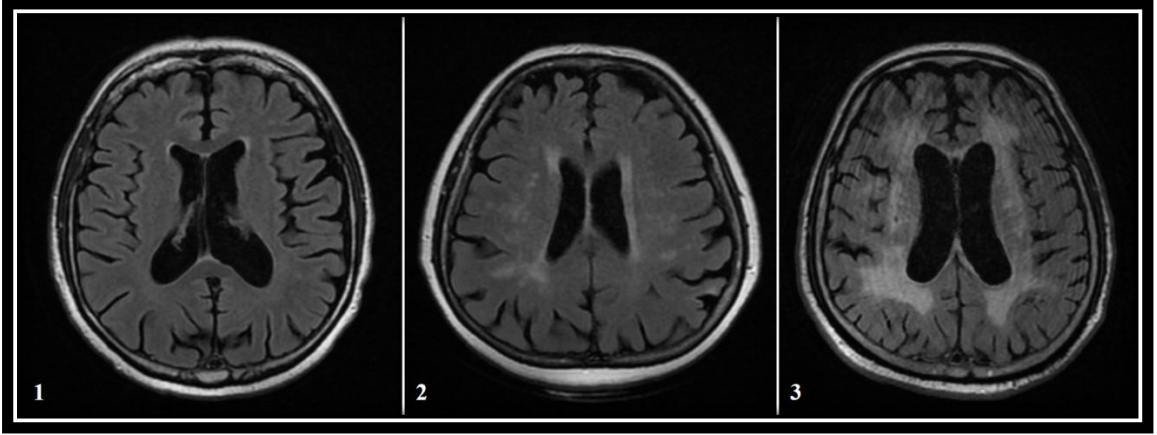
- 1: 1-3 adet lakün
- 2: 4-10 adet lakün
- 3: >10 adet lakün



Şekil 6: Aksiyal FLAIR serilerinde, Lee ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen lakün örnekleri (1, 2, 3).

Beyaz cevher hiperintensitelerinin tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirilmesinde Fazekas ve ark. ölçeği [277] kullanılmıştır. Beyaz cevher hiperintensitelerinin tanısını koyarken, bilateral serebral beyaz cevherde genellikle simetrik, farklı boyutlarda ve gelişim aşamaları ile şiddetlerine bağlı olarak yamalı veya birleşme eğiliminde, T2W/FLAIR sekanslarında hiperintens sinyal değişiklikleri olması gerekmektedir. Ayrıca, lakünlerin kavitasyonundan ayırt edilebilmesi için T2W sekansında BOS kadar hiperintens ve T1W sekansında BOS kadar hipointens sinyal özellikleri göstermesi gerekmektedir. Periventriküler yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri üç dereceye ayrılmaktadır (Şekil 7):

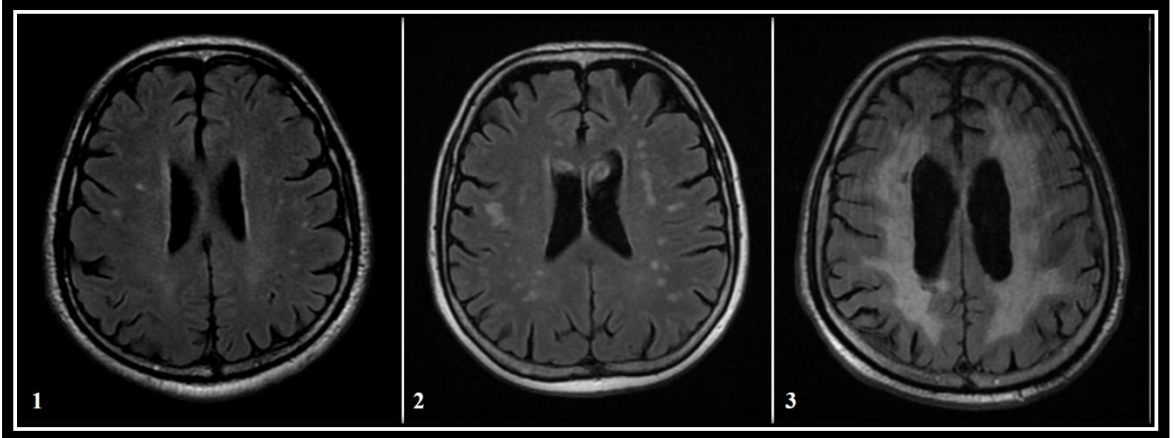
- 1: Şapka veya çizgilenme şeklinde BCH
- 2: Düzgün bir hale şeklinde BCH
- 3: Düzensiz ve derin beyaz cevhere uzanan BCH



Şekil 7: Aksiyal FLAIR serilerinde, Fazekas ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen P-BCH örnekleri (1, 2, 3).

Derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri de üç dereceye ayrılmaktadır (Şekil 8):

- 1: Noktasal odaklar şeklinde BCH
- 2: Birleşmeye başlayan odaklar şeklinde BCH
- 3: Büyük ve birleşen BCH)

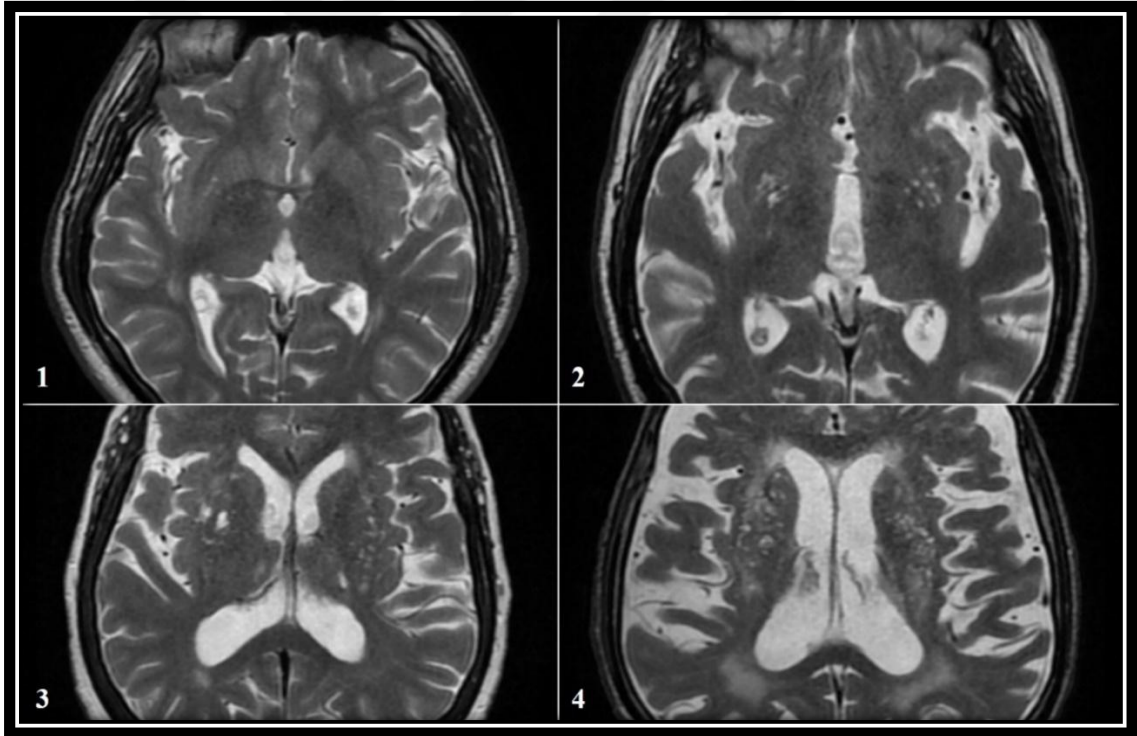


Şekil 8: Aksiyal FLAIR serilerinde, Fazekas ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen D-BCH örnekleri (1, 2, 3).

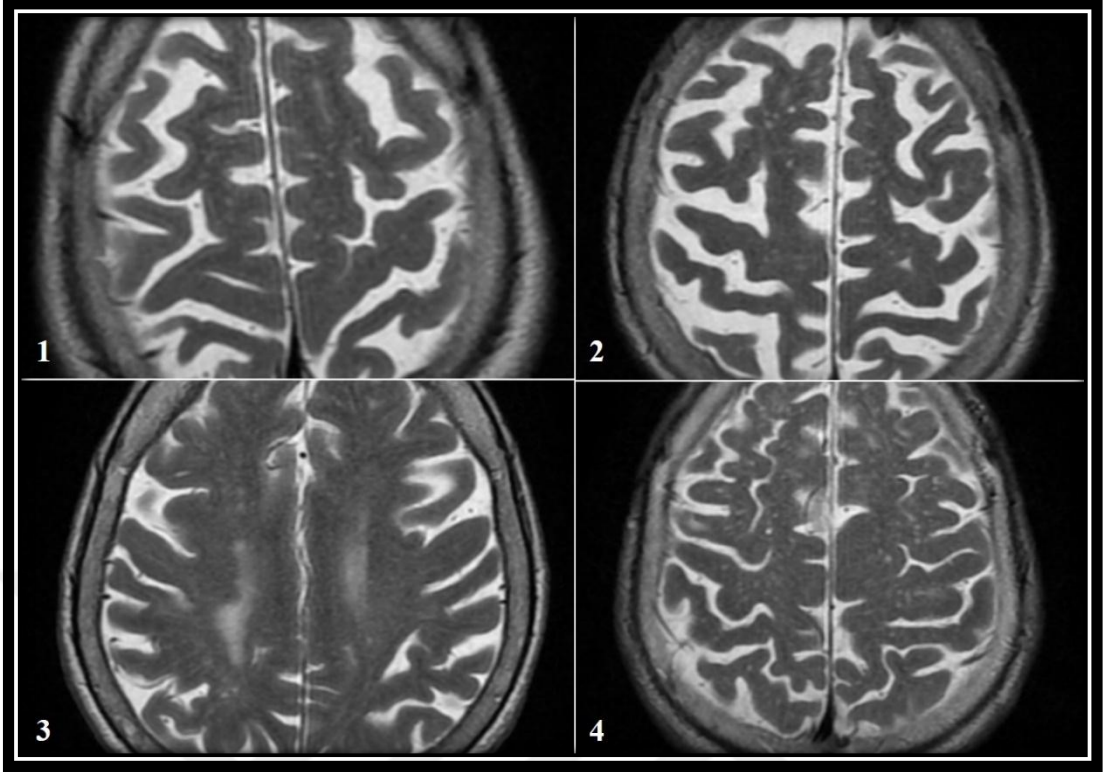
Genişlemiş perivasküler boşlukların tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirilmesinde Doubal ve ark. ölçeği [216] kullanılmıştır. Tanı için, perivasküler boşlukların yuvarlak, oval veya lineer şekilli olması, BOS benzeri sıvı ile dolu

bulunması ve T2W/FLAIR serilerde hiperintens, T1W serilerde hipointens sinyal özellikleri göstermesi gerekmektedir. Ayrıca, aksiyal kesitlerde çapının 2 mm'yi geçmemesi ve lakünden ayırt edilmesi önemlidir. Doubal ve ark. ölçeğine göre, bazal ganglionlar ve sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ayrı ayrı değerlendirilmiş olup, genişlemiş perivasküler boşlukların toplam sayısına göre dört derecede sınıflandırılmaktadır (Şekil 9-10):

- 1: 1-10 adet GPVB
- 2: 11-20 adet GPVB
- 3: 21-40 adet GPVB
- 4: >40 adet GPVB)



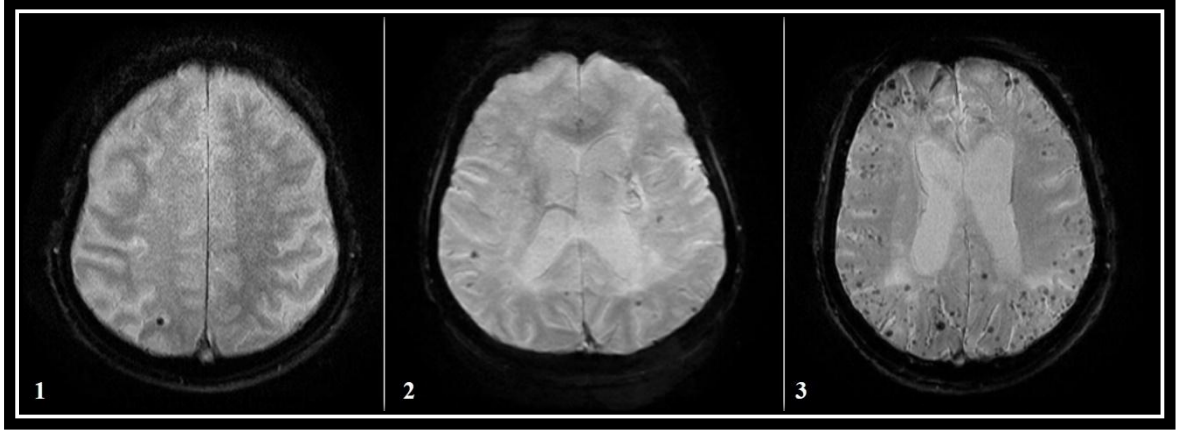
Şekil 9: Aksiyal T2W serilerinde, Doubal ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen BG-GPVB örnekleri (1, 2, 3, 4).



Şekil 10: Aksiyal T2W serilerinde, Doubal ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen SS-GPVB örnekleri (1, 2, 3, 4).

Serebral mikrokkanamaların tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirilmesinde Lee ve ark. ölçeği [278] kullanılmıştır. Tanı için; serebral mikrokkanamaların 2-5 mm, en fazla 10 mm boyutlarında olması, yuvarlak ve iyi sınırlı bir yapıda bulunması, T2*W-GRE veya SWI serilerinde hipointens olarak izlenmesi ve T2W serilerinde görünmemesi gerekmektedir. Lee ve ark. ölçeği, toplam serebral mikrokkanama sayısını temel alarak üç derecede sınıflandırılmaktadır (Şekil 11):

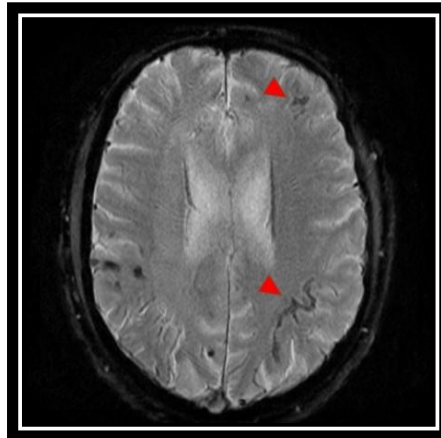
- 1: 1-5 adet SMK
- 2: 6-15 adet SMK
- 3: >15 adet SMK



Şekil 11: Aksiyal SWI serilerinde, Lee ve ark. ölçeğine göre derecelendirilen SMK örnekleri (1, 2, 3).

Yüzeyel kortikal siderozis tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirmesinde Charidimou ve ark.'nın multifokalite ölçeği [279] kullanılmıştır. Tanı için, girus ve/veya komşuluğundaki sulkus ile sınırlı, kurvilineer, homojen, iyi sınırlı ve ince bir yapıda T2*W-GRE veya SWI serilerinde hipointens sinyal özelliği göstermesi gerekmektedir (Şekil 12). Charidimou ve ark.'nın multifokalite ölçeği, her hemisferin ayrı ayrı 1 ve 2 olarak derecelendirildiği bir sistem olup, toplamda 1-4 arasında bir derece belirlenir:

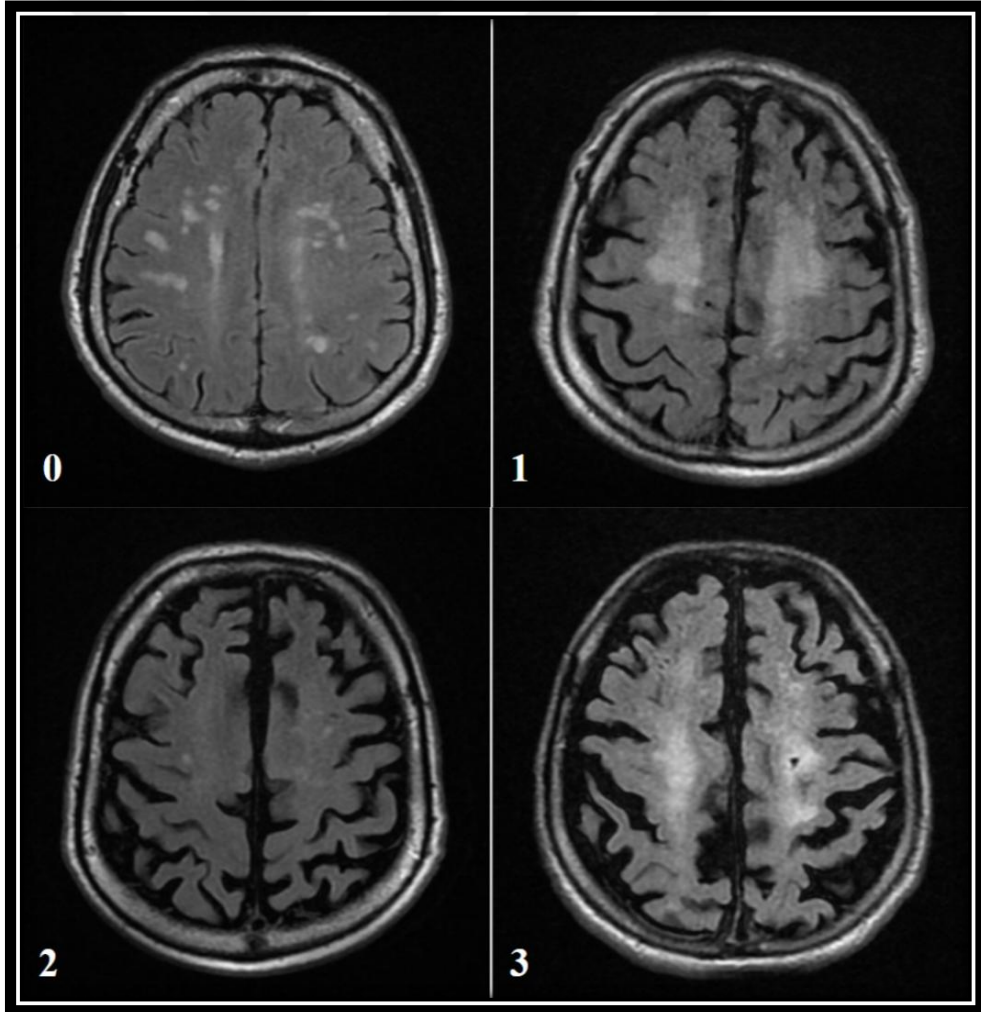
- 1: 1-3 bitişik sulkusta YKS
- 2: ≥ 2 bitişik olmayan sulkus ya da >3 bitişik sulkusta YKS



**Şekil 12: Aksiyal SWI serisinde, yüzeysel kortikal siderozis örnekleri
(kırmızı ok başları).**

Serebral atrofi tanısında STRIVE-1 kriterleri [6] ve derecelendirilmesinde global kortikal atrofi (Pasquier) ölçeği [285] kullanılmıştır. Tanı için, beynin volüm kaybının, travma veya enfarktüs gibi fokal makroskopik yaralanmalar olmaksızın bulunması gerekmektedir. Global kortikal atrofi ölçeği, ventriküller ile sulkusların genişlemesinin subjektif görsel analizi temel alarak üç derecede sınıflandırmaktadır (Şekil 13):

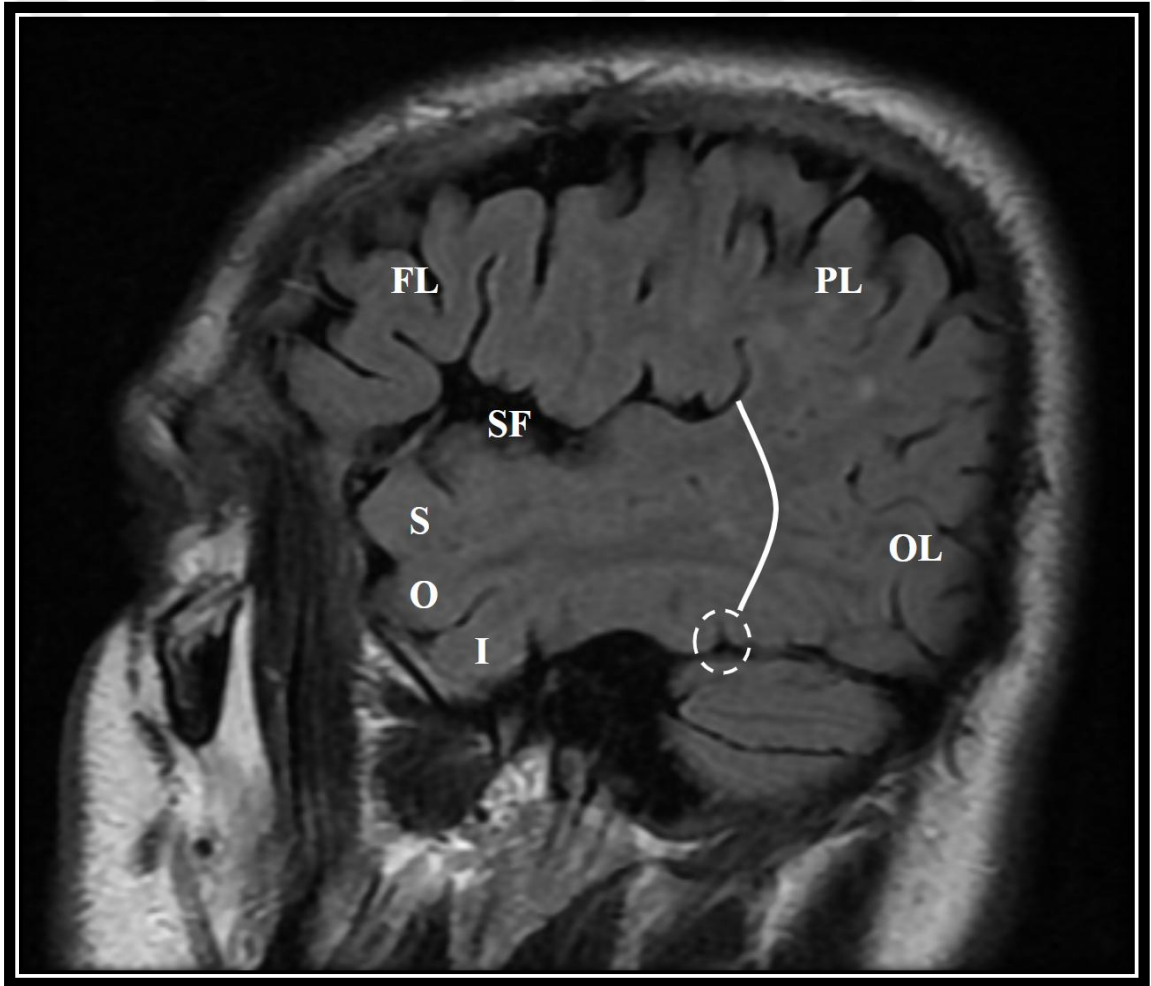
- 1 (Hafif): Sulkuslarda açılma ve hafif ventriküler genişleme
- 2 (Orta): Giruslarda belirgin volüm kaybı ve orta düzeyde ventriküler genişleme
- 3 (Ciddi): Giruslarda “bıçak ağzı” şeklinde volüm kaybı



Şekil 13: Aksiyal FLAIR serilerinde, global kortikal atrofi ölçeğine göre derecelendirilen serebral atrofi örnekleri (0, 1, 2, 3).

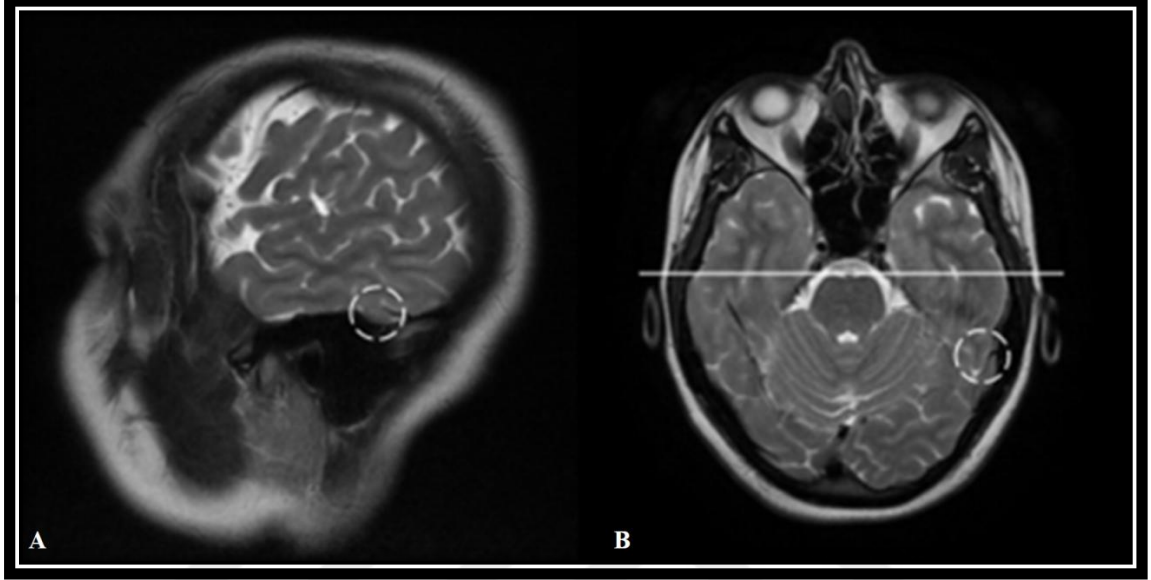
Temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerini (TL-BCH) değerlendirirken, anterior ve posterior kısımlarını ayırt edebilmek için aksiyal kesitlerde preokspital çentiğin görüldüğü düzeyde, ponsun anterior konturuna paralel bir koronal hat çizilmiştir. TL-BCH değerlendirilirken, bu hattın anterior ve posterior kesimleri ayrı ayrı iki kategoride incelenmiştir (Şekil 14-15-16):

- 1: Temporal lobda sadece posteriorda BCH
- 2: Temporal lobda hem anterior hem posteriorda BCH

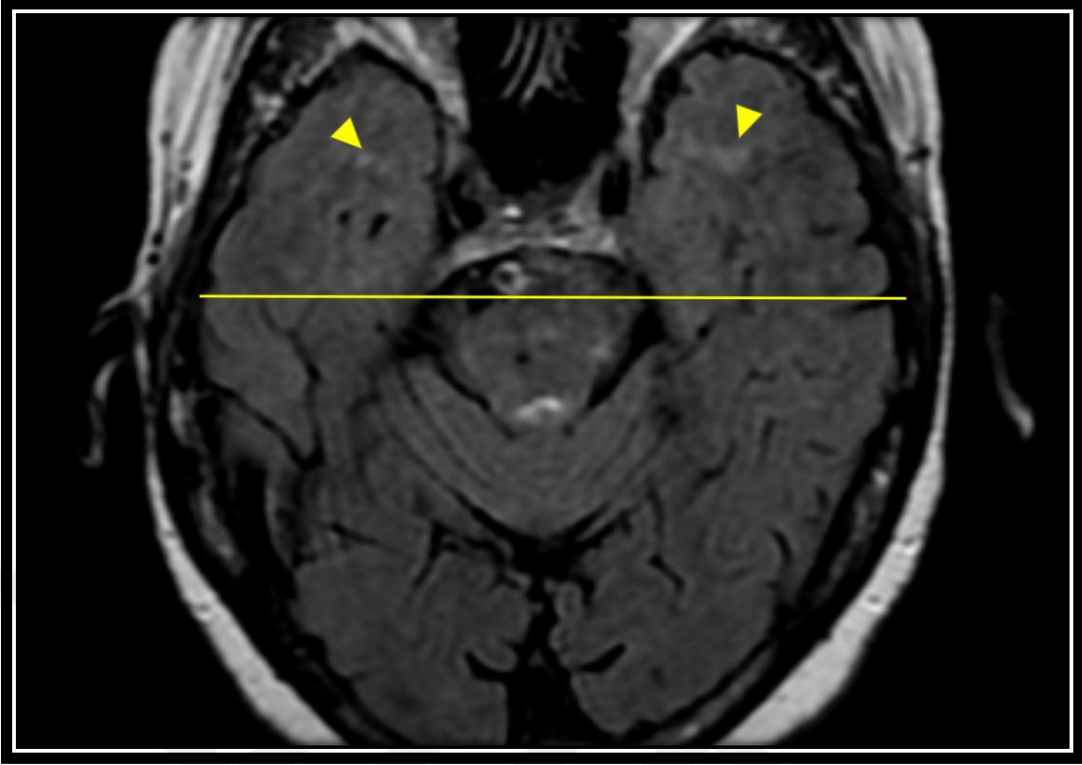


Şekil 14: Temporal lob anatomisine dair sagittal FLAIR serisinde, temporal lob; superiorda frontal (FL) ve parietal (PL) loblarla Sylvian fissür (SF) aracılığıyla, posteriorda ise oksipital lobdan (OL) preokspital çentikten (kesik çizgili yuvarlak)

Sylvian fissüre doğru uzanan hayali bir temporo-okcipital çizgi (beyaz eğri çizgi) ile ayrılmaktadır. Ayrıca, temporal lob, superior ve inferior sulkuslar tarafından superior (S), orta (O) ve inferior (I) temporal giruslara bölünmektedir.



Şekil 15: Sagittal T2W serisinde (A) preokspital çentik (beyaz kesintili daire); aksiyal T2W serisinde (B) preontin koronal hat (beyaz çizgi) ve preokspital çentik (beyaz kesintili daire).



Şekil 16: Aksiyal FLAIR serisinde, prepontin koronal hattın (sarı hat) anteriorunda yer alan BCH (sarı ok başları)

3.6. Veri Analizi

Toplam 68 hastanın kranial MRG görüntüleri, Radyoloji Anabilim Dalı'nda PACS üzerinden, Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK (kıdemli nöroradyolog) ve Dr. Bilge GÜLTAÇ tarafından ortak karar alınarak retrospektif bir şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, hasta dosyalarından dokümente edilmiştir.

3.7. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler Windows işletim sistemi ile uyumlu Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 27.0 yazılımı, tanımlayıcı bulguların sunumunda frekans, yüzde değerleri, grafikler kullanıldı.

Jamovi versiyon 2.5.5 sürümü kullanılarak istatistiksel bilgiler elde edildi. İndeks test analizinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, 95% güven aralığındaki tahmini, maksimum ve minimum sensitivite ile spesifite yüzdeleri değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $70,7 \pm 8,9$ (min-max = 30-88) yıl ve cinsiyet dağılımı kadın (n=27, %39,7); erkek (n=41, %60,3) şeklindeydi.

4.2. Radyolojik Bulgular

Çalışmamızdaki hastalarda saptanan SKDH'nin MRG bulgularının prevalansları Tablo 7 sıralanmaktadır.

Tablo 7: Çalışmamızda Saptanan Serebral Küçük Damar Hastalığı Bulgularının Prevalansları

	<i>Bulgular</i>	<i>Prevalans (n=68)</i>
1	<i>Bazal Ganglion-Genişlemiş Perivasküler Boşluklar</i>	<i>%100 (n=68)</i>
2	<i>Periventriküler-Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	<i>%98,5 (n=67)</i>
3	<i>Derin Beyaz-Cevher Hiperintensiteleri</i>	<i>%95,6 (n=65)</i>
4	<i>Sentrum Semiovale-Genişlemiş Perivasküler Boşluklar</i>	<i>%83,8 (n=57)</i>
5	<i>Serebral Atrofi</i>	<i>%79,4 (n=54)</i>
6	<i>Lakünler</i>	<i>%73,5 (n=50)</i>
7	<i>Serebral Mikrokanamalar</i>	<i>%57,3 (n=39)</i>
8	<i>Temporal Lob-Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	<i>%39,7 (n=27)</i>
9	<i>Yüzeyel Kortikal Siderozis</i>	<i>% 33,9 (n=23)</i>
10	<i>Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs</i>	<i>%13,2 (n=9)</i>

Çalışmamızdaki hastalarda saptanan serebral küçük damar hastalığı bulgularına ait özet Tablo 8'de bulunmaktadır.

Tablo 8: : Çalışmamızda Saptanan Serebral Küçük Damar Hastalığı Bulgularının Evrelerine Göre Prevalans, Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

SKDH Bulguları	Prevalans (n=68)		Yaş		Cinsiyet				
			Ortalaması (yıl)		Kadın		Erkek		
	n	%	Ort.	±SD	n	%	n	%	
Lakünler	1	29	42,6	71,4	6,9	10	14,7	19	28
	2	15	22,1	71,2	7	6	8,8	9	13,2
	3	6	8,8	71,1	9,1	1	1,5	5	7,3
	Toplam	50	73,5	71,3	7	17	25	33	48,5
Periventriküler- Beyaz Cevher	1	17	25	69,8	7,3	8	11,8	9	13,2
	2	22	32,3	72	7,7	9	13,2	13	19,1
	3	28	41,2	70,4	10,8	10	14,7	18	26,5
	Toplam	67	98,5	70,8	9	27	39,7	40	58,8
Hiperintensiteleri Derin- Beyaz Cevher	1	22	32,3	71,2	7	7	10,3	15	22
	2	28	41,2	72,2	7,6	10	14,7	18	26,5
	3	15	22,1	67,8	13	8	11,8	7	10,3
	Toplam	65	95,6	70,9	9	25	36,8	40	58,8
Sentrum Semiovale- Genişlemiş Perivasküler Boşluklar	1	20	29,4	70,1	5,7	9	13,2	11	16,2
	2	9	13,2	71,3	9,4	4	5,9	5	7,3
	3	8	11,8	72	4,6	3	4,4	5	7,3
	Toplam	57	83,8	71,6	7,3	23	33,8	34	50
Bazal Ganglion- Genişlemiş Perivasküler Boşluklar	1	19	27,9	66,6	12,2	10	14,7	9	13,2
	2	18	26,5	69,2	7,3	4	5,9	14	20,6
	3	15	22,1	71,5	5,4	6	8,8	9	13,2
	Toplam	68	100	70,7	8,9	27	39,7	41	60,3
Serebral	1	29	42,7	72,3	5,5	13	19,1	16	23,5

<i>Atrofi</i>	<i>2</i>	22	32,3	72,1	8,1	8	11,8	14	20,6
	<i>3</i>	3	4,4	73,7	14	0	0	3	4,4
	<i>Toplam</i>	54	79,4	73	7	21	30,9	33	48,5
<i>Serebral Mikrokanamalar</i>	<i>1</i>	25	36,8	71,6	6,2	8	11,8	17	25
	<i>2</i>	5	7,3	73,6	4,5	2	2,9	3	4,4
	<i>3</i>	9	13,2	71,2	5,9	3	4,4	6	8,8
	<i>Toplam</i>	39	57,3	71,8	7,6	13	19,1	26	38,2
<i>Yüzeyel Kortikal Siderozis</i>	<i>1</i>	6	8,8	64,3	9,8	2	2,9	4	5,9
	<i>2</i>	8	11,8	73,5	8,1	4	5,9	4	5,9
	<i>3</i>	1	1,5	77	0	0	0	1	1,5
	<i>4</i>	8	11,8	72,2	5,4	3	4,4	5	7,4
	<i>Toplam</i>	23	33,9	70,8	8,2	9	13,2	14	20,7
<i>SCE</i>		9	13,2	71,8	5,4	3	4,4	6	8,8
<i>Temporal Lob- Beyaz Cevher Hiperintensiteleri</i>	<i>1</i>	16	23,5	68,4	9,6	3	4,4	13	19,1
	<i>2</i>	27	39,7	68,9	11,2	11	16,2	16	23,5

Nominal değişken olan SCE ile ordinal değişkenler arasındaki istatistiksel ilişki, Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir; ordinal değişkenlerin kendi arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Ayrıca, TL-BCH'nin kategorik dağılımını etkileyen değişkenler, ordinal lojistik regresyon analizi ile analiz edilmiştir.

Tablo 9: Çalışmamızda Saptanan Serebral Küçük Damar Hastalığı

Ordinal Bulguları Arasındaki Spearman Korelasyon Testi

Sonuçları

<i>Değişkenler</i>		<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
<i>P-BCH</i>	<i>D-BCH</i>	0,703	0,000
<i>P-BCH</i>	<i>SMK</i>	0,416	0,000
<i>SMK</i>	<i>YKS</i>	0,567	0,000

<i>Lakünler</i>	<i>SMK</i>	<i>0,387</i>	<i>0,001</i>
<i>Lakünler</i>	<i>P-BCH</i>	<i>0,383</i>	<i>0,001</i>
<i>D-BCH</i>	<i>SMK</i>	<i>0,346</i>	<i>0,004</i>
<i>P-BCH</i>	<i>BG-GPVB</i>	<i>0,330</i>	<i>0,006</i>
<i>D-BCH</i>	<i>SS-GPVB</i>	<i>-0,309</i>	<i>0,010</i>
<i>Lakünler</i>	<i>D-BCH</i>	<i>0,298</i>	<i>0,014</i>
<i>Lakünler</i>	<i>SS-GPVB</i>	<i>-0,266</i>	<i>0,014</i>
<i>P-BCH</i>	<i>SA</i>	<i>0,296</i>	<i>0,014</i>
<i>YKS</i>	<i>SA</i>	<i>0,260</i>	<i>0,032</i>
<i>SS-GPVB</i>	<i>BG-GPVB</i>	<i>0,250</i>	<i>0,040</i>
<i>D-BCH</i>	<i>YKS</i>	<i>0,241</i>	<i>0,047</i>
<i>D-BCH</i>	<i>SA</i>	<i>0,190</i>	<i>0,121</i>
<i>P-BCH</i>	<i>SS-GPVB</i>	<i>-0,178</i>	<i>0,145</i>
<i>P-BCH</i>	<i>YKS</i>	<i>0,179</i>	<i>0,145</i>
<i>SS-GPVB</i>	<i>SA</i>	<i>-0,159</i>	<i>0,196</i>
<i>BG-GPVB</i>	<i>SMK</i>	<i>0,125</i>	<i>0,311</i>
<i>BG-GPVB</i>	<i>YKS</i>	<i>-0,084</i>	<i>0,496</i>
<i>BG-GPVB</i>	<i>SA</i>	<i>0,096</i>	<i>0,438</i>
<i>SS-GPVB</i>	<i>SMK</i>	<i>-0,073</i>	<i>0,554</i>
<i>SS-GPVB</i>	<i>YKS</i>	<i>-0,032</i>	<i>0,793</i>

Tablo 10: Çalışmamızda Saptanan Serebral Küçük Damar Hastalığı Ordinal Bulguları ile Yaş Arasındaki Spearman Korelasyon Testi Sonuçları

		Korelasyon Katsayısı	p-değeri
<i>Yaş</i>	<i>BG-GPVB</i>	<i>0,401</i>	<i>0,001</i>
	<i>SA</i>	<i>0,306</i>	<i>0,011</i>
	<i>Lakünler</i>	<i>-0,029</i>	<i>0,817</i>
	<i>P-BCH</i>	<i>0,090</i>	<i>0,467</i>
	<i>D-BCH</i>	<i>-0,044</i>	<i>0,725</i>

<i>SS-GPVB</i>	<i>0,212</i>	<i>0,082</i>
<i>SMK</i>	<i>0,048</i>	<i>0,695</i>
<i>YKS</i>	<i>0,005</i>	<i>0,966</i>
<i>SCE</i>	<i>0,050</i>	<i>0,686</i>

4.2.1. Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarktüs

Çalışmamızdaki hastalarda, yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktüs prevalansı %13,2 (n=9) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında onuncu (sonuncu) sırada yer almaktadır (Tablo 7). Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, SCE ile lakünler arasında anlamlı pozitif ilişki (p değeri 0,014) bulunmuştur (Tablo 11). SCE ile P-BCH, D-BCH, SS-GPVB, BG-GPVB, SMK, YKS, SA ve yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9-10).

Tablo 11: SCE ile Ordinal Bulgular İçin Mann-Whitney U Testine Dayalı İstatistiksel Anlamlılık Değerleri

<i>Nominal Bulgu</i>	<i>Ordinal Bulgu</i>	<i>Korelasyon Katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
<i>SCE</i>	<i>Lakünler</i>	<i>0,300</i>	<i>0,014</i>

4.2.2. Lakünler

Çalışmamızdaki hastalarda, lakünlerin prevalansı %73,5 (n=50) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında altıncı sırada yer almaktadır (Tablo 7). Lakünlerin prevalansı evrelerine göre incelendiğinde, evre 1'de (%42,6 n=29) en yüksek prevalans saptanırken, evre 2'de (%22,1 n=15) ve evre 3'te (%8,8 n=6) giderek azalmaktadır. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, lakünler ile SMK (p-değeri 0,001) ve P-BCH (p-değeri 0,001) arasında güçlü ve anlamlı pozitif ilişkiler; lakünler ile D-BCH ve SCE arasında anlamlı pozitif bir ilişkiler (p-değeri 0,014); lakünler ile SS-GPVB (p-değeri 0,014) arasında ise anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9,11). Lakünler ile BG-GPVB, YKS, SA ve yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9,10).

4.2.3. Periventriküler Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Çalışmamızdaki hastalarda, periventriküler yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerini prevalansı %98,5 (n=67) olarak belirlenmiş olup, serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında ikinci sırada yer almaktadır (Tablo 7). Periventriküler yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansı evrelerine göre incelendiğinde, evre 1'de (%25 n=17) en düşük, evre 2'de (%32,3 n=22) ve evre 3'te (%41,2 n=28) ise giderek artan prevalanslar gözlemlenmiştir. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, P-BCH ile D-BCH (p-değeri 0,000), SMK (p-değeri 0,000), lakünler (p-değeri 0,001) ve BG-GPVB (p-değeri 0,006) arasında güçlü ve anlamlı pozitif ilişkiler; P-BCH ile SA (p değeri 0,014) arasında ise anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9). Öte yandan, P-BCH ile SS-GPVB, YKS, SCE ve yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9-11).

4.2.4. Derin Beyaz Cevher Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Çalışmamızdaki hastalarda, derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansı %95,6 (n=65) olarak belirlenmiştir ve bu, serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında üçüncü sırada yer almaktadır (Tablo 7). Derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansı evrelerine göre incelendiğinde, evre 2'de (%41,2 n=28) en yüksek olmak üzere evre 1'de (%32,3 n=22) ve evre 3'te (%22,1 n=15) şeklinde prevalanslar gözlemlenmiştir. Bu hastaların cinsiyet

dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, D-BCH ile P-BCH (p-değeri 0,000) ve SMK (p-değeri 0,004) arasında güçlü ve anlamlı pozitif ilişkiler; D-BCH ile lakünler (p-değeri 0,014) ve YKS (p-değeri 0,047) arasında anlamlı pozitif ilişkiler; D-BCH ile SS-GPVB (p-değeri 0,010) arasında ise anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9). Öte yandan, D-BCH ile SCE, BG-GPVB, SA ve yaş arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 9-11).

4.2.5. Sentrum Semiovale Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

Çalışmamızdaki hastalarda, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların prevalansı %83,8 (n=57) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında dördüncü sırada yer almaktadır (Tablo 7). sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, evre 1 ve 4'ün benzer prevalansa (%29,4 n=20) sahip olduğu, evre 2 (%13,2 n=9) ve evre 3'ten (%11,8 n=8) daha yüksek prevalans gösterdiği izlenmektedir. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, SS-GPVB ile BG-GPVB (p değeri 0,040) arasında anlamlı pozitif bir ilişki; SS-GPVB ile D-BCH (p-değeri 0,010) ve lakünler (p-değeri 0,028) arasında ise anlamlı negatif ilişkiler bulunmuştur (Tablo 9). Öte yandan, SS-GPVB ile P-BCH, SMK, YKS, SA, SCE ve yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (Tablo 9-11).

4.2.6. Bazal Ganglion Yerleşimli Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

Çalışmamızdaki hastalarda, bazal ganglion yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların prevalansı %100 (n=68) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında en sık gözlemlenen bulgudur (Tablo 7). Bazal ganglion

yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların evrelerine göre prevalansları sırasıyla, evre 1 (%27,9, n=19), evre 2 (%26,5, n=18), evre 4 (23,5, n=16) ve evre 3 (%22,1, n=15) şeklindedir. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, BG-GPVB ile yaş (p-değeri 0,001) arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif ilişki; BG-GPVB ile SS-GPVB (p-değeri 0,040) ve P-BCH (p-değeri 0,006) arasında ise anlamlı pozitif ilişkiler bulunmuştur (Tablo 9,10). Öte yandan, BG-GPVB ile SCE, lakünler, D-BCH, SMK, YKS ve SA arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9,11).

4.2.7. Serebral Mikrokanamalar

Çalışmamızdaki hastalarda, serebral mikrokanamaların prevalansı %57,3 (n=39) olarak belirlenmiş olup serebra küçük damar hastalığı bulguları arasında yedinci sırada yer almaktadır (Tablo 7). Serebral mikrokanamaların evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, evre 1'de (%36,8 n=25) ile en yüksek prevalans saptanırken, bu oran evre 2 (%7,3 n=5) ve evre 3'ten (%13,2 n=9) belirgin şekilde daha fazladır. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, SMK ile P-BCH (p-değeri 0,000), YKS (p-değeri 0,000), lakünler (p-değeri 0,001) ve D-BCH (p-değeri 0,004) ve SA (p-değeri 0,001) arasında güçlü ve anlamlı pozitif ilişkiler bulunmuştur (Tablo 9). Öte yandan, SMK ile SS-GPVB, BG-GPVB, SCE ve yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9-11).

4.2.8. Yüzeysel Kortikal Siderozis

Çalışmamızdaki hastalarda, yüzeysel kortikal siderozis prevalansı %33,9 (n=23) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında dokuzuncu

sırada yer almaktadır (Tablo 7). Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, YKS ile SMK arasında güçlü ve anlamlı pozitif bir ilişki (p değeri 0,000); YKS ile SA (p-değeri 0,032) ve D-BCH (p-değeri 0,047) arasında ise anlamlı pozitif ilişkiler bulunmuştur (Tablo 9). Öte yandan, YKS ile lakünler, P-BCH, SS-GPVB, BG-GPVB, SCE ve yaş arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 9-11).

4.2.9. Serebral Atrofi

Çalışmamızdaki hastalarda, serebral atrofi prevalansı %79,4 (n=54) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında beşinci sırada yer almaktadır (Tablo 7). Serebral atrofının evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, evre 1'de (%42,7 n=29) ile en yüksek görülme sıklığı saptanırken, bu oran evre 2 (%32,3 n=22) ve evre 3'te (%4,4 n=3) giderek azalmaktadır. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Analizler sonucunda, SA ile yaş (p-değeri 0,011), P-BCH (p değeri 0,014) ve SMK (p-değeri 0,001) arasında güçlü ve anlamlı ilişkiler; SA ile YKS (p-değeri 0,032) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9,10). Öte yandan, SA ile SCE, lakünler, D-BCH, SS-GPVB ve BG-GPVB arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Tablo 9,11).

4.2.10. Temporal Lob Yerleşimli Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Çalışmamızdaki hastalarda, temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansı %39,7 (n=27) olarak belirlenmiş olup serebral küçük damar hastalığı bulguları arasında sekizinci sırada yer almaktadır (Tablo 7). Bu hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı, genel hasta popülasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Temporal lob tutulumunun kategorik dağılımını etkileyen değişkenler ordinal lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Analiz, bağımsız değişkenlerin temporal lob tutulumu üzerindeki etkisini değerlendirerek en güçlü etkileyicileri belirlemeyi amaçlamaktadır.

Regresyon analizine geçmeden önce, bağımsız değişkenler arasında kolineratite (değişkenler arası yüksek ilişki) olup olmadığını anlamak için linear regresyon analiziyle Variance Inflation Factor (VIF) ve tolerans değerleri incelenmiştir. Ayrıca Collinearity Diagnostics ile temel bileşenler analizi gerçekleştirilmiştir. Bağımsız değişkenler arasında ciddi bir kolineratite bulunmamaktadır ($VIF \leq 10$ ve Tolerance $> 0,1$) (Tablo 12).

Tablo 12: Bağımsız Değişkenler Arası Kolineratite Analizi

<i>Dimension</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Eigenvalue</i>	7,783	1,050	,885	,684	,487	,349	,246	,211	,122	,105	,050	,027
<i>Condition Index</i>	1,000	2,722	2,965	3,372	3,3998	4,722	5,630	6,072	7,9777	8,607	12,429	17,075
<i>V (Constant)</i>	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,01	,00	,07	,67	,25
<i>A Sex</i>	,00	,14	,01	,00	,44	,32	,03	,01	,00	,04	,01	,01
<i>R SCE</i>	,00	,13	,47	,03	,7	,07	,07	,02	,01	,00	,01	,02
<i>I Lakünler</i>	,00	,01	,01	,01	,06	,09	,36	,00	,34	,10	,00	,02
<i>A P-BCH</i>	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,01	,04	,06	,41	,49
<i>N D-BCH</i>	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,01	,00	,07	,00	,91
<i>C SS-GPVB</i>	,00	,02	,00	,08	,00	,15	,00	,19	,39	,00	,14	,02
<i>E BG-GPVB</i>	,00	,00	,00	,00	,02	,01	,00	,00	,38	,46	,01	,12
<i>P SMK</i>	,00	,04	,01	,00	,01	,06	,00	,67	,12	,06	,0,3	0,1
<i>R YKS</i>	,00	,09	,08	,14	,11	,03	,03	,33	,01	,14	,00	,05
<i>O SA</i>	,00	,00	,00	,00	,03	,10	,58	,03	,16	,06	,01	,01
<i>P TL-BCH</i>	,00	,00	,04	,18	,03	,10	,01	,01	,12	,19	,04	,27

Ordinal regresyon analizi sonuçlarına göre, derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri, temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri üzerindeki en güçlü etkileyici değişkendir (Odds Ratio (OR): 4,314). OR, bir olayın iki grup arasındaki olma olasılıklarının oranını ifade etmektedir. Yani, derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerindeki bir birimlik artışla birlikte, bir kişinin temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinde daha ciddi bir tutulum kategorisine (örneğin, yalnızca posterior tutulumdan hem anterior hem de posterior

tutulum durumuna) geçme olasılığı 4,3 kat artmaktadır. Başka bir deyişle, derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin düzeyinin yüksek olması, temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin daha ciddi bir tutulum ihtimalini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu sonuçların güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

- p-değer $< 0,001$ olup, bu derin beyaz cevher yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin temporal lob yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri üzerindeki etkisinin tesadüf olmadığını ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.
- Güven Aralığı (Confidence Interval): %95 CI [2,280, 6,349] bulunmuştur. OR, bu sınırlar arasında yer almakta olup, bu durum OR'nin güvenilirliğini teyit etmektedir.

5. TARTIŞMA

Serebral küçük damar hastalığı, farklı nörogörüntüleme bulguları oluşturan çok yönlü bir serebrovasküler hastalıktır. MRG bu hastalığın tanısında oldukça önemli bir rol oynamaktadır ve bulguların çoğunluğunu beyaz cevher hiperintensiteleri oluşturmaktadır. STRIVE-1'e göre, beyaz cevher hiperintensiteleri, bilateral, genellikle simetrik, farklı boyutlarda ve gelişim aşamalarına göre şiddetleri değişen, yamalı veya birleşme eğiliminde olan, T2W/FLAIR sekanslarında hiperintens sinyal değişikliği olarak tanımlanmaktadır. Bu sinyal değişikliklerinin lakünlerden ayırt edilmesi için, santral sinyallerinin T2W/FLAIR sekanslarında BOS kadar hiperintensite göstermemesi gerekmektedir [6].

Beyaz cevher hiperintensitelerinin şiddetini tanımlamada, öznel görsel değerlendirmenin ön planda olduğu Fazekas ve arkadaşlarının [277] ölçeği veya Scheltens ve arkadaşlarının geliştirdiği semikantitatif görsel derecelendirme sistemi [286] kullanılabilir. Scheltens ve arkadaşlarının geliştirdiği semikantitatif görsel derecelendirme sisteminde, T2 hiperintensiteleri dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır: periventriküler, beyaz cevher, bazal ganglion ve infratentorial hiperintensiteler. Bu bağlamda, periventriküler hiperintensiteler frontal ve oksipital bölgelerde “şapka”, lateral ventrikül korpusunda ise “bant” şeklinde olmak üzere üç grupta; beyaz cevher hiperintensiteleri frontal, parietal, oksipital ve temporal bölgelerde olmak üzere dört grupta; bazal ganglion hiperintensiteleri kaudal nükleus, putamen, globus pallidus, talamus ve internal kapsül olmak üzere beş grupta; infratentorial hiperintensiteler ise serebellum, mezensefalon, pons ve medullada olmak üzere dört ayrı grupta sınıflandırılmıştır [286]. STRIVE-1'e göre, serebral küçük damar hastalığında tanımlanan beyaz cevher hiperintensitelerine, derin gri cevher ve beyin sapındaki hiperintensiteler dahil edilmemektedir. Bu sebeple çalışmamızda, derin gri cevher ve beyin sapındaki hiperintensitelerinin sınıflandırma sistemi içerisinde bulunduran Scheltens ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçek yerine periventriküler ve derin beyaz cevherde yerleşim gösteren beyaz cevher hiperintensitelerini görsel olarak sınıflandıran Fazekas ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçek kullanılmıştır [6].

Serebral küçük damar hastalığında beyaz cevher hiperintensiteleri, beyaz cevherde hiperintensitelere sebep olabilecek diğer patolojilerden ayırt edilebilmeleri için serebral küçük damarların olduğu bölgelerde görülmesi gerekmektedir. Serebral küçük damarların iki ana kökeni vardır: subaraknoid boşlukta büyük arterlerden kaynaklanan orta büyüklükteki arterlerin terminal dalları ve beynin tabanında büyük arterlerden doğrudan kaynaklanan perforan arterler. Bu iki damar sistemi, sırasıyla korteks ve derin gri cevher yapılarını geçtikten sonra, subkortikal beyaz cevherin en derin bölgelerinde birleşir. Bu birleşme bölgelerine “watershed” yani sulama havzası alanları denir. Sulama havzaları, uzun ve dar arterioller ile beslenir ve kollateral dolaşımı bulunmaz; bu sebeple, küçük damar hastalığına karşı hassastır. Serebral küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevher hiperintensitelerinin, bu sulama havzalarında lokalize olması beklenmektedir. Ancak beyaz cevher hiperintensitelerinin serebral loblar arasındaki dağılımı, serebral küçük damar hastalık tiplerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin, tip 1 serebral küçük damar hastalığında beyaz cevher hiperintensiteleri, lobar dağılım ağırlıklı olarak frontoparietal lob olmakla birlikte temporal lob tutulumu nadirdir. Bununla birlikte, tip 3 serebral küçük damar hastalıkları içerisinde en sık görülen patolojilerinden olan CADASIL’de beyaz cevher hiperintensiteleri, lobar dağılım en yaygın olarak frontal lobda görülmekte, bunu takiben temporal ve parietal loblarda yer almaktadır. Hatta, temporal lob anterior tutulumu, CADASIL tanısında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [6,8,9, 13-18,61,92-104,115-117]. Temporal lob düzeyinde, aynı hastalığın farklı tipleri arasındaki bu tezat ilişkisi, çalışmamızın temellerini oluşturmuştur.

Yapılan literatür taramasında, serebral küçük damar hastalığında temporal lob tutulumunun ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmediği veya temporal lob tutulumunun yalnızca CADASIL hastalığına sahip hasta popülasyonunda anterior ve posterior tutulum olarak değerlendirildiği dikkati çekmiştir. Bu bağlamda, serebral küçük damar hastalığında temporal lob tutulumunu ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve serebral küçük damar hastalığının diğer bulguları ile ilişkisi ortaya konması ile çalışmamız bu alanda bir ilki temsil etmektedir.

Coulthard ve arkadaşlarının CADASIL hastalarında yaptığı çalışmada [93], Scheltens ve arkadaşlarının geliştirdiği görsel derecelendirme sistemini [286]

kullanmışlardır. Coulthard ve arkadaşları, CADASIL hastalarında en sık frontal lob tutulumunun gözlemlendiğini, bunu sırasıyla temporal, parietal ve oksipital lobların izlediği sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamız, Coulthard ve arkadaşlarının çalışmasından, temporal lob tutulumunun anterior ve posterior olarak spesifik bir şekilde incelenmesi ve de hasta popülasyonunun yalnızca bir serebral küçük damar hastalığı alt tipi olan CADASIL değil, tüm serebral küçük damar hastalığı tiplerini içermesi bakımından farklılık göstermektedir.

O'Sullivan ve arkadaşlarının CADASIL hastaları üzerinde yaptığı çalışmada [98], Scheltens ve arkadaşlarının geliştirdiği görsel derecelendirme sistemine [286] ek olarak, bizim çalışmamıza benzer şekilde, temporal lob tutulumunu anterior, posterior ve hem anterior hem posterior olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonu sadece CADASIL'den değil, diğer serebral küçük damar hastalığı tiplerinden de oluşmakta olup, bu hastalarda temporal lobda posterior tutulum olmaksızın anterior tutulumun gözlemlenmemesi nedeniyle, temporal lob anterior tutulumu tek başına değerlendirilmemiştir. Bu özellikleri sebebiyle çalışmamız, O'Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasından farklılık göstermektedir ve daha kapsayıcı bir değerlendirme sunmaktadır. Ayrıca, O'Sullivan ve arkadaşları çalışmalarında temporal lobun anterior ve posterior olarak ayrılmasında ise amigdalanın posterior kenarı sınır olarak kabul etmişlerdir. Ancak, amigdalanın serebral küçük damar hastalığında değişikliklere uğraması [247-251] nedeniyle çalışmamızda temporal lobun anterior posterior olarak ayrılmasında amigdala posterior kenarı değil, prepointin koronal hat kullanılmıştır. Bu kullanım, temporal lobun anterior-posterior ayrımının değerlendirmesinde pratik bir yaklaşım sunmaktadır.

Bu çalışmada, serebral küçük damar hastalığında temporal lobda yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin, anterior bölgelere kıyasla posteriorda daha sık gözlemlendiği ve posteriorda tutulum olmaksızın anteriorda tutulumun saptanmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgular, temporal lobda yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin başlangıçta posterior bölgede ortaya çıktığını ve zamanla anterior bölgelere doğru ilerlediğini göstermektedir. Ayrıca, temporal lobda yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile yüksek derecede bir korelasyon göstermektedir. Bu bulgu, serebral küçük damar hastalığının, özellikle derin

beyaz cevher hiperintensiteleri birlikte temporal lobda da belirginleşebileceğini ve her iki bölgedeki değişikliklerin hastalığın seyrinin izlenmesinde dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki, serebral küçük damar hastalığında temporal lobda beyaz cevher hiperintensiteleri ile diğer MRG bulguları (yakın zamanlı küçük subkortikal enfarküs, lakünler, genişlemiş perivasküler boşluklar, serebral mikrokanamalar, yüzeysel kortikal siderozis ve serebral atrofi) arasındaki istatistiksel ilişkiyi değerlendirirken, diğer MRG bulgularının birbirleriyle olan ilişkileri de değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünler arasındaki anlamlı ilişkiler dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda, genişlemiş perivasküler boşluklar, yerleşim bölgelerine bağlı olarak farklı fizyopatolojik mekanizmalarla ilişkilendirildiğinden, bazal ganglion ve sentrum semiovale bölgeleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir [215]. Her iki bölge için farklı istatistiksel değerler ve bazal ganglion ile sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar arasındaki korelasyonun diğer bulgulara göre daha düşük olması, bu değerlendirme yönteminin doğruluğunu ve her iki bölgenin fizyopatolojik özelliklerinin farklılıklarını destekler niteliktedir. Örneğin, bazal ganglion yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ile periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri arasında oldukça güçlü ve anlamlı pozitif bir korelasyon bulunurken, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ile periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri arasında böyle bir ilişki gözlemlenmemektedir. Aksine, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ile derin beyaz cevher hiperintensiteleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır.

İstatistiksel analiz sonucunda, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ile hem derin beyaz cevher hiperintensiteleri hem de lakünler arasında negatif korelasyon mevcut olduğu; bununla birlikte, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile lakünler arasında pozitif korelasyon bulunduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgular ışığında, sentrum semiovale düzeyinde sık tutulum yapan genişlemiş perivasküler boşluklar ile lakünler ve derin beyaz cevher hiperintensitelerinin birbirleri ile zıt yönde etkileşime girdiği ve sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların varlığının, derin beyaz cevher

hiperintensiteleri ve lakünlerin gelişimini engelleyici bir etki yarattığı söylenebilir. Serebral küçük damar hastalığında, sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların varlığı, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünlerin gelişimini engelleyen negatif bir prediktif faktör olarak değerlendirilebilir.

Serebral küçük damar hastalığı, yaşlılıkla ilişkilendirilen bir durum olarak, bazal ganglion yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar ve serebral atrofi ile pozitif anlamlı korelasyonlar göstermektedir. Bu bulgular, literatürdeki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir [216,238,280].

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Çalışmamıza serebral küçük damar hastalığı alt grupları göz önünde bulundurulmadan, serebral küçük damar hastalığı tanısı alan hastaları dahil edilmiştir. Serebral küçük damar hastalığının prevalansı, alt tipler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, en sık olarak tip 1 ve tip 2 görülürken, diğer tipler nispeten daha nadir görülmektedir. Bu durum, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun heterojen olmasına yol açmıştır. Serebral küçük damar hastalığı tipleri arasında temporal lob tutulum oranlarının farklılık gösterebileceğini öngörmekteyiz. Dolayısıyla, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun heterojenitesinin, serebral küçük damar hastalığında temporal lob tutulumunun çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Serebral küçük damar hastalığında, temporal loda yerleşimli beyaz cevher hiperintensiteleri, anterior bölgeye kıyasla posterior bölgede daha sık tutulum gösterdiği, posterior bölgede tutulum olmaksızın anterior bölge tutulumun gözlemlenmediği ve derin beyaz cevher tutulumu ile güçlü bir korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, temporal lobda yerleşimli beyaz cevher hiperintensitelerinin başlangıçta posterior bölgede ortaya çıktığını ve zamanla anterior bölgelere doğru ilerlediğini düşündürmektedir. Temporal lob beyaz cevherinin anterior ve posterior bölgelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin serebral küçük damar hastalığı tanısında faydalı olacağına ve hastalığın seyrini daha iyi tahmin edebilmek için temporal lob posterior bölgelerindeki lezyonların izlenmesinin önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Sentrum semiovale düzeyinde sık tutulum yapan genişlemiş perivasküler boşluklar ile lakünler ve derin beyaz cevher hiperintensitelerinin birbirleri ile zıt yönde etkileşime girdiği ve sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukların varlığının, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünlerin gelişimini engelleyici bir etki yarattığı, hatta negatif bir prediktif faktör olarak değerlendirilebileceği söylenebilir. Bu nedenle, bu etkiyi hedef alan terapötik stratejilerin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Jan 1;76(1):81-94.
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672-713.
3. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, et al.; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009 Jul 6;339:b2477.
4. Nam KW, Kwon HM, Lim JS, Han MK, Nam H, Lee YS. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease. *PLoS One.* 2017 Oct 9;12(10):e0184944.
5. Rost NS, Etherton M. Cerebral Small Vessel Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2020 Apr;26(2):332-352.
6. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al.; Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-38.

7. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al.; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74.
8. Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(10):2115-2119.
9. Stojanov D, Vojinovic S, Aracki-Trenkic A, Tasic A, Benedeto-Stojanov D, Ljubisavljevic S, et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Feb 9;15(1):1-8.
10. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89.
11. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
12. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Oct 25;1(3):83-92.
13. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701.
14. Rowbotham GF, Little E. Circulation of the cerebral hemispheres. *Br J Surg* 1965; 52: 8–21.
15. van den Bergh R. Centrifugal elements in the vascular pattern of the deep intracerebral blood supply. *Angiologica* 1969; 20: 88–98.

- 16.** De Reuck J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol* 1971; 5: 321–34.
- 17.** Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; 28: 652–59.
- 18.** Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1729–39.
- 19.** Weller RO, Hawkes CA, Kalaria RN, Werring DJ, Carare RO. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid. *Brain Pathol.* 2015 Jan;25(1):63-78.
- 20.** Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke.* 2004 Jun;35(6):1415-20.
- 21.** Roher AE, Kuo YM, Esh C, Knebel C, Weiss N, Kalback W, et al. Cortical and leptomeningeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Mol Med.* 2003 Mar-Apr;9(3-4):112-22.
- 22.** Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990 Jun; 170:111-23.
- 23.** Brenowitz WD, Nelson PT, Besser LM, Heller KB, Kukull WA. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol Aging.* 2015 Oct;36(10):2702-8.
- 24.** Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* 2020 Jan;16(1):30-42.
- 25.** Miller DL, Papayannopoulos IA, Styles J, Bobin SA, Lin YY, Biemann K, et al. Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Arch Biochem Biophys.* 1993 Feb 15;301(1):41-52.

26. Gkanatsiou E, Portelius E, Toomey CE, Blennow K, Zetterberg H, Lashley T, et al. A distinct brain beta amyloid signature in cerebral amyloid angiopathy compared to Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019 May 14;701:125-131.

27. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 1993 May 11;32(18):4693-7.

28. Thal DR, Ghebremedhin E, Rüb U, Yamaguchi H, Del Tredici K, Braak H. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Mar;61(3):282-93.

29. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Dec;62(12):1287-301.

30. Thal DR, Papassotiropoulos A, Saïdo TC, Griffin WS, Mraak RE, Kölsch H, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE epsilon4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2010 Aug;120(2):169-83.

31. VandeVrede L, Gibbs DM, Koestler M, La Joie R, Ljubenkov PA, Provost K, et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE ε4/ε4 patient treated with aducanumab. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020 Oct 9;12(1):e12101.

32. Sanchez-Caro JM, de Lorenzo Martínez de Ubago I, de Celis Ruiz E, Arribas AB, Calviere L, Raposo N, et al. Transient Focal Neurological Events in Cerebral Amyloid Angiopathy and the Long-term Risk of Intracerebral Hemorrhage and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):38-47.

33. Marini S, Crawford K, Morotti A, Lee MJ, Pezzini A, Moomaw CJ, et al.; International Stroke Genetics Consortium. Association of Apolipoprotein E With Intracerebral Hemorrhage Risk by Race/Ethnicity: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Apr 1;76(4):480-491.

34. Sakai K, Boche D, Carare R, Johnston D, Holmes C, Love S, et al. A β immunotherapy for Alzheimer's disease: effects on apoE and cerebral vasculopathy. *Acta Neuropathol.* 2014 Dec;128(6):777-89.

35. Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ, van Buchem M, Cordonnier C, Lee JM, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):419-28.

36. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111.

37. Attems J, Yamaguchi H, Saido TC, Thal DR. Capillary CAA and perivascular A β -deposition: two distinct features of Alzheimer's disease pathology. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):155-62.

38. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014 Dec;76(6):845-61.

39. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2008 Apr;18(2):253-66.

40. Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, Kalaria RN, Weller RO. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Oct;39(6):593-611.

41. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(2):106-119.

- 42.** Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2017 Mar 21;88(12):1157-1164.
- 43.** Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiríksdóttir G, Charidimou A, Lopez OL, et al. Large Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging, Cerebral Small Vessel Disease Progression, and Risk of Dementia: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *JAMA Neurol*. 2017 Sep 1;74(9):1105-1112.
- 44.** Jellinger KA, Attems J. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 14–17.
- 45.** Haglund M, Sjobeck M, Englund E. Severe cerebral amyloid angiopathy characterizes an underestimated variant of vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 132–37.
- 46.** Coria F, Rubio I. Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22: 216–27.
- 47.** McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484–92.
- 48.** Smith EE, Eichler F. Cerebral amyloid angiopathy and lobar intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2006; 63: 148–51.
- 49.** Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66: 165–71.
- 50.** Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 550–55.
- 51.** Gray F, Dubas F, Roullet E, Escourelle R. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1985; 18: 54–59.
- 52.** Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, Shimode K, Nagasaki M. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol* 1999; 246: 661–66.

- 53.** Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2009; 72: 1230–35.
- 54.** Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):11-28.
- 55.** Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-497.
- 56.** Nichtweiss M, Weidauer S, Treusch N, Hattingen E. White matter lesions and vascular cognitive impairment: part 1: typical and unusual causes. *Clin Neuroradiol*. 2012 Sep;22(3):193-210.
- 57.** Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Hervé D, Seiler S, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2717-26.
- 58.** Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten ES, Fotiadis P, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):505-11.
- 59.** Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):684-696.
- 60.** Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability - the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):51-62.
- 61.** Hervé D, Chabriat H. CADASIL. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec;23(4):269-76.

62. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993 Mar;3(3):256-9.

63. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996 Oct 24;383(6602):707-10.

64. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet.* 1997 Nov 22;350(9090):1511-5.

65. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet.* 1995 Oct 7;346(8980):934-9.

66. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol.* 1998 Nov;44(5):731-9.

67. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke.* 1999 Jun;30(6):1230-3.

68. Peters N, Opherck C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol.* 2005 Jul;62(7):1091-4.

69. Monet M, Domenga V, Lemaire B, Souilhol C, Langa F, Babinet C, et al. The archetypal R90C CADASIL-NOTCH3 mutation retains NOTCH3 function in vivo. *Hum Mol Genet.* 2007 Apr 15;16(8):982-92.

70. Ducros A, Nagy T, Alamowitch S, Nibbio A, Joutel A, Vahedi K, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy, genetic homogeneity, and mapping of the locus within a 2-cM interval. *Am J Hum Genet.* 1996 Jan;58(1):171-81.

71. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Sep 26;826:213-7.

72. Villa N, Walker L, Lindsell CE, Gasson J, Iruela-Arispe ML, Weinmaster G. Vascular expression of Notch pathway receptors and ligands is restricted to arterial vessels. *Mech Dev.* 2001 Oct;108(1-2):161-4.

73. Dichgans M, Herzog J, Gasser T. NOTCH3 mutation involving three cysteine residues in a family with typical CADASIL. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1714-7.

74. Federico A, Bianchi S, Dotti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. *Neurol Sci.* 2005 Jun;26(2):117-24.

75. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):122-5.

76. Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997 Sep;56(9):947-64.

77. Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, Brück W, Mugler M, Schwendemann G. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol.* 1996 Oct;92(4):341-50.

78. Rubio A, Rifkin D, Powers JM, Patel U, Stewart J, Faust P, et al. Phenotypic variability of CADASIL and novel morphologic findings. *Acta Neuropathol.* 1997 Sep;94(3):247-54.

79. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M, Tournier-Lasserre E. Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2291-2.

80. Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol*. 2002 Jul;12(3):371-84.

81. Okeda R, Arima K, Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2565-9.

82. Miao Q, Paloneva T, Tuominen S, Pöyhönen M, Tuisku S, Viitanen M, et al. Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries: the cause of the white matter pathology in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Pathol*. 2004 Oct;14(4):358-64.

83. Schröder JM, Sellhaus B, Jörg J. Identification of the characteristic vascular changes in a sural nerve biopsy of a case with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Acta Neuropathol*. 1995;89(2):116-21.

84. Chabriat H, Joutel A, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy [CADASIL. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy]. *Rev Neurol (Paris)*. 1997 Jul;153(6-7):376-85. French.

85. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*. 1995;89(6):500-12.

86. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1322-30.

87. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct Pathol*. 1999;23(4):241-247.

88. Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, et al. CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand*. 1997;95(6): 351-357.

89. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*. 2001;358(9298):2049-2051.

90. Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Nov-Dec;26(10):2481-7.

91. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991 Oct;22(10):1297-302.

92. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):452-7.

93. Coulthard A, Blank SC, Bushby K, Kalaria RN, Burn DJ. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. *Br J Radiol*. 2000 Mar;73(867):256-65.

94. Bender B, Bornemann A, Reimold M, Ernemann U, Horger M. Imaging findings in autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) - CADASIL - the most frequent familial stroke syndrome. *Rofo* 2012;184(8):679-683.

95. Aracki-Trenkic A, Stojanov D. Imaging characteristics of CADASIL patient with inherited and de novo gene NOTCH 3Q19 mutation. [Accessed 10 October 2014]. doi: 10.1594/ecr2014/C-0309.

96. Benisty S, Reyes S, Godin O, Hervé D, Zieren N, Jouvent E, et al. White-matter lesions without lacunar infarcts in CADASIL. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):903-11.

97. De Guio F, Mangin JF, Duering M, Ropele S, Chabriat H, Jouvent E. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke.* 2015 Jan;46(1):258-61.

98. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001 Mar 13;56(5):628-34.

99. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology.* 2001 Feb;218(2):443-51.

100. Chabriat H, Mrissa R, Levy C, Vahedi K, Taillia H, Iba-Zizen MT, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke.* 1999 Feb;30(2):457-9.

101. De Guio F, Reyes S, Duering M, Pirpamer L, Chabriat H, Jouvent E. Decreased T1 contrast between gray matter and normal-appearing white matter in CADASIL. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jan;35(1):72-6.

102. Yao M, Hervé D, Jouvent E, Duering M, Reyes S, Godin O, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(3):155-63.

103. Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, Low RW, Slade JY, Moss T, et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):2004-11.

- 104.** Mendes Coelho VC, Bertholdo D, Ono SE, de Carvalho Neto A. MRI hydrographic 3D sequences in CADASIL. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):371.
- 105.** Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):165-71.
- 106.** Vitali P, Boghen D, Daneault N, Guillon-Létourneau L, Poppe AY. Cerebral Microbleed Causing an Acute Stroke-like Episode in a CADASIL Patient. *Can J Neurol Sci*. 2014 Sep;41(5):661-3.
- 107.** Oh SI, Kim SH, Kim HJ. Massive pontine microbleeds in a patient with CADASIL. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):1048-9.
- 108.** Choi JC. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: A Genetic Cause of Cerebral Small Vessel Disease. *J Clin Neurol*. 2010 Mar;6(1):1-9.
- 109.** Schrag M, Greer DM. Clinical associations of cerebral microbleeds on magnetic resonance neuroimaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Nov-Dec;23(10):2489-2497.
- 110.** Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):67-71.
- 111.** van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, Haan J, van Buchem MA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages--3rd-6th decades. *Radiology*. 2003 Dec;229(3):683-90.
- 112.** Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):550-5.
- 113.** Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Na HR, Park JK. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant

arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. 2011 Dec;7(4):210-4.

114. Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Nov-Dec;26(10):2481-7.

115. Dichgans M, Filippi M, Brüning R, Iannucci G, Berchtenbreiter C, Minicucci L, et al. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1361-7.

116. van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991 Apr;114 (Pt 2):761-74.

117. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandehaute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*. 1995;89(6):500-12.

118. Davous P, Bequet D. Cadasil--un nouveau modèle de démence sous-corticale [Cadasil--a new model for subcortical dementia]. *Rev Neurol (Paris)*. 1995 Nov;151(11):634-9. French.

119. Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and cerebral white matter lesions: when to suspect cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neurologist*. 2005 Jan;11(1):19-29.

120. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*. 2000 Mar;47(3):388-91.

121. Coto E, Menéndez M, Navarro R, García-Castro M, Alvarez V. A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):628-31.

122. Mahammedi A, Wang LL, Williamson BJ, Khatri P, Kissela B, Sawyer RP, et al. Small Vessel Disease, a Marker of Brain Health: What the Radiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 May;43(5):650-660.

123. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):419-434.

124. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, de Craen AJM, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Oct;36(10):1653-1667.

125. Nylander R, Fahlström M, Rostrup E, Kullberg J, Damangir S, Ahlström H, et al. Quantitative and qualitative MRI evaluation of cerebral small vessel disease in an elderly population: a longitudinal study. *Acta Radiol.* 2018 May;59(5):612-618.

126. Promjunyakul NO, Dodge HH, Lahna D, Boespflug EL, Kaye JA, Rooney WD, et al. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time. *Neurology.* 2018 Jun 12;90(24):e2119-e2126.

127. Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, Hansen MB, Wardlaw JM, Dalkara T, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Feb;36(2):302-25.

128. Huneau C, Houot M, Joutel A, Béranger B, Giroux C, Benali H, et al. Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 May 21;5(7):788-802.

129. Thrippleton MJ, Shi Y, Blair G, Hamilton I, Waiter G, Schwarzbauer C, et al. Cerebrovascular reactivity measurement in cerebral small vessel disease: Rationale and reproducibility of a protocol for MRI acquisition and image processing. *Int J Stroke.* 2018 Feb;13(2):195-206.

130. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, Dickie DA, Marshall I, Hamilton I, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Jan;40(1):85-99.

131. Blair GW, Doubal FN, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 May;36(5):833-41.

132. Sam K, Crawley AP, Conklin J, Poubanc J, Sobczyk O, Mandell DM, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity. *Ann Neurol.* 2016 Aug;80(2):277-85.

133. Blair GW, Thrippleton MJ, Shi Y, Hamilton I, Stringer M, Chappell F, et al. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2020 May 26;94(21):e2258-e2269.

134. Wardlaw JM, Brindle W, Casado AM, Shuler K, Henderson M, Thomas B, et al.; SINAPSE Collaborative Group. A systematic review of the utility of 1.5 versus 3 Tesla magnetic resonance brain imaging in clinical practice and research. *Eur Radiol.* 2012 Nov;22(11):2295-303.

135. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Feb;82(2):126-35.

136. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, McCreary CR, Goyal M, Frayne R, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1837-42.

137. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):267-72.

138. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. *Stroke.* 2011 Feb;42(2):359-66.

139. Koch S, McClendon MS, Bhatia R. Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoariosis or lacune? *Neurology.* 2011 Sep 13;77(11):1091-5.

140. Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA, Saling MM. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain*. 1991 Feb;114 (Pt 1A):51-70.

141. Kang DW, Han MK, Kim HJ, Yun SC, Jeon SB, Bae HJ, et al. New ischemic lesions coexisting with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2012 Aug 28;79(9):848-55.

142. Chowdhury D, Wardlaw JM, Dennis MS. Are multiple acute small subcortical infarctions caused by embolic mechanisms? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1416-20.

143. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611-9.

144. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1217-25.

145. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611-9.

146. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1997 Jun;28(6):1158-64.

147. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al.; Cardiovascular Health Study Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M158-66.

148. Rosano C, Kuller LH, Chung H, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Newman AB. Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):649-54.

149. Rosano C, Brach J, Longstreth WT Jr, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology*. 2006;26(1):52-60.

150. Reitz C, Trenkwalder C, Kretzschmar K, Roesler A, V Eckardstein A, Berger K. Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild Parkinsonism in the elderly. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):1914-9.

151. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.

152. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2159-66.

153. Sato R, Bryan RN, Fried LP. Neuroanatomic and functional correlates of depressed mood: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Nov 1;150(9):919-29.

154. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):273-9.

155. Steffens DC, Krishnan KR, Crump C, Burke GL. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1636-44.

156. Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82(5):540-2.

157. Franke CL, van Swieten JC, van Gijn J. Residual lesions on computed tomography after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1991 Dec;22(12):1530-3.

158. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM; Rotterdam Scan Study. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):392-6.

159. Matsusue E, Sugihara S, Fujii S, Ohama E, Kinoshita T, Ogawa T. White matter changes in elderly people: MR-pathologic correlations. *Magn Reson Med Sci*. 2006 Jul;5(2):99-104.

160. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1217-25.

161. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):600-6.

162. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987 Jan;44(1):21-3.

163. van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, Hendrikse J, Mali WP, van der Graaf Y, et al.; SMART Study Group. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study. *Stroke*. 2015 May;46(5):1233-8.

164. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S48-52.

165. Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1993 May;50(5):492-7.

166. Feigin I, Popoff N. Neuropathological changes late in cerebral edema: The relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1963 Jul;22:500-11.

167. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2009 Mar;30(3):337-52.

168. Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, Wang X, Chappell FM, Shuler K, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):525-7.

169. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):194-202.

170. Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):192-7.

171. Taheri S, Gasparovic C, Huisa BN, Adair JC, Edmonds E, Prestopnik J, et al. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2158-63.

172. Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, Potter GG, Chen NK, Song AW. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):386-400.

173. Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, Royle NA, Murray C, Morris Z, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):909-18.

174. Bastin ME, Clayden JD, Pattie A, Gerrish IF, Wardlaw JM, Deary IJ. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age. *Neurobiol Aging*. 2009 Jan;30(1):125-36.

175. Maillard P, Fletcher E, Lockhart SN, Roach AE, Reed B, Mungas D, et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*. 2014 Jun;45(6):1721-6.

176. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P, et al.; PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-50.

177. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006 Mar-Apr;15(2):57-63.

178. Yamauchi H, Fukuda H, Oyanagi C. Significance of white matter high intensity lesions as a predictor of stroke from arteriolosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):576-82.

179. Appelros P, Samuelsson M, Lindell D. Lacunar infarcts: functional and cognitive outcomes at five years in relation to MRI findings. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(1):34-40.

180. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76(6):793-6.

181. Kuller LH, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Manolio TA, O'Leary DH, Burke GL, et al. White matter grade and ventricular volume on brain MRI as markers of longevity in the cardiovascular health study. *Neurobiol Aging*. 2007 Sep;28(9):1307-15.

182. Ikram MA, Vernooij MW, Vrooman HA, Hofman A, Breteler MM. Brain tissue volumes and small vessel disease in relation to the risk of mortality. *Neurobiol Aging*. 2009 Mar;30(3):450-6.

183. Kerber KA, Whitman GT, Brown DL, Baloh RW. Increased risk of death in community-dwelling older people with white matter hyperintensities on MRI. *J Neurol Sci*. 2006 Dec 1;250(1-2):33-8.

184. Oksala NK, Oksala A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Karhunen PJ, et al. Age related white matter changes predict stroke death in long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jul;80(7):762-6.

185. Levy RM, Steffens DC, McQuoid DR, Provenzale JM, MacFall JR, Krishnan KR. MRI lesion severity and mortality in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov-Dec;11(6):678-82.

186. Gerdes VE, Kwa VI, ten Cate H, Brandjes DP, Büller HR, Stam J; Amsterdam Vascular Medicine Group. Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*. 2006 May;186(1):166-72.

187. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1993 May 15;341(8855):1232-7.

188. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666.

189. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1274-82.

190. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):921-6.

191. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1857-61.

192. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology*. 2003 Jan-Feb;22(1):13-22.

193. Meguro K, Ishii H, Kasuya M, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, et al. Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *J Neurol Sci*. 2007 Sep 15;260(1-2):175-82.

194. Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, et al. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):2046-51.

195. Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):610-6.

196. Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):565-71.

197. van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):149-53.

198. Kramer JH, Mungas D, Reed BR, Wetzel ME, Burnett MM, Miller BL, et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*. 2007 Jul;21(4):412-8.

199. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2712-9.

200. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, Norris DG, Zwijs MP, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):73-83.

- 201.** Windham BG, Griswold ME, Shibata D, Penman A, Catellier DJ, Mosley TH Jr. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*. 2012 May;43(5):1218-23.
- 202.** Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3102-4.
- 203.** Haley AP, Hoth KF, Gunstad J, Paul RH, Jefferson AL, Tate DF, et al. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Nov;17(11):976-85.
- 204.** Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602-618.
- 205.** Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat*. 1997 Oct;191 (Pt 3)(Pt 3):337-46.
- 206.** Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology*. 2006 Oct;48(10):745-54.
- 207.** Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2483-90.
- 208.** MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1519-23.
- 209.** Poirier J, Derouesne C. Cerebral lacunae. A proposed new classification. *Clin Neuropathol*. 1984 Nov-Dec;3(6):266.

210. Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MD. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989 Sep-Oct;10(5):929-36.

211. Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Jun-Jul;26(6):1512-20.

212. Rouhl RP, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, Staals JE, Lodder J. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *J Neurol.* 2008 May;255(5):692-6.

213. Zhu YC, Dufouil C, Mazoyer B, Soumaré A, Ricolfi F, Tzourio C, et al. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Apr;32(4):709-13.

214. Chen W, Song X, Zhang Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Assessment of the Virchow-Robin Spaces in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging, using high-field MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Sep;32(8):1490-5.

215. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat.* 1997 Oct;191 (Pt 3)(Pt 3):337-46.

216. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2010 Mar;41(3):450-4.

217. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics.* 2007 Jul-Aug;27(4):1071-86.

218. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(6):528-34.

219. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb;82(2):126-35.

220. Yoon PH, Kim DI, Jeon P, Ryu YH, Hwang GJ, Park SJ. Cerebral cavernous malformations: serial magnetic resonance imaging findings in patients with and without gamma knife surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38 Suppl:255-61.

221. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC Jr, Domingues FS, Iasbeck T, Gasparetto EL. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jan;29(1):154-8.

222. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al.; IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 20;152(8):497-504, W175.

223. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Feb;35(2):159-68.

224. Liebeskind DS, Sanossian N, Sapo ML, Saver JL. Cerebral microbleeds after use of extracorporeal membrane oxygenation in children. *J Neuroimaging*. 2013 Jan;23(1):75-8.

225. Corrêa DG, Cruz Júnior LC, Bahia PR, Gasparetto EL. Intracerebral microbleeds in sepsis: susceptibility-weighted MR imaging findings. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Nov;70(11):903-4.

226. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al.; IMAGE study group. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):327-36.

227. Godechal Q, Mignon L, Karroum O, Magat J, Danhier P, Morandini R, et al. Influence of paramagnetic melanin on the MRI contrast in melanoma: a combined high-field (11.7 T) MRI and EPR study. *Contrast Media Mol Imaging*. 2014 Mar-Apr;9(2):154-60.

228. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):537-9.

229. Linn J, Wollenweber FA, Lummel N, Bochmann K, Pfefferkorn T, Gschwendtner A. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):176-81.

230. Linn J, Herms J, Dichgans M, Brückmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jan;29(1):184-6.

231. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Apr 27;74(17):1346-50.

232. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain*. 1995 Aug;118 (Pt 4):1051-66.

233. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39.

234. Koeppen AH, Dentinger MP. Brain hemosiderin and superficial siderosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988 May;47(3):249-70.

235. Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, Miller GM, Piegras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1144-52.

- 236.** Roongpiboonsopit D, Charidimou A, William CM, Lauer A, Falcone GJ, Martinez-Ramirez S, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1863-1870.
- 237.** Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, Gesierich B, Achmüller M, Jouvent E, et al. Cortical Superficial Siderosis in Different Types of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2017 May;48(5):1404-1407.
- 238.** Aribisala BS, Valdes Hernandez MC, Royle NA, Morris Z, Munoz-Maniega S, Bastin ME et al. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: the Lothian Birth Cohort 1936. *European Radiology*. 2013 Apr;23(4):1084-1092.
- 239.** Jack CR Jr. Alliance for aging research AD biomarkers work group: structural MRI. *Neurobiol Aging*. 2011 Dec;32 Suppl 1(0 1):S48-57.
- 240.** Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas DJ. Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron*. 2001 Feb;87(2):143-7.
- 241.** Duning T, Kloska S, Steinsträter O, Kugel H, Heindel W, Knecht S. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*. 2005 Feb 8;64(3):548-50.
- 242.** Appelman AP, Exalto LG, van der Graaf Y, Biessels GJ, Mali WP, Geerlings MI. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):227-42.
- 243.** Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2000;95(3):721-5.
- 244.** Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, Mack WJ, Vinters HV, Weiner MW, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*. 2008 Jan;63(1):72-80.

- 245.** Santana LM, Valadares EJA, Rosa-Júnior M. Differential diagnosis of temporal lobe lesions with hyperintense signal on T2-weighted and FLAIR sequences: pictorial essay. *Radiol Bras.* 2020 Mar-Apr;53(2):129-136.
- 246.** Coulthard A, Blank SC, Bushby K, Kalaria RN, Burn DJ. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. *Br J Radiol.* 2000 Mar;73(867):256-65.
- 247.** Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics.* 2022 Jan;19(1):68-88.
- 248.** Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Jul 11;18(1):46.
- 249.** Krabbe S, Gründemann J, Lüthi A. Amygdala Inhibitory Circuits Regulate Associative Fear Conditioning. *Biol Psychiatry.* 2018 May 15;83(10):800-809
- 250.** Gangopadhyay P, Chawla M, Dal Monte O, Chang SWC. Prefrontal-amygdala circuits in social decision-making. *Nat Neurosci.* 2021 Jan;24(1):5-18.
- 251.** Cheng Z, Nie W, Leng J, Yang L, Wang Y, Li X, et al. Amygdala and cognitive impairment in cerebral small vessel disease: structural, functional, and metabolic changes. *Front Neurol.* 2024 Jul 12;15:1398009.
- 252.** Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(1-2):125-32.
- 253.** Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ.* 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
- 254.** Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004 Apr 3;363(9415):1139-46.

255. Vuorinen M, Spulber G, Damangir S, Niskanen E, Ngandu T, Soininen H, et al. Midlife CAIDE dementia risk score and dementia-related brain changes up to 30 years later on magnetic resonance imaging. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(1):93-101.

256. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. 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 Oct;55(10):967-72.

257. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010 Feb;6(2):67-77.

258. Scheltens, P., and van de Pol, L. (2012). Impact commentaries. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 83, 1038–1040.

259. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Ferro JM, Pantoni L, Basile AM, et al; LADIS study group. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1497-500.

260. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, Ali M, Lees KR, Inzitari D; VISTA Collaboration. Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):276-282.

261. Wang F, Hua S, Zhang Y, Yu H, Zhang Z, Zhu J, et al. Association Between Small Vessel Disease Markers, Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Impairment After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Jan;30(1):105460.

262. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):2995-9.

263. Staals J, Booth T, Morris Z, Bastin ME, Gow AJ, Corley J, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging*. 2015 Oct;36(10):2806-11.

264. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1228-34.

265. Fan Y, Shen M, Huo Y, Gao X, Li C, Zheng R, et al. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates With Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Performance in Patients of a Memory Clinic. *Front Aging Neurosci*. 2021 Sep 8;13:698035.

266. Bulakbasi N, Kocaoglu M. Central nervous system infections of herpesvirus family. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Feb;18(1):53-84; viii.

267. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, et al. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:703–11.

268. Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol*. 2010;257:1246–55.

269. Kasasbeh A, Hwang EC, Steger-May K, et al. Association of magnetic resonance imaging identification of mesial temporal sclerosis with pathological diagnosis and surgical outcomes in children following epilepsy surgery. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9:552–61.

270. Rosa Júnior M, Caçador TA, Biasutti C, et al. Teaching neuroimages: skull and dural lesions in neurosyphilis. *Neurology*. 2016;87:e129–30.

271. Rocha AJ, Nunes RH, Maia Jr ACM, et al. Recognizing autoimmune-mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:2196–205.

- 272.** Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:983–9.
- 273.** Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology.* 2008;249:964–71.
- 274.** Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:85–93.
- 275.** Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1149–60.
- 276.** Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011;84 Spec No 2:S107–11.
- 277.** Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351-6.
- 278.** Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2004 Jan 13;62(1):72-6.
- 279.** Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology.* 2017 Nov 21;89(21):2128-2135.
- 280.** Yang S, Li X, Hu W, Qin W, Yang L. Enlarged Perivascular Spaces in the Basal Ganglia Independently Related to Gait Disturbances in Older People With Cerebral Small Vessel Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jun 22;14:833702.

281. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):659-81.

282. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009 May 28;360(22):2302-9.

283. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):169-75.

284. Oveisgharan S, Kim N, Agrawal S, Yu L, Leurgans S, Kapasi A, et al. Brain and spinal cord arteriolosclerosis and its associations with cerebrovascular disease risk factors in community-dwelling older adults. *Acta Neuropathol*. 2023 Feb;145(2):219-233.

285. Pasquier F, Leys D, Weerts J, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P (1996) Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 36:268–272.