



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSONİZM ALT GRUPLARININ AYIRICI
TANISINDA MEZENSEFALON İNDEKSLERİNİN
TANIYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil OKTAY

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSONİZM ALT GRUPLARININ AYIRICI
TANISINDA MEZENSEFALON İNDEKSLERİNİN
TANIYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemil OKTAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil KARAALİ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlaması sırasında çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Kamil KARAALİ'ye ve klinik değerlendirme konusunda desteğini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı üyesi değerli hocam Prof. Dr. S. Sibel ÖZKAYNAK'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. Can ÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. Ali APAYDIN'a, Prof. Dr. Utku ŞENOL'a, Prof. Dr. S. Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. A. Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. Can ÇEVİKOL'a, Prof. Dr. Emel DURMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kağan ÇEKEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Özhan ÖZGÜR'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve yol arkadaşım Saniye BAŞAK OKTAY'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Resimler Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parkinson Hastalığı Hakkında Genel Bilgi	2
2.2. Parkinson Hastalığı Patolojisi	3
2.3. Risk Faktörleri	4
2.4. Klinik Özellikleri	4
2.5. Parkinson Plus Sendromları	7
2.5.1. Multi Sistem Atrofi	7
2.5.2. Progresif Supranükleer Palsi	8
2.5.3. Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon	9
2.5.4. Lewy Cisimcikli Demans	10
2.6. Hastalıkların MRG bulguları	11
2.6.1. Parkinson Hastalığı	11
2.6.2. Progresif Supranükleer Palsi	11
2.6.3. Multi Sistem Atrofi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	13
3.2. MR Görüntüleme Protokolü	14
3.3. Ölçümler	14
3.4. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	36
7. ÖZET	38
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC-PC	Anterior komissür-posterior komissür
AKİ	Akdeniz İndeks
ALS	Amyotrofik lateral skleroz
AUC	Area under the curve
CN	Kaudat Nukleus
CO	Karbonmonoksit
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
M	Mezensefalon alanı
MCP	Orta serebellar pedinkül
Mn	Mangan
MPR	Multiplanar Rekonstrüksiyon
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin
MR	Manyetik Rezonans
MSA	Multi Sistem Atrofi
MSA-C	Multi Sistem Atrofi - Serebellar tip
MSA-P	Multi Sistem Atrofi - Parkinson variant
NS	Not significant, anlamsız
P	Pons alanı
PH	Parkinson Hastalığı
Pİ	MR Parkinson İndeks
PPS	Parkinson Plus Sendromlar
PSP	Progresif Supranukleer Palsi
ROC	Receiver operating characteristic
SCP	Süperior serebellar pedinkül
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
T1A	T1 Ağırlıklı

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Parkinsonizm ve ilişkili hastalıkların sınıflaması	3
3.1. Çalışmaya dahil eden hasta grupları, sayıları ve yaş dağılımları	13
4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait ölçülen 5 parametrenin median (min-max) değerleri	18
4.2. Parkinsonizm kliniği ile gelen 3 hasta grubu için parametreler normal dağılmaması nedeniyle Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılarak karşılaştırılması	24
4.3. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma sonucundaki p değerleri	25
4.4. PSP-PH hastaları arasında PSP hastalarını öngörmede ROC analizi	25
5.1. MCPs/SCPs oranı, P/M oranı ve pedinkül açısı için ROC analizi ile eşik değerler belirlenmiş olup, bu değerler için sensitivite ve spesifite oranları tabloda verilmiştir	31
5.2. MR Parkinson indeks ve Akdeniz indekse ait ROC analizi ile belirlenmiş eşik değerler, sensitivite-spesifite oranları, negatif-pozitif prediktif değerler, doğruluk, ROC-AUC değerleri ve grafikleri mevcuttur	34
5.3. PSP, MSA-P, PD ve kontrol grubu hastaları için çalışmada ölçülen ve hesaplanan tüm parametreler için değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası uyum değerleri tabloda verilmiştir	35

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 1. Mezensefalon alanı, 2. Pons alanı, 3. Orta serebellar pedinkül genişliği, 4. Süperior serebellar pedinkül genişliği	15
3.2. Soldaki resimde reformat midsagittal planda anterior-posterior komissür hattı belirlendi (düz beyaz çizgi), buna paralel olan ve mamiller cismi inferiordan teğet geçen seviye belirlendi (noktalı beyaz çizgi) ve bu seviyedeki aksiyel plandan (sağdaki resim) krus serebri açısı ölçüldü	16
4.1. Her iki resimde; 1. Mezensefalon alanı, 2. Pons alanı, 3. Orta serebellar pedinkül genişliği, 4. Süperior serebellar pedinkül genişliği. B’de PSP tanılı hastaya ait MRG görüntüsü mevcut olup, A’da yer alan İdiopatik Parkinson tanılı hastanın görüntüleri ile karşılaştırıldığında Mezensefalon ve SCP atrofisi belirgin olarak seçilebilmektedir	19
4.2. A ve B; PSP tanılı hastaya, C ve D; PH tanılı hastaya aittir. A ve C’de krus serebri ölçümü için kullanılacak mamiller cismi teğet geçen aksiyel plan izlenmektedir. B’de PSP tanılı hastaya ait pedinkül açısının izlendiği aksiyel plan MRG görüntüsü mevcut olup, D’deki PH tanılı hasta ile karşılaştırıldığında PSP hastasındaki pedinkül açısı belirgin geniş olarak izlenmektedir	20
4.3. Her iki resimde; 1. Mezensefalon alanı, 2. Pons alanı, 3. Orta serebellar pedinkül genişliği, 4. Süperior serebellar pedinkül genişliği. B’de MSA tanılı hastaya ait MRG görüntüsü mevcut olup, A’da yer alan İdiopatik Parkinson tanılı hastanın görüntüleri ile karşılaştırıldığında pons ve MCP atrofisi belirgin olarak izlenmektedir	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	PSP tanılı hastalarda pedinkül açısı için ROC eğrisi (AUC=0,759, p= 0,004)	26
4.2.	PSP hastalarında P/M için ROC eğrisi (AUC=0,806, p= 0,001)	26
4.3.	PSP hastalarında MCP/SCP için ROC eğrisi (AUC=0,838, p=0,0001)	27
4.4.	PSP hastalarında AKİ için ROC eğrisi (AUC=0,836, p= 0,0001)	27
4.5.	PSP hastalarında Pİ için ROC eğrisi (AUC=0,875, p= 0,0001)	28
5.1.	Mezensefalon alanı ile superior serebellar pedinkül (SCPs) değerleri	29
5.2.	Pons alanı değerleri	30
5.3.	P/M ve MCP/SCP oranlarına ait değerler	32
5.4.	MR Parkinson indeks ve Akdeniz indekse ait değerler	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite ile karakterize klinik bulgular kompleksine parkinsonizm denir. Parkinson Hastalığı (PH) parkinsonizm kardinal klinik bulguları ile karakterize, genellikle 50-60 yaşlarında başlayan, progresif seyirli, kronik bir hastalıktır. Parkinson Plus Sendromları (PPS) grubundaki hastalıkların ortak özellikleri ise PH'nın klasik bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor, postüral refleks bozuklukları) yanı sıra, gruptaki her hastalığa özgü başka ek bulgu ve belirtilerin eklenmesidir.

PPS hakkında yeterli bilgi birikimi olmasına rağmen, doğru ve güvenilir tanı için herhangi bir biyolojik belirteç yoktur, nihai tanı için klinik veriler belirleyici olmaktadır. Semptomların başlangıcından tanı konulana kadar geçen ortalama süre 3,6 - 4,9 yıldır. Multi Sistem Atrofi (MSA) ve Progresif Supranukleer Palsi (PSP) gibi prognozu ve tedavisi farklı olan bu hastalıkların karakteristik klinik özellikleri oturma kadar hastalar yıllarca idiopatik Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık ve depresyon gibi farklı tanımlar ile takip edilebilmektedir.

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme PPS'lerin PH'den ayırımında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu amaçla rutin MRG görüntüleme, MR spektroskopisi, difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ve volumetrik MR görüntüleme teknikleri kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmış olup ayırıcı tanı için yararlı sonuçlar bulunmuştur. Ancak MR görüntüleme bulguları açısından hasta grupları arasında çakışan sonuçlar olması nedeniyle hala kesin tanıların konulmasında zorlanılmaktadır.

Patolojik bulgular ve MR görüntülemelerde elde edilen bulgularda, PSP'de superior serebellar pedinkül ve mesensefalonda atrofi, MSA'da orta serebellar pedinkül ve ponsa atrofi belirgin bulunmuş iken, PH'de tüm bu yapılar hacmen korunmuştur.

Çalışmamızın amacı parkinsonizm kliniği ile hastanemize başvurmuş hastaların MR görüntülemesinde izlenen beyin sapına ait morfolojik değişikliklerinin, tek ve kombine ölçümler ile ayırıcı tanıdaki sensitivite ve spesifite değerlerini belirlemek ve klinik ayırma katkısını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı Hakkında Genel Bilgi

Parkinson Hastalığı (PH) istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize, genellikle 50-60 yaşlarında başlayan progresif seyirli, kronik bir hastalıktır.

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalık olup yaş ilerledikçe insidansında progresif artış görülür. Sanayileşmiş ülkelerde farklılık göstermekle beraber PH prevalansı tüm nüfusun %0,3'ü, 60 yaş üstü toplumun ise %1'inde görülmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda parkinsonizm insidansı farklı bildirilse de, genel olarak 8-18/100.000 arasında değişmektedir (1).

Hastalığın prevalansı ilerleyen yaşla artmakla birlikte PH genç yaşlarda da başlayabilir ve tüm hastaların %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar (2). Hastalık 20 yaşından önce başlarsa primer juvenil parkinsonizm, 20-40 yaşları arasında başlarsa genç başlangıçlı parkinsonizm adı verilir (3).

Parkinson sendromunda izlenen; akinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite ile karakterize kardinal semptomlar kompleksine parkinsonizm denir. Parkinsonizm primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer gruba nörodejeneratif hastalıkları dahil olurken, sekonder gruba ise birçok nedene bağlı klinik tablolar girmektedir (4) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Parkinsonizm ve ilişkili hastalıkların sınıflaması (5).

Primer parkinsonizm <ul style="list-style-type: none">• Sporadik• Bilenen genetik etyoloji
Sekonder parkinsonizm (çevresel etmenler) <ul style="list-style-type: none">• İlaçlar• Dopamin reseptör blokörleri, Dopamin depo depletörleri• Postensefalitik• Toksinler; Mn, CO, MPTP• Vasküler• Beyin tümörleri• Kafa travması• Normal basınçlı hidrosefali
Parkinson-plus sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Progresif supranükleer palsi• Multi sistem atrofi• Kortikobazal ganglionik dejenerasyon• Guam'ın Parkinson-demans-ALS kompleksi• Progresif pallidal atrofi• Lewy cisimcikli demans
Heredodejeneratif hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Alzheimer hastalığı• Wilson hastalığı• Huntington hastalığı• Frontotemporal demans• X-linked distoni-parkinsonizm

2.2. Parkinson Hastalığı Patolojisi

PH'nın patolojisi Substantia Nigra'nın (SN) özellikle putamenle bağlantılı kısmı olan pars kompaktada, lokus seruleus ve vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinde melanin içeren dopaminerjik nöronlarda kayıp ve nigrostriatal yolda dopamin eksilmesi, sağlam kalan diğer nöronların sitoplazmalarında Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan ağırlıklı olarak alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin saptanması, putamen ve kaudat nükleus (CN)'tan oluşan striatumda kolinerjik aktivitenin göreceli olarak artması ile açıklanmaktadır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinin üzerine çıkması gerekmektedir.

Parkinson hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamakla birlikte, nihai tanının konulması için mutlaka nöropatolojik olarak bu değişikliklerin saptanması gereklidir. Yapılan çalışmalar Parkinson hastalığına ait ilk patolojik bulguların olfaktor bulbus ve beyin sapı yapılarından başladığını, daha sonra substantia nigra pars kompakta'ya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir (6).

2.3. Risk Faktörleri

PH'nın patogeneğinde mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres ve protein yıkımı sürecindeki aksamaların ana rol aldığı düşünülmekte olup gen-genom ilişkisi çalışmalarında PH ile ilişkili çeşitli monogenik mutasyonlar keşfedilmiştir. Ancak bu mutasyonlar PH'nın çok küçük bir kısmını açıklamakta olup olguların %90'ı sporadiktir (1). Epidemiyolojik çalışmalarda; ileri yaş, birinci derecede akrabalarda PH varlığı, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı, tarımla uğraşma ve özgeçmişte anlamlı kafa travmasının bulunması saptanan risk faktörleridir. Kırsal yaşamın etkisi tarımsal ilaçlara maruziyet artışı ve bu ilaçların da dopaminerjik hücrelerde ölüme yol açtığı şeklinde düşünülmektedir (6).

2.4. Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığı sinsi başlayıp, yavaş ilerleyen bir hastalık olup, semptomatolojisinde tipik motor belirtiler olduğu gibi nonmotor semptomlar da vardır.

Hastalık sıklıkla asimetric olarak, vücudun bir yarısında başlar. İlk semptom sıklıkla tek ekstremitede unilateral istirahat tremoru, bir elin ince hareketlerinde beceriksizleşmesi, yavaşlaması, tutuklaşması ya da özellikle yürümenin yavaşlaması, vücudun öne doğru eğilmesi şeklindedir. Belirtiler hastalığın seyri boyunca ilk semptomun başladığı tarafta belirgin olmak üzere, yavaş yavaş vücudun diğer yarısına da geçer (4).

Kardinal bulgular

1. Tremor; Başparmak ya da parmakları etkileyen, 4-5 Hz'lik, kaba tremor karakteristiktir. İstemli hareket sırasında görülmez, istirahatte ortaya çıkar ancak postural da izlenebilir. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Kural olarak genellikle idiopatik PH'de baş tremoru görülmez.

2. Rijidite; Hem fleksör hem de ekstansör kasların koordinasyonun bozulması ile tonus artışına bağlı gelişen eklem sertliği ve pasif hareketlere dirençtir. Bu direnç 'dişli çark belirtisi' şeklinde tanımlanır (4).

3. Bradikinezi; Harekete hem başlanması hem de sürdürülmesinde zorluk vardır. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır.

Kliniğe erken dönemde yutma sıklığının azalması, çiğnemenin yavaşlaması, yürürken kol sallamama gibi bulgularla yansıyabilir. El yazısı küçülür (mikrografi), ince beceri isteyen işlerin yapılması zorlaşır, ses yumuşar, monotonlaşır, kısık bir ses çıkar ve konuşma mırıldanma şeklindedir. Yutmanın normal sıklıkta olamamasına bağlı salya akması görülür. Bradikinezi göz hareketlerine de yansıyabilir, bir tarafa bakarken bakışın başlatılması gecikir, konjuge hareketler yavaşlar. Hastalık ilerledikçe azalmış hareketliliğe bağlı yatakta dönme güçlüğü ortaya çıkar (7).

Bradikinezinin nedeni dopaminerjik nöronlardaki kayba paralel globus pallidusdaki inhibitör uyarılardaki azalma ve buna bağlı talamus üzerindeki inhibisyon etkisinde artış sonucunda motor korteksteki nöronların uyarımının azalmasıdır (8).

4. Postural instabilite; Hastalarda normal postural reflekslerin kaybı ile oluşan denge bozuklukları ve düşmeleri ifade eder. Genellikle hastalığın ileri safhasında ortaya çıkmakta olup Parkinson hastalığında en fazla özrürlük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden biridir (3).

PH klinik bir tanı olup, anamnez ve muayene bulguları ile tanı konulur (6). PH'nın tanısına yönelik günümüzde en sık kullanılan kriter Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleridir (9). Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup, bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin mutlak eşlik etmesi şartı vardır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 adet dışlayıcı kriterin olmaması gerekmektedir.

Birleşik Krallık PH Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri (9) şunlardır:

1. Dahil olma kriterleri:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
 - 1- Kas rijiditesi
 - 2- 4-6 Hz istirahat tremoru
 - 3- Postural instabilite

2. Dışlayıcı kriterler:

- Tekrarlayan inme anamnezi ve Parkinson benzeri özelliklerin basamaklı ilerleyişi
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okülerjik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
- Birden fazla akrabada etkilenme
- Süregen remisyon
- Üç yıl sonra belirtilerin tek taraflı devam etmesi
- Supranükleer bakış felci
- Erken ağır demans
- Babinski belirtisi
- Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınmaması
- MPTP'ye maruz kalma

3. Destekleyici kriterler (PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir):

- Tek taraflı başlangıç
- İstirahat tremorunun varlığı
- Progresif seyir
- Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
- L-Dopa'ya iyi yanıt
- L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore
- Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
- On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

2.5. Parkinson Plus Sendromları (PPS)

Bu gruptaki hastalıkların ortak özellikleri PH'nın klasik bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor, postüral refleks bozuklukları) yanına başka karakteristik ek bulgu ve belirtilerin eklenmesidir.

2.5.1. Multi Sistem Atrofi (MSA)

Multi sistem atrofi (MSA) deyimi patolojik anatomik bulguları birbirine benzeyen, klinik bulguları kısmen örtüşen birkaç klinik tabloyu tanımlamak için kullanılır. Prevelansı yüz binde 4-5 olan bu hastalık PPS arasında sık görülenlerdendir (10). Eski isimleri ile striatonigral dejenerasyon, sporadik olivopontoserebellar atrofi ve Shy-Drager sendromu olarak adlandırılan tablolar bugün tek bir isim altında toplanmış olup multi sistem atrofi olarak anılmaktadırlar. Histopatolojik özellikleri benzer olan hastalıklarda hücresel düzeydeki patoloji glia hücrelerde görülen, alfa-sinüklein içeren sitoplazmik bir inklüzyon cisimciğidir.

Bu hastalarda değişen miktarlarda substantia nigra, striatum, inferior oliva, pons, medulla spinalisin otonom sinir sistemine ait olan intermedyolateral kolonu ve Onuf nükleusunda nöron kaybı ve gliosis gözlenir. Klinikte etkilenen çekirdeğe ve etkilenme miktarına göre ekstrapiramidal (parkinsonizm), serebellar (ataksi, dismetri), pontin (piramidal, okülomotor) ve otonomik bulguların

(inkontinans, ortostatik hipotansiyon) değişen ölçülerde birliktelięi olarak semptom vermektedir.

MSA; MSA-P ve MSA-C olarak iki gruba ayrılmıştır. Otonomik bulguların az ya da çok tüm MSA hastalarında bulunması nedeniyle orijinal ismi Shy-Drager olan tablo ayrı bir antite olarak kabul edilmemektedir (11).

MSA-P olarak tanımlanan tablo ön planda parkinsonizmin bulunduğu, otonomik bulguların az ya da çok eşlik ettiği, serebellar ve piramidal bulguların ise ya hiç bulunmadığı ya da geri planda olduğu tablolardır. MSA-C de ise ön planda serebellar ve pontin bulgular olup parkinsonizm bulguları geri plandadır (6).

Striatonigral dejenerasyon, yeni adıyla MSA-P orta-ileri yaşlarda bir parkinsonizm tablosu ile başlar ve erken safhalarda PH'dan klinik olarak ayırmak zordur. Bu hastalar tipik olarak dopaminerjik tedaviye ya hiç cevap vermezler, ya kısmi cevap verirler ya da başlangıçta iyi olan tedavi cevabı bir-iki yıl içinde kaybolur (10). Parkinsonizm tablosunda sıklıkla rastlanan özellikler rijidite, postüral bozukluklar ve antekollis olarak adlandırılan başın öne eğilmesidir. Başlangıçtan itibaren ya da zamanla idrar inkontinansı, erektil impotans, ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları gibi otonomik bulgular tabloya eklenir. Bazı hastalarda ataksi gibi serebellar bulgular da saptanabilir.

Sporadik olivopontoserebellar atrofi yeni adıyla MSA-C'de hakim olan bulgular sinsi başlayıp yavaş ilerleyen gövde ve yürüme ataksisi, dismetri, göz hareketleri bozuklukları gibi serebellar ve pontin bulgulardır (10). PH'ye göre daha genç yaşta başlamakta, daha hızlı ilerlemektedir (12). Serebellar bulgular, erken dönemde otonom belirtiler, piramidal, bulber belirtiler, miyokloni, hızlı seyir ve L-Dopa'ya zayıf yanıt MSA'yı PH'dan ayıran önemli özelliklerdir. Orofasyal distoni ve stridor MSA şüphesini akla getirmelidir (13).

2.5.2. Progresif Supranükleer Palsi (PSP)

İlk tanımlayan araştırmacıların adına atfen Steele-Richardson-Olszewski hastalığı olarak da bilinen bu hastalığın prevalansı yüz binde 1,4 - 6,4'tür ve erkekler kadınlardan daha sık etkilenir (14).

Progressif supranükleer palsinin klinik tablosu akinetik-rijid bir parkinsonizmle birlikte supranükleer tipte bakış felci ve subkortikal tipte bir demans olarak özetlenebilir. Hastalığın erken zamanlarında sık sebepsiz düşmeler ve denge kaybı PSP'yi düşündürmelidir.

Bu hastalık için göz hareket bozuklukları tipiktir. Hastalar gözlerini oynatamamaktan, görme güçlüğü veya çift görmeden yakınabilirler. Hastanın sıklıkla aşağı, bazen de yukarıya vertikal bakışı kısıtlanır ve ilerleyen dönemlerde yanlara istemli olarak bakamaz. Göz hareketlerindeki kısıtlılık nedeniyle hasta bakmak istediğinde gözü yerine başını tüm olarak çevirir ancak hastanın başı pasif olarak vertikal planda oynatıldığında gözlerin serbestçe aşağı-yukarı hareket ettiği gözlenir (taş bebek fenomeni). Bu da göz hareketlerinin nükleer seviyede sağlam olduğunu ancak supranükleer kontrolün bozulduğunu gösterir.

Bazı hastalarda yavaşlamış monoton anlamsız konuşma, canlı bakış, kontrolsüz, duygusal komponenti olmayan ağlama ve gülme ile karakterize psödobulber parezi görülebilir.

Bazı hastaların klinik tabloları hastalığın ilk yıllarında PH'na benzeyebilir (asimetrik başlangıç, istirahat tremorunun varlığı, iyi L-dopa cevabı, yavaş progresyon). Bu hastalarda zamanla klasik PSP bulguları ortaya çıkar. Klasik PSP tablosundaki hastalar dopaminerjik tedaviye ya hiç yanıt vermezler ya da sadece kısmi fayda görürler. Bazı hastalar amantadin veya antikolinergiklerden kısmen faydalanabilirler (15). Sürekli ve yavaş bir ilerleme gösteren hastalığın prognozu kötüdür, başlangıçtan itibaren ortalama yaşam süresi 5-6 yıl civarındadır (10).

2.5.3. Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon

Serebral kortikal tutulum ile birlikte bazal gangliyon tutulumu da izlenen bu hastalıkta çeşitli kortikal ve ekstrapiramidal bulgular bir arada görülürler. Bu birlikteliğin yanı sıra en önemli özellik bulguların belirgin ölçüde asimetrik olmasıdır (16). Ekstrapiramidal bulgular genellikle asimetrik rijidite, bradikinezi, distoni olarak ortaya çıkan akinetik-rijid bir sendromdur. Kortikal bulguların en sık ve belirgin olanı apraksidir. Daha sonra miyoklonus ve kortikal tipte duyu

kusuru izlenir. Hastalık başladıktan sonra sürekli ve yavaş bir şekilde ilerler, prognozu kötüdür, başlangıçtan itibaren yaşam beklentisi 6-8 yıldır.

2.5.4. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), Alzheimer Hastalığı'ndan sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif tipte demanstır. Genel toplumda yıllık insidansı %0,1 olarak bildirilmiştir. Demans olguları arasında oranı %15-20 kadardır. Bir α -sinükleopatidir. Kognitif, motor, nöropsikiyatrik, otonom ve uyku bozukluklarının farklı kombinasyonlarda görüldüğü klinik özellikler gösterir.

Demans tablosunda; görsel-mekansal fonksiyonlar, dikkat ve yürütücü işlevler özellikle ve en erken etkilenirler. Bellek ve lisan fonksiyonları genellikle geç döneme kadar korunur. Demans tablosunun PH'nın aksine parkinsonizm belirtilerinden sonra ilk 1 yıl içinde çıkması beklenir. LCD'de PH'den farklı olarak daha hafif, simetrik, aksiyel tutulumun belirgin olduğu parkinsonizm bulguları görülür. İstirahat tremoru daha az sıklıktadır. Erken dönemde düşmelere de yol açan postüral instabilite vardır.

Bu hastalarda görsel halüsinasyonlar hastalığın önemli özelliklerinden olup sanrılar, görsel halüsinasyonlar, anksiyete ve depresyon tipik bulgulardır. REM uyku davranış bozukluğu, α -sinüklein patolojisinin göstergesi olarak diğer hastalık belirtileri ortaya çıkmadan yıllarca önceden görülebilir. Otonom tutulum PH'ye göre daha belirgindir. Hipotansiyon eğilimi, konstipasyon, idrar inkontinansı veya retansiyonu gibi bulgular sıkça görülür. Bu hastalarda dalgalı klinik seyir önemli bir klinik özellik olup kognitif dalgalanmalar, özellikle dikkat ve uyanıklıkta göze çarpar.

Nörogörüntüleme MR'de Alzheimer hastalığının tersine hipokampal bölge ve medial temporal lobun görece korunduğu frontotemporal atrofi izlenmektedir. MR spektroskopide oksipital alanda düşük NAA/Ch oranı izlenebilmektedir.

2.6. Hastalıkların MRG Bulguları

2.6.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalarında izlenen tipik MRG bulgusu yoktur. Klinik olarak yüksek oranda şüphe uyandırmayan hastalarda (tremoru olmayan, hızlı progresyonu olan ya da 55 yaş öncesi başvuru gibi) MR görüntüleme yapılmaktadır. MRG ile enfarkt, tümör, Wilson hastalığı, hidrosefali vb. patolojilerin ekartasyonu amaçlanmaktadır.

Yeni bazı çalışmalarda substantia nigrada aksiyel plan T2*/SWI görüntülemelerde normalde izlenen “swallow tail appearance” olarak tariflenen hipointensitenin, PH’li hastalarda kaybolduğu belirtilmektedir. Değişim substantia nigrada izlenen nöromelaninde kayıp ve demir birikimi ile açıklanmaktadır (17).

2.6.2. Progresif Supranükleer Palsi

MRG bulguları her ne kadar bazı özellikleri ile klinik olarak sıklıkla karışan hastalıklara (örneğin PH ve MSA) göre PSP’yi desteklemesine yardımcı olsa da, tipik vakalar haricinde görüntüleme özellikleri patognomonik değildir ve çoğu kez bulgular diğer hastalıklar ile çakışmaktadır. Genellikle bu MRG bulguları ortaya çıktığında klinik bulgular da belirginleşmiş ve görüntüleme ile ayırıcı tanı gereksinimi de ortadan kalkmıştır.

PSP ile ilgili MR çalışmaları, PSP’de izlenen beyin sapı değişikliklerinin histopatolojik bulgulara benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda mezensefalon atrofisi ve mezensefalonu çevreleyen sistemlerde genişleme bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında MR görüntülerinde PSP ile ilişkilendirilmiş işaretler;

1. “Mickey mouse sign” bulgusu: Superior kollikulus seviyesinde aksiyel düzlemde mezensefalonun anterior-posterior mesafesinin daralmasına karşılık gelmektedir.
2. “Morning glory sign” bulgusu: Mezensefalon tegmentumunun lateral konveks kenarının kaybı (18).
3. “Hummingbird sign” bulgusu: “Penguin sign” olarak da bilinen bu bulguda, ponsa göre hacmen azalmış olan mezensefalonda yukarı doğru

konveks olması gereken süperior kenarın düzleşmesi ya da konkavlaşması olarak tariflenmektedir (19).

2.6.3. Multi Sistem Atrofi (MSA)

MSA klinik şüpheli hastada tercih edilmesi gereken ilk modalite MRG'dir. MSA klinik olarak iki ana gruba ayrılmakta olup tanımlanmış MRG bulguları aşağıda belirtilmiştir;

1. Serebellar semptomların ön planda olduğu olivopontoserebellar atrofi olarak da bilinen MSA-C'de selektif pontoserebellar traktus atrofisine karşılık gelen, aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde ponsta haç şeklinde intensite artışı izlenmektedir. Bu bulgu "hot cross bun sign" olarak tariflenmiştir. Ayrıca bu hastalarda beyin sapına oranla serebellar atrofi belirgin olarak izlenmektedir (20).
2. Parkinsonian bulgu ve semptomların ön planda olduğu striatonigral dejenerasyon olarak da bilinen MSA-P'de putaminal bulgular izlenmektedir. Bunlar putamende volüm kaybı, globus pallidusa ve red nukleusa göre relatif T2 ve GRE sinyal kaybı izlenmektedir. Ayrıca 1,5 T MR cihazlarında putamenin lateral kenarında "putaminal rim sign" olarak tariflenen lineer T2 hiperintens bölge izlenebilmektedir. Ancak bu bulgunun 3T MR cihazlarında normal hastalarda da izlenebileceği unutulmamalıdır (21).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.11.2017 tarih ve 624 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp kabul edilmiştir.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Kasım 2015 – Mayıs 2017 tarihleri arasında hareket bozuklukları polikliniğine parkinsonian şikayetlerle başvuran, klinik muayeneleri ve kranial MR görüntülemesi yapılmış 132 hastanın retrospektif olarak klinik kayıtları taranmıştır. Sekonder parkinsonizimli hastalar (ilaç, vasküler, travma, beyin kitlesi vb), heredodejeneratif hastalık (Alzheimer hastalığı, Wilson hastalığı vb.) tanısı almış hastalar, MR görüntülerinde ek serebral patolojisi bulunan (hidrosefali, enfarkt sahaları vb) ve artefaktlar nedeniyle diagnostik kalitede MR görüntüleri bulunmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya klinik olarak PSP, idiopatik PH ve MSA-P klinik kriterlerini tamamen karşılayan 42'si erkek, 23'ü kadın toplamda 65 hasta dahil edilmiştir. Klinik tanıları hareket bozuklukları konusunda 10 yıldan uzun deneyimi bulunan hastanemiz nöroloji bölümü öğretim üyesi (S.Ö.) tarafından konulmuştur. Bu hastalar arasında 14 PSP, 8 MSA-P ve 43 PH mevcuttur (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil eden hasta grupları, sayıları ve yaş dağılımları

Olgular	PSP n=14	MSA-P n=8	PH n=43	Kontrol n=45
Yaş				
Ortalama ± S.D	66,09±12,28	66,63±5,37	72,64±6,02	60,42±7,20
Median (min-max)	68 (41-88)	67 (57-74)	72,50 (62-83)	60 (50-78)

Benzer yaş aralığında baş ağrısı ya da baş dönmesi klinik tanıları ile kranial görüntülemesi yapılmış, kronik ilaç kullanım öyküsü, alkolizmi, infarktları, demansı bulunmayan ve normal ventriküler boyutları bulunan 45 hasta kontrol grubu olarak hastane PACS (Picture Archiving and. Communication System) arşivinden taranmıştır.

3.2. MR Görüntüleme Protokolü

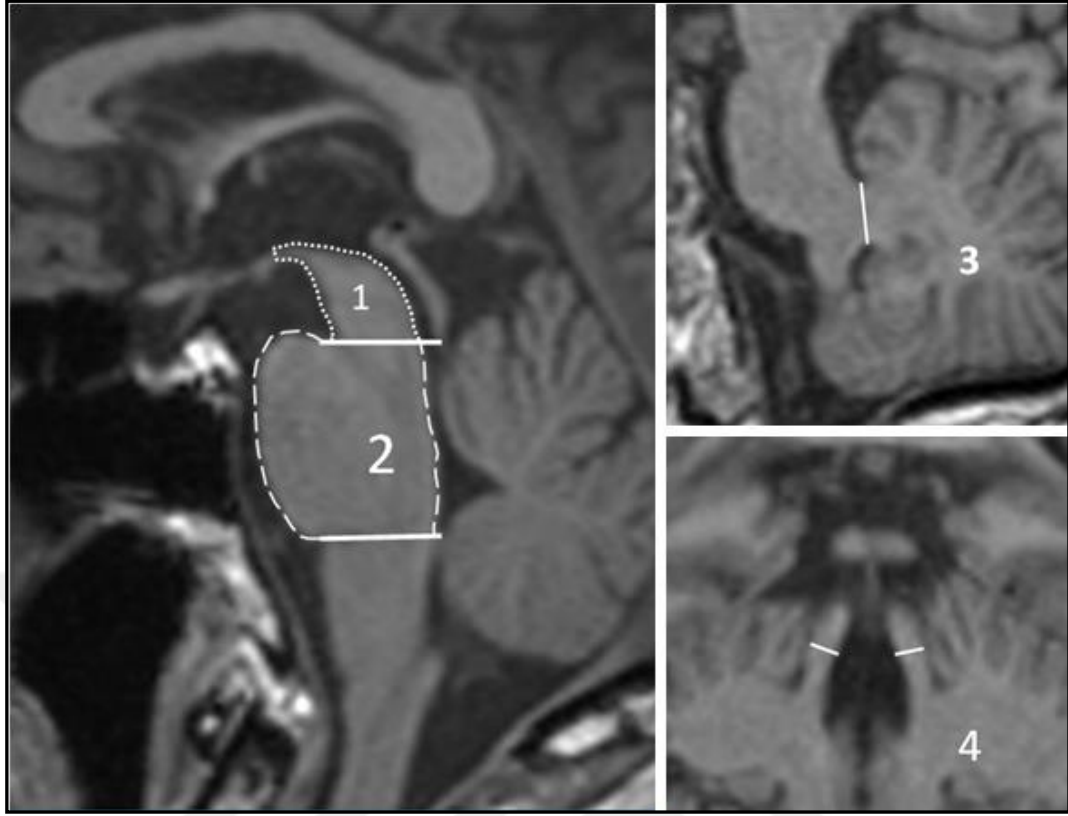
Tüm MR incelemeleri 3T MR sisteminde yapıldı (Spectra, Siemens Healthcare, Germany). Ölçümler rutin beyin protokolünde bulunan tüm beyni içine alan 3D T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sekansında (TR/TE, 1900/2.41; flip angle 9°; matrix, 186x256; FOV, 270 mm; acquisition time, 3 minutes 21 seconds; number of axial slices, 176; slice thickness, 1 mm with no gap) yapılmıştır. Tüm 3D T1 MP-RAGE görüntüler iş istasyonunda Sectra (IDS 7, 18.2, Linköping, Sweden) görüntüleme programı içerisindeki 3 boyutlu multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) seçeneği kullanılarak incelenmiştir.

3.3. Ölçümler

Hastaların tanıları ve klinik öyküleri bilinmeden biri hastanemiz nöroradyoloji öğretim üyesi olmak üzere iki farklı araştırmacı tarafından toplamda 3 kez ölçülmüş olup değerlendiriciler arası ve değerlendirici içi uyum hesaplanmıştır.

Çalışma dahilinde belirlenmiş 5 parametre, biri hastanemiz nöroradyoloji öğretim üyesi olmak üzere iki farklı kişi tarafından ölçülmüş ve araştırmacılardan biri ilk ölçümünden 2 hafta sonra aynı ölçümleri tekrarlamıştır. Toplamda yapılan 3 ölçüm ile gözlemciler arası ve gözlemci içi uyum değerlendirilmiştir.

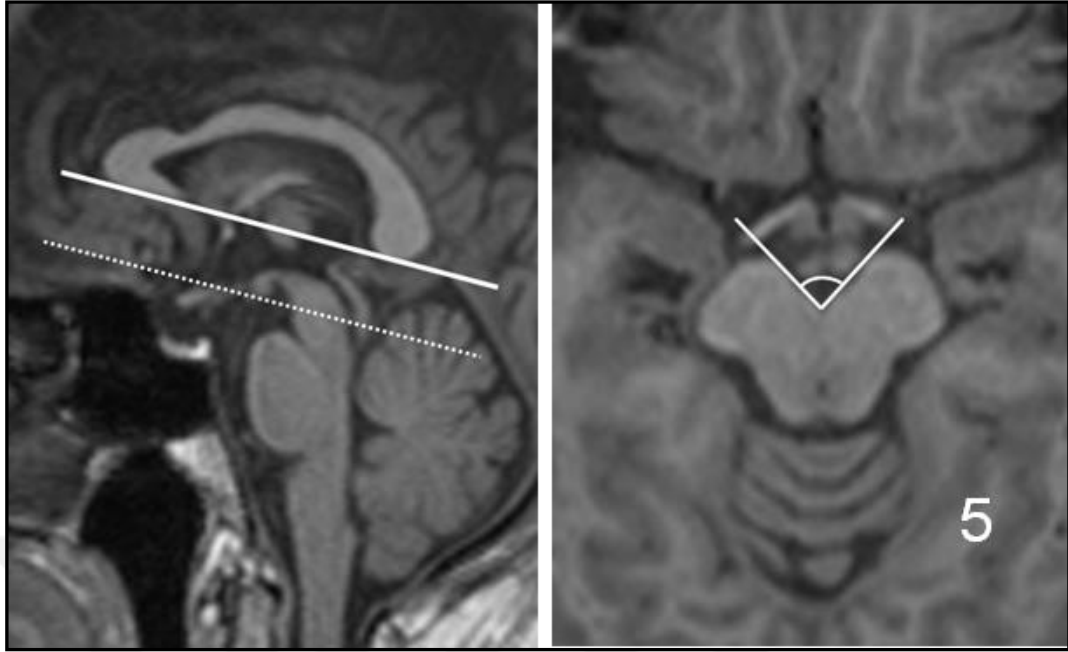
Mezensefalon ve pons alanı ölçümü için midsagittal planda oluşturulmuş MPR MR görüntüleri magnifiye edilip, iki paralel çizgi çekilmiştir. Çizgilerden ilki superior pontin çentikten, quadrigeminal plate inferior kenarına; ikinci çizgi ise inferior pontin çentikten geçecek şekilde ilk çizgiye paralel olarak çizilmiştir. Mezensefalon alanı için, ilk çizginin üzerinde kalan delta şeklindeki tektumun dahil edilmediği tegmentum alanı ölçülmüştür. Pons alanı için çizilen iki paralel çizgi ile pons ön arka sınırı arasındaki alan ölçülmüştür (Resim 3.1).



Resim 3.1. 1. Mezensefalon alanı, 2. Pons alanı, 3. Orta serebellar pedinkül genişliği, 4. Süperior serebellar pedinkül genişliği

Superior-orta serebellar pedinkül genişliğinin ve serebral pedinkül açısının ölçümünde tüm ölçümleri standardize etmek için anterior ve posterior komissür (AC-PC) hattına paralel 3D aksiyel T1 ağırlıklı multiplanar görüntüler oluşturuldu. Orta serebellar pedinkül (MCP) kalınlık ölçümü için parasagittal planda MCP'nin en iyi görüldüğü plan belirlendi. Pontoserebellar sistern içerisinde peripedinküler BOS içerisindeki pedinkülün süperior ve inferior kenarı arasındaki lineer mesafe ölçüldü. Her iki MCP (sağ ve sol) genişliği ayrı ayrı ölçülüp ortalaması hesaplandı (Resim 3.1).

Superior serebellar pedinkül (SCP) kalınlık ölçümü koronal oblik reformat görüntülerden yapıldı. İnférieur kollikulus ve SCP'lerin ayrıldığı ilk kesiti tanımlamak için görüntüler anterior posterior yönde incelendi. Ölçümler bu planda her iki SCP uzanımının orta kesiminden, medial ve lateral sınırı arası lineer mesafenin ortalaması alınarak yapıldı (Resim 3.1).



Resim 3.2. Soldaki resimde reformat midsagittal planda anterior-posterior komissür hattı belirlendi (düz beyaz çizgi), buna paralel olan ve mamiller cismi inferiordan teğet geçen seviye belirlendi (noktalı beyaz çizgi) ve bu seviyedeki aksiyel plandan (sağdaki resim) krus serebri açısı ölçüldü

Serebral pedinkül açısı ölçümü için anterior ve posterior komissür hattına göre 3D aksiyel T1 ağırlıklı reformat görüntülerde, mamiller cismi teğet geçen aksiyel plan seviyesi belirlendi. Bu seviyede interpedinküler sisternin orta hatta posteriodaki en derin yeri açının köşesi olarak kabul edilip serebral pedinküllerin medial kenarları arasındaki açı ölçülmüştür (Resim 3.2).

Ölçümler sonrasında pons alanı/mezensefalon alanı oranı (P/M), orta serebellar pedinkül/süperior serebellar pedinkül (MCP/SCP) ve daha önce tanımlanmış olan MR Parkinson indeks [(P/M)x(MCP/SCP)] ve yeni tanımladığımız Akdeniz indeks [(P/M)x(PA/180)] hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.23.0 paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm hasta ve sağlıklı deneklerin verileri SPSS programına girildi. Verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov uyum testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım yaklaşımı sağlanamayan parametreler için grup karşılaştırmaları, non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U Test ve Kruskal-Wallis H Test ile yapılmış olup, normal dağılım yaklaşımı sağlanan parametreler için grup karşılaştırmaları ise parametrik testlerden Independent T-Test ile test edilmiştir. İki değerlendirici ile değerlendirici içi arasındaki uyumun güvenilirliğini doğrulamak için, intraclass (cronbach alfa) correlation coefficient hesaplandı. Gruplar arası ölçümlerde ve hesaplanan parametrelerde, Kruskal-Wallis testi kullanıldı, ardından çoklu karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi ile değerlendirme yapıldı. Sonuç p değerleri Bonferroni yöntemine göre düzeltildi. MR görüntü ölçümleri ile klinik değişkenler arasındaki korelasyonları test etmek için Spearman coefficient hesaplandı. P/M oranı, MCPs/SCPs oranı, pedinkül açısı, AKİ ve Pİ için sensitivite, spesifite değerleri, receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi kullanılarak belirlenen en uygun eşik değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Optimal eşik değerleri, en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olacak şekilde belirlendi. Tüm hipotezler iki yönlü kurulmuş olup; alfa seviyesi $p < 0.05$ olarak ayarlandı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

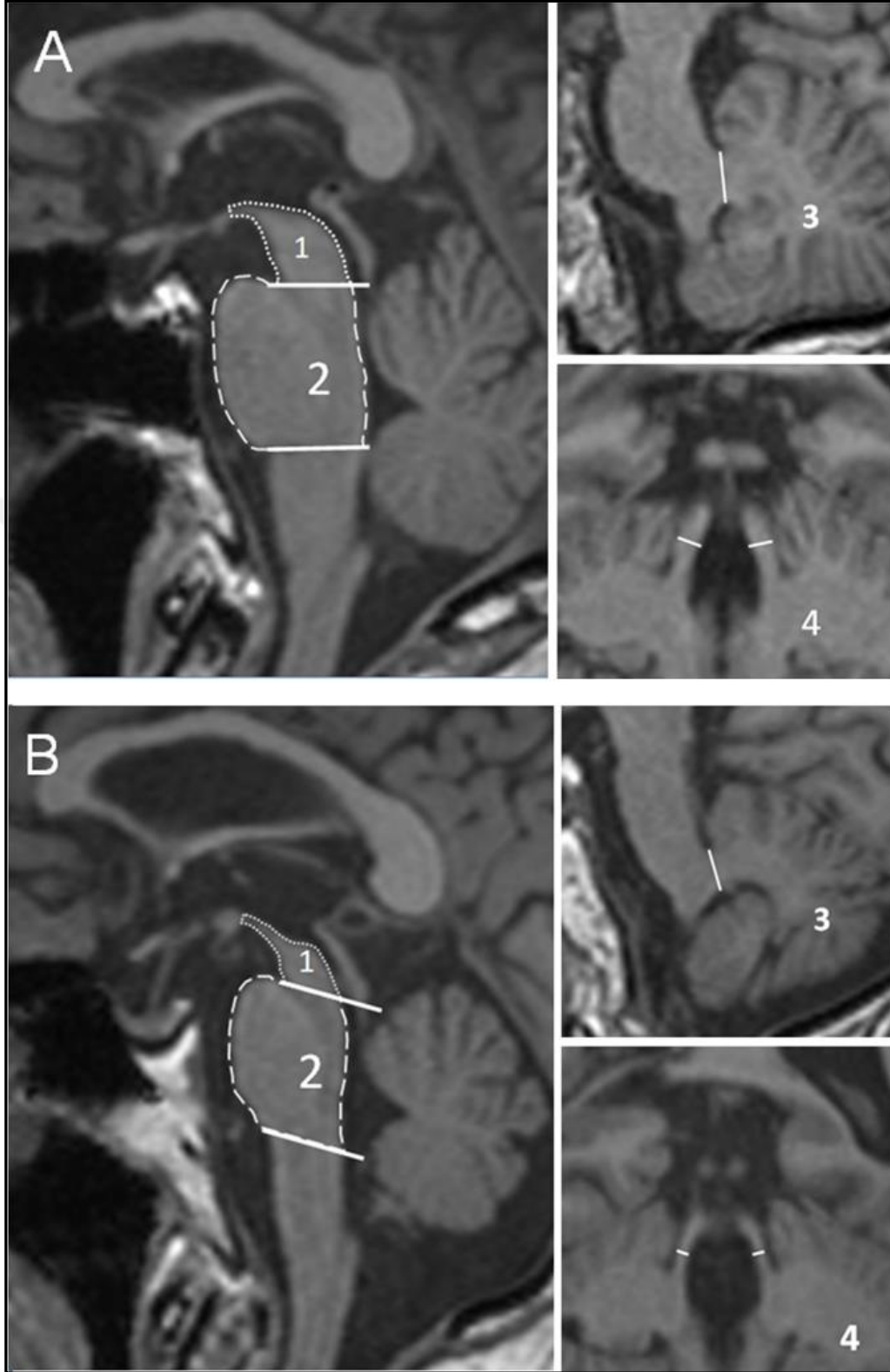
Mezensefalon alanı, pons alanı, orta serebellar pedinkül genişliği, superior serebellar pedinkül genişliği ve pedinkül açısı ölçümleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait ölçülen 5 parametrenin median (min-max) değerleri

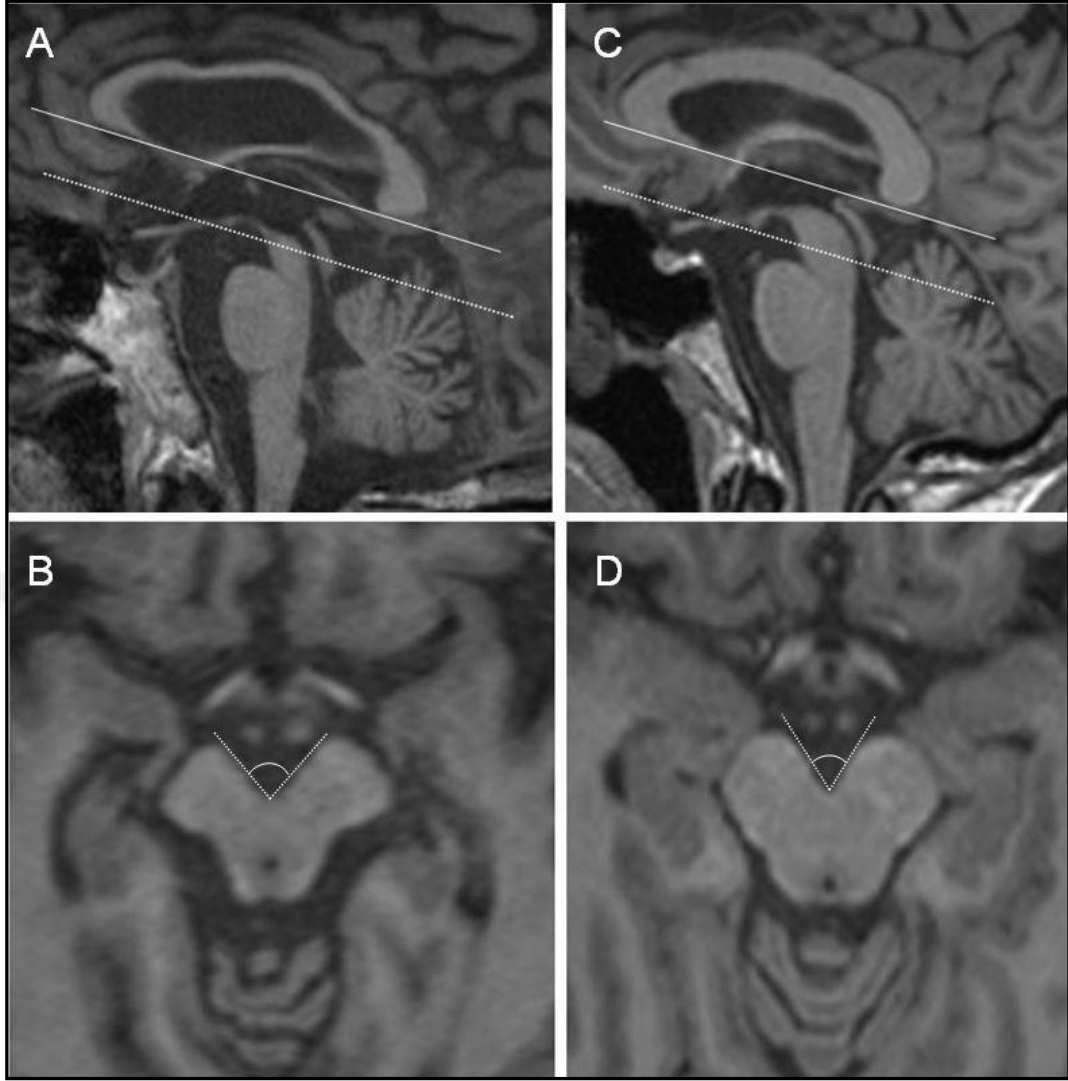
Gruplar	Mezensefalon alanı (mm ²)	Pons alanı (mm ²)	SCPs genişliği (mm)	MCPs genişliği (mm)	Pedinkül açısı (°)
PSP hastaları (n=14)	89,52 (67,47-144,81)	501,05 (449,71-662,82)	2,93 (2,05-3,85)	8,95 (7,55-10,05)	84,0 (60,4 – 89,9)
MSA-P hastaları (n=9)	121,79 (38,76-145,73)	455,55 (293,16-532,01)	3,28 (1,65-4,30)	7,68 (3,70-11,20)	83,5 (71,8 – 93,6)
PH hastaları (n=43)	134,07 (79,83-183,5)	555,36 (404,59-685,93)	3,65 (2,65- 4,60)	9,20 (6,45-11,80)	75,7 (56,4 – 92,6)
Kontrol grubu (n=45)	140,3 (102,9–186,9)	553,3 (434,7–705,6)	3,70 (2,45-4,65)	9,70 (7,55-13,40)	75,4 (63,8–89,3)

Not: Veriler median değerler olup parantez içerisinde min-max değerleri verilmiştir.

Mezensefalon ve superior serebellar pedinkül PSP tanılı hastalarda; kontrol gurubuna ve PH-MSA tanılı hastalara göre belirgin küçük olarak ölçülmüştür (Tablo 4.1 ve Resim 4.1). Ayrıca pedinkül açısı ise PSP tanılı hastalarda diğer gruplara göre büyük bulunmuştur (Tablo 4.1 ve Resim 4.2).

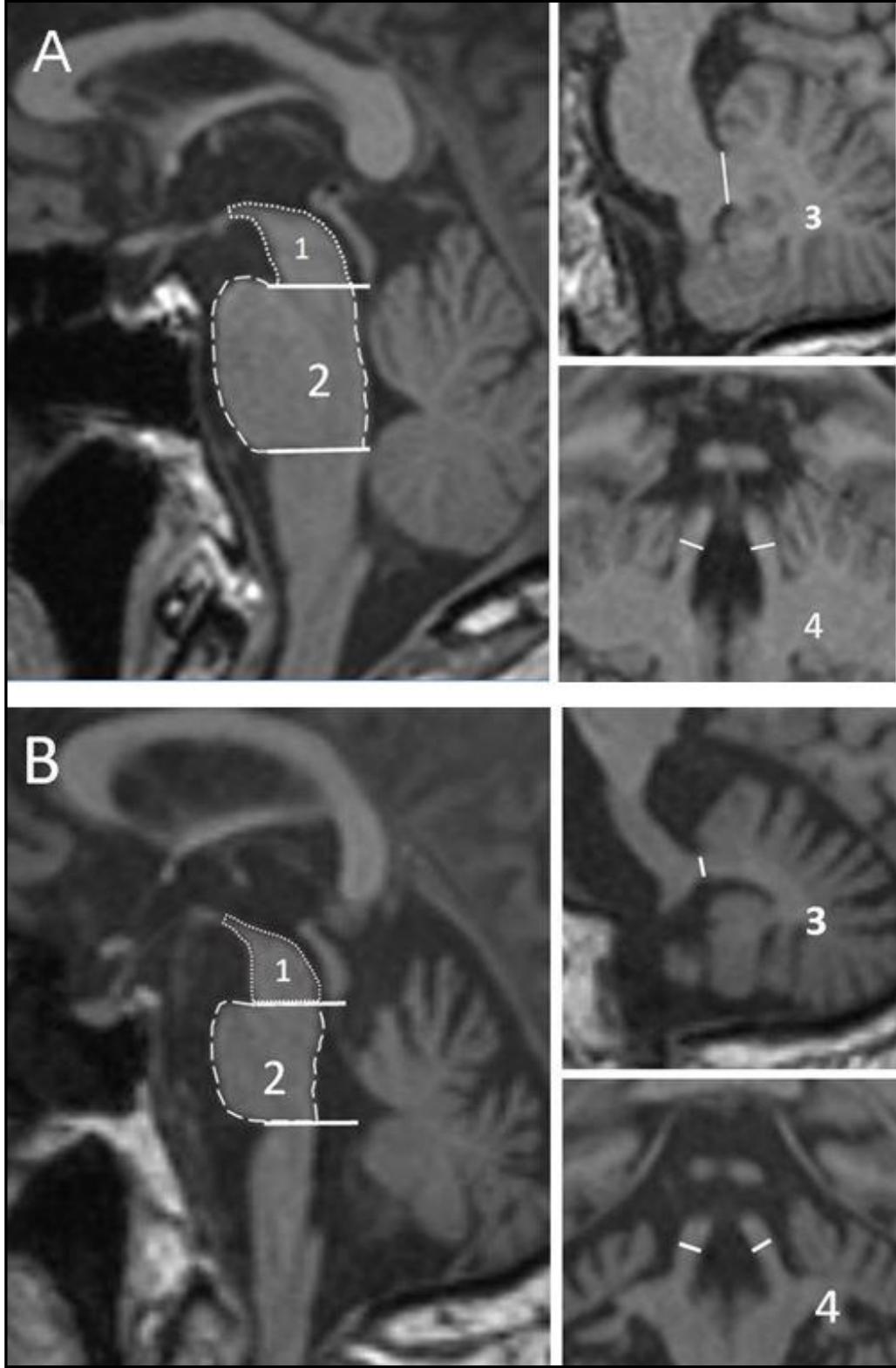


Resim 4.1. Her iki resimde; **1.** Mezensefalon alanı, **2.** Pons alanı, **3.** Orta serebellar pedinkül genişliği, **4.** Süperior serebellar pedinkül genişliği. **B'**de PSP tanılı hastaya ait MRG görüntüsü mevcut olup, **A'**da yer alan İdiopatik Parkinson tanılı hastanın görüntüleri ile karşılaştırıldığında Mezensefalon ve SCP atrofisi belirgin olarak seçilebilmektedir.



Resim 4.2. A ve B; PSP tanılı hastaya, C ve D; PH tanılı hastaya aittir. A ve C’de krus serebri ölçümü için kullanılacak mamiller cismi teğet geçen aksiyel plan izlenmektedir. B’de PSP tanılı hastaya ait pedinkül açısının izlendiği aksiyel plan MRG görüntüsü mevcut olup, D’deki PH tanılı hasta ile karşılaştırıldığında PSP hastasındaki pedinkül açısı belirgin geniş olarak izlenmektedir.

Pons alanı ve süperior serebellar pedinkül genişliği MSA tanılı hastalarda diğer gruplara göre belirgin küçük bulunmuştur (Tablo 4.1 ve Resim 4.3). İdiopatik parkinson hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise değerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).



Resim 4.3. Her iki resimde; **1.** Mezensefalon alanı, **2.** Pons alanı, **3.** Orta serebellar pedinkül genişliği, **4.** Süperior serebellar pedinkül genişliği. **B'**de MSA tanılı hastaya ait MRG görüntüsü mevcut olup, **A'**da yer alan İdiopatik Parkinson tanılı hastanın görüntüleri ile karşılaştırıldığında pons ve MCP atrofisi belirgin olarak izlenmektedir

Parkinsonizm kliniği ile gelen 3 hasta grubu için parametreler normal dağılım açısından değerlendirilmiş olup, normal dağılmaması nedeniyle Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılarak karşılaştırılmıştır ve MCP dışında tüm parametrelerde anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,05$). MCP’de ise p değeri 0,06 olup anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur (Tablo 4.2). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile ikili karşılaştırmalarda anlamlı farkın PSP ile PH arasındaki farktan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Ayrıca pons alanı için MSA-P ve PH ayrımında da anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4.3).

Pons alanı ölçümleri açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri $555,36 \text{ mm}^2$ (404,59-685,93), MSA-P hastalarının median değeri $455,55 \text{ mm}^2$ (293,16-532,01), PSP hastalarının median değeri $501,05 \text{ mm}^2$ (449,71-662,82) olup, üç grup arasında pons ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın MSA-P hastalarında PH hastalarına göre pons alanının daha düşük ölçülmesinden ve PSP hastalarında PH hastalarına göre pons alanının daha düşük ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Mezensefalon alanı ölçümleri açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri $134,07 \text{ mm}^2$ (79,83-183,5), MSA-P hastalarının median değeri $121,79 \text{ mm}^2$ (38,76-145,73), PSP hastalarının median değeri $89,52 \text{ mm}^2$ (67,47-144,81) olup, üç grup arasında mezensefalon ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında mezensefalon alanının daha düşük ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Pedinkül açısı ölçümleri değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri $75,70^\circ$ (56,40-92,60), MSA-P hastalarının median değeri $83,50^\circ$ (71,80- 93,60), PSP hastalarının median değeri $84,00^\circ$ (60,40-89,90) olup, üç grup arasında pedinkül açısı ölçümlerinde istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili

karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında pedinkül açısının daha büyük ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Süperior pedinkül genişliği ölçümleri değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 3,65 mm (2,65-4,60), MSA-P hastalarının median değeri 3,28 mm (1,65-4,30), PSP hastalarının median değeri 2,93 mm (2,05-3,85) olup, üç grup arasında süperior pedinkül genişliği açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında süperior pedinkül genişliğinin daha düşük ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Orta pedinkül genişliği ölçümleri açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 9,20 mm (6,45-11,80), MSA-P hastalarının median değeri 7,68 mm (3,70-11,20), PSP hastalarının median değeri 8,95 mm (7,55-10,05) olup, üç grup arasında orta pedinkül genişliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

P/M oranı açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 4,09 (2,70-5,84), MSA-P hastalarının median değeri 3,69 (2,28-12,08), PSP hastalarının median değeri 5,51 (3,45-8,72) olup, üç grup arasında P/M oranı açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında P/M oranının daha yüksek ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

MCPs/SCPs oranı açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 2,57 (1,90-3,54), MSA-P hastalarının median değeri 2,09 (0,86- 5,97), PSP hastalarının median değeri 3,02 (2,55- 4,71) olup, üç grup arasında MCP/SCP açısı ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında MCP/SCP oranının daha yüksek ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Tablo 4.2. Parkinsonizm kliniği ile gelen 3 hasta grubu için parametreler normal dağılımaması nedeniyle Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılarak karşılaştırılması

	PH n= 43	MSA-P n= 8	PSP n=14	p*
Pons alanı Median (Min–Max)	555,36 (404,59-685,93)	455,55 (293,16-532,01)	501,05 (449,71-662,82)	0,0001
Mezensefalon alanı Median (Min–Max)	134,07 (79,83-183,5)	121,79 (38,76-145,73)	89,52 (67,47-144,81)	0,001
Pedinkül açısı Median (Min–Max)	75,70 (56,40-92,60)	83,50 (71,80- 93,60)	84,00 (60,40-89,90)	0,009
SCPs Median (Min–Max)	3,65 (2,65- 4,60)	3,28 (1,65-4,30)	2,93 (2,05-3,85)	0,0001
MCPs Median (Min–Max)	9,20 (6,45-11,80)	7,68 (3,70-11,20)	8,95 (7,55-10,05)	0,069
P/M Median (Min–Max)	4,09 (2,70-5,84)	3,69 (2,28-12,08)	5,51 (3,45-8,72)	0,002
MCPs/SCPs Median (Min–Max)	2,57 (1,90-3,54)	2,09 (0,86-5,97)	3,02 (2,55-4,71)	0,001
PI Median (Min–Max)	10,90 (6,69-16,97)	8,37 (2,25-72,09)	16,56 (9,43-27,06)	0,001
AKİ Median (Min–Max)	1,68 (1,03-2,78)	1,48 (1,06-6,28)	2,63 (1,16-4,13)	0,001

MR Parkinson indeks (Pİ) açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 10,90 (6,69-16,97), MSA-P hastalarının median değeri 8,37 (2,25-72,09), PSP hastalarının median değeri 16,56 (9,43-27,06) olup, üç grup arasında Pİ ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında Pİ'nin daha yüksek ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir

MR Akdeniz indeks (AKİ) açısından değerlendirildiğinde PH hastalarının median değeri 1,68 (1,03-2,78), MSA-P hastalarının median değeri 1,48 (1,06-6,28), PSP hastalarının median değeri 2,63 (1,16-4,13) olup, üç grup arasında AKİ ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılan Mann-Whitney-U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastalarında AKİ'nin daha yüksek ölçülmesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

Tablo 4.3. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma sonucundaki p değerleri

	Pons alanı (mm ²)	Mezensefalon alanı (mm ²)	Pedinkül açısı	SCPs	P/M	MCPs/SCPs	Pİ	AKİ
MSA-PH	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PSP-PH	0,009	0,0001	0,004	0,001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001
PSP-MSA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS (not significant): anlamsız bulunmuştur.

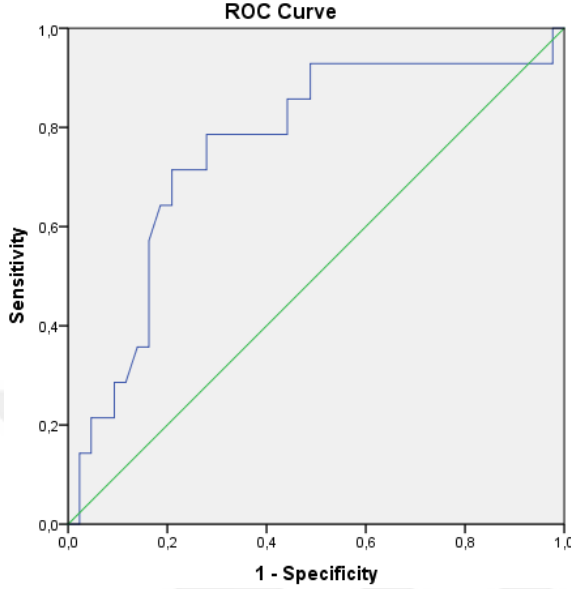
- P değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitnet U test ile belirlendi.

Pedinkül açısının, P/M oranının, MCP/SCP oranının, AKİ ve Pİ değerlerinin; PSP ve PD tanılı hastalar arasında PSP hastalarını öngörmedeki tanısal etkinlikleri ROC ve AUC (Area Under The Curve) analizleri ile değerlendirilmiştir. Tablo 4.4'de gösterilen AUC sonuçlarına göre tüm bu parametrelerin İdiopatik Parkinson hastalarından, PSP hastalarını ayırmada etkin testler olduğu görülmektedir.

Tablo 4.4. PSP-PH hastaları arasında PSP hastalarını öngörmede ROC analizi

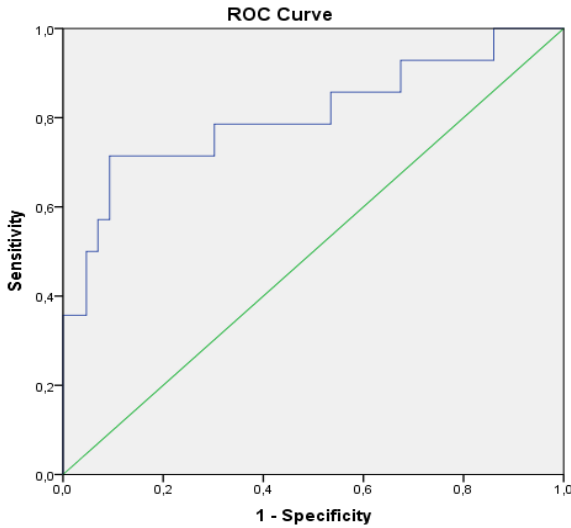
	AUC (ROC)	%95 CI	p değeri
1. Pedinkül Açısı	0,838	0,609 – 0,910	0,004
2. P/M	0,806	0,653 – 0,959	0,001
3. MCP/SCP	0,838	0,731 – 0,945	0,0001
4. AKİ	0,836	0,694 – 0,977	0,0001
5. Pİ	0,875	0,760 – 0,991	0,0001

1. ROC analizi sonucuna göre PSP hastalarının PH hastalarından ayırt edilmesinde en iyi pedinkül açısı eşik değeri; %78 sensitivite ve %72 spesifisite ile 79,55 olarak bulunmuştur (Şekil 4.1).



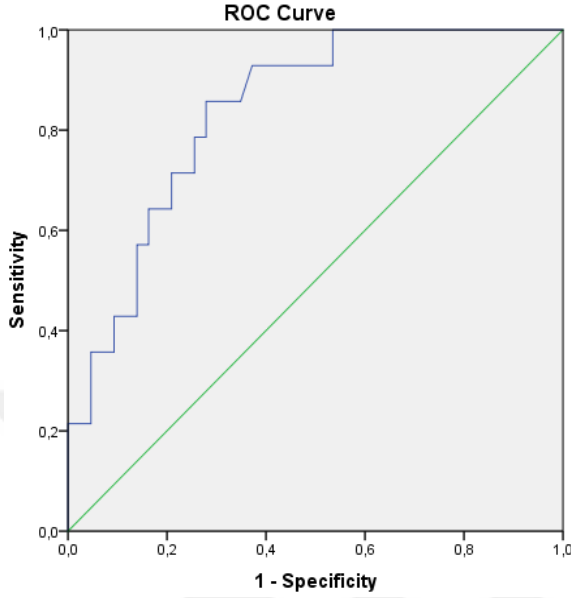
Şekil 4.1. PSP tanıli hastalarda pedinkül açısı için ROC eğrisi (AUC=0,759, p=0,004)

2. ROC analizi sonucuna göre PSP hastalarının PH hastalarından ayırt edilmesinde en iyi P/M eşik değeri; %78 sensitivite ve %70 spesifisite ile 4,51 olarak bulunmuştur (Şekil 4.2).



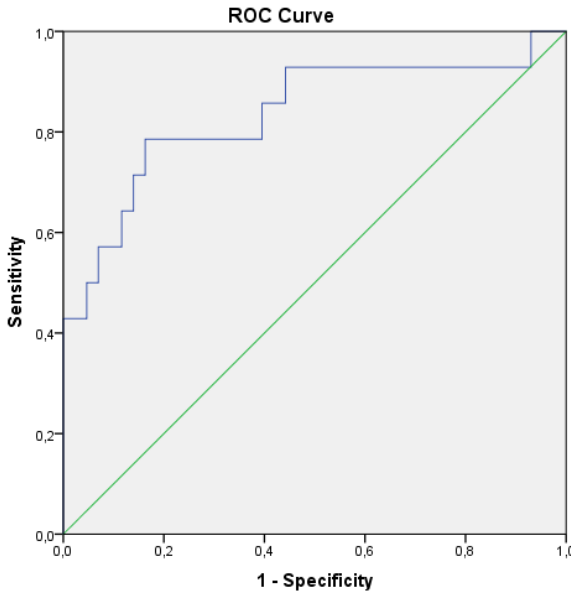
Şekil 4.2. PSP hastalarında P/M için ROC eğrisi (AUC=0,806, p=0,001)

3. ROC analizi sonucuna göre PSP hastalarının PH hastalarından ayırt edilmesinde en iyi MCP/SCP eşik değeri; %85 sensitivite ve %72 spesifisite ile 2,79 olarak bulunmuştur (Şekil 4.3).



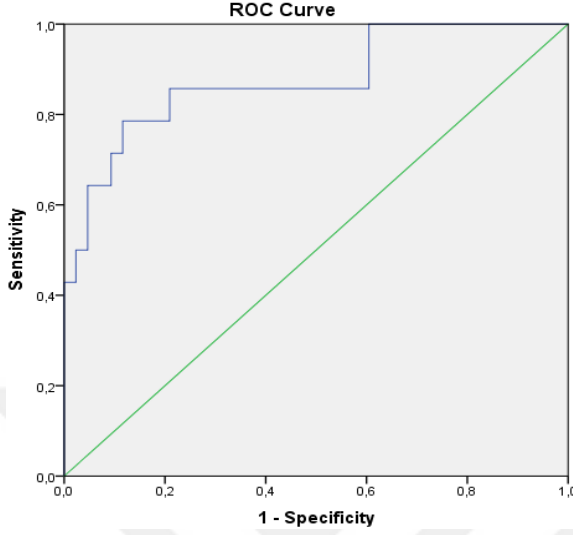
Şekil 4.3. PSP hastalarında MCP/SCP için ROC eğrisi (AUC=0,838, p= 0,0001)

4. ROC analizi sonucuna göre PSP hastalarının PH hastalarından ayırt edilmesinde en iyi AKİ eşik değeri; %78 sensitivite ve %84 spesifisite ile 2,21 olarak bulunmuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. PSP hastalarında AKİ için ROC eğrisi (AUC=0,836, p= 0,0001)

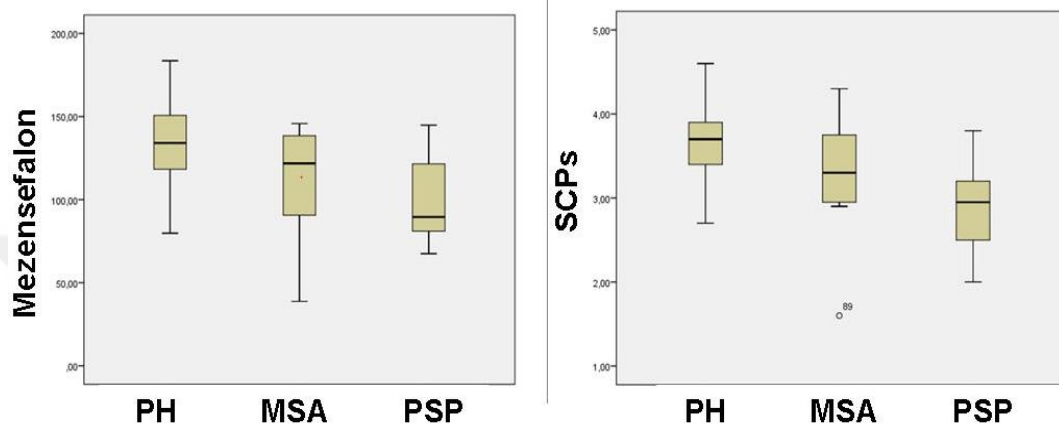
5. ROC analizi sonucuna göre PSP hastalarının PH hastalarından ayırt edilmesinde en iyi Pİ eşik değeri; %78 sensitivite ve %82 spesifisite ile 13,6 olarak bulunmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. PSP hastalarında Pİ için ROC eğrisi (AUC=0,875, p= 0,0001)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda parkinsonizm ortak klinik çatısı altında toplanmış hasta gruplarında, patoloji çalışmalarına paralel olarak radyoloji çalışmalarında da kanıtlanmış beyin sapı değişikliklerini ölçtük.

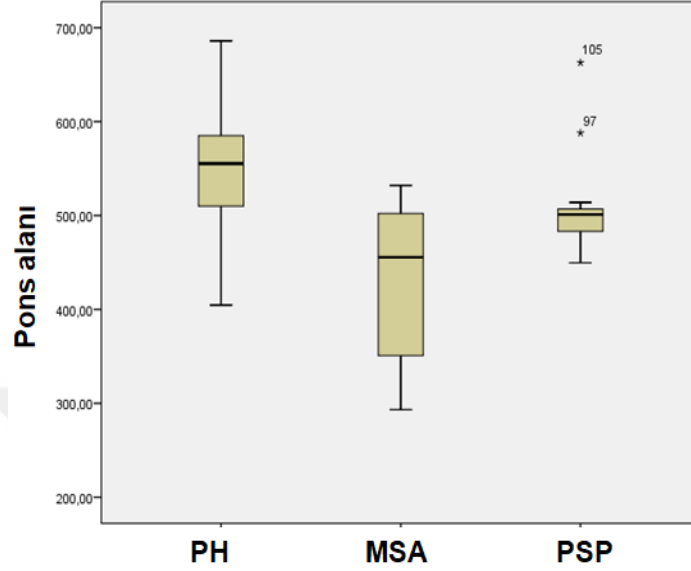


Şekil 5.1. Mezensefalon alanı ile superior serebellar pedinkül (SCPs) değerleri

PSP hastalarında mezensefalon ve SCP atrofisi karakteristik patolojik bulgudur (22, 23, 24, 25). Yapılmış MR görüntüleme çalışmaları, patoloji bulgularını doğrulamakta ve mezensefalon alanı ölçümünün PSP'li hastaları PH'li hastalardan ayırma yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini önermektedir (26,27).

Literatür ile uyumlu olarak kendi çalışmamızda PSP hastaların ortalama mezensefalon alanı Oba ve ark.'nın (26) önerdiği şekilde midsagittal plandan ölçüldüğünde, diğer gruplardan anlamlı oranda küçük bulunmuştur. Oba ve ark.'nın çalışmasında mezensefalon alanı ortalama 56 mm^2 olarak bulunmuş olup, eşik değeri 70 mm^2 ve altı olarak kabul edildiğinde sensitivite %100-spesifite %91,3 olarak bulunmuştur. Ancak kendi çalışmamızda mezensefalon alanı median değeri $89,52 \text{ mm}^2$ (min-max 67,4-144,8) olarak bulunmuş olup, ölçümler bağımsız olarak değerlendirildiğinde, diğer hasta grupları ile yüksek oranda üst üste çakışan değerler saptanmıştır. Bu nedenle klinik ayırma tek başına yetersiz kalmaktadır (Şekil 5.1). Özellikle MSA tanılı hastalarda PH tanılı hastalara göre mezensefalon ortalaması kısmen daha küçük bulunmuş olup bağımsız

değerlendirmede ölçümlerde PSP ile çakışan değerlerin daha fazla olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 5.2. Pons alanı değerleri

MSA tanılı hastalarda ortalama pons alanı diğer gruplara göre düşük bulunmuş olup, bağımsız değerlendirmede diğer gruplar ile yüksek oranda çakışan değerler saptanmıştır (Şekil 5.2). Bu bilgiler ışığında MSA ve PSP hastaları arasında ayırıcı çakışan değerleri azaltmak ve diagnostik gücü arttırmak için P/M oranı hesaplandı.

P/M oranı için ROC analizi yapılmış olup eşik değeri 4,51 ve üstü olarak kabul edildiğinde sensitivite %78, spesifite %70 olarak bulunmuştur (Tablo 5.1). Tablo T4'e görüldüğü üzere PSP tanılı hastalarda P/M oranının değerlendirilmesi; pons ve mezensefalon alan değerlerini ayrı ayrı değerlendirmeye göre çakışan değerleri azaltması nedeniyle ayırıcı tanıda daha değerli bir parametre olarak yorumlanabilir. Oba ve ark'ın (26) çalışmasında P/M oranı kullanıldığında PSP tanılı hastaları ayırt etmedeki sensitivite-spesivite değerleri %100 olarak belirtilmiştir ancak biz kendi çalışmamızda bu değerlere ulaşamadık. Bu uyumsuzluğu net olarak açıklayamadık. Farklı olarak Oba ve ark'larının çalışmasında düşük ve yüksek olasılıklı PSP hastaları çalışmaya dahil edilmiş iken bizim çalışmamıza sadece yüksek olasılıklı PSP hastaları dahil edildi ayrıca PH

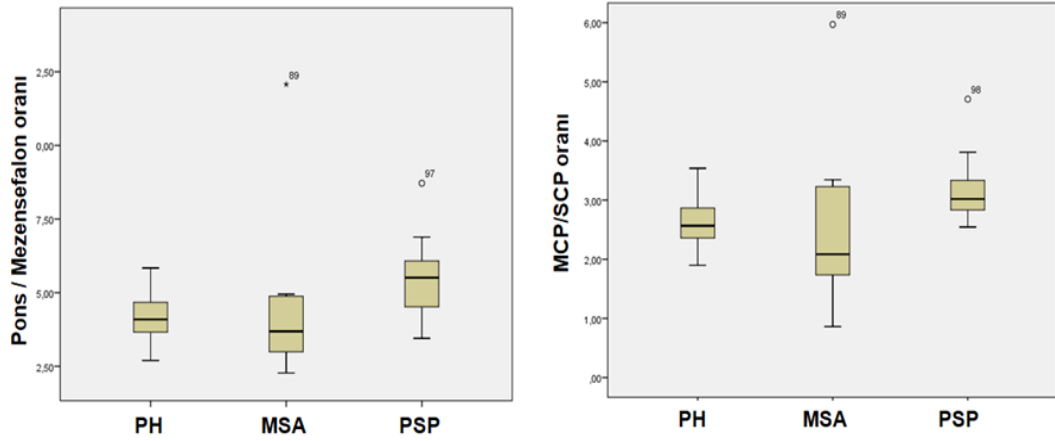
hasta sayımız Oba ve ark'larının çalışmasının yaklaşık iki katıydı. Sonuçlar arasındaki uyumsuzluk çalışmalar arasındaki bu farklılardan kaynaklanmış olabilir.

Tablo 5.1. MCPs/SCPs oranı, P/M oranı ve pedinkül açısı için ROC analizi ile eşik değerler belirlenmiş olup, bu değerler için sensitivite ve spesifite oranları tabloda verilmiştir.

PSP-PD hastaları	MCPs/SCPs	P/M	Pedinkül açısı
Eşik değeri	$\geq 2,79$	$\geq 4,51$	$\geq 81,35$
Sensitivite (%)	85	78	71
Spesifite (%)	72	70	79

Patoloji çalışmalarında PSP hastalarındaki SCP atrofisi (22, 28) ve buna karşın MSA hastalarındaki MCP atrofisi ortaya konmuştur. Ayrıca yapılmış MR çalışmalarında da, patoloji çalışma sonuçları ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. SCP atrofisi PSP'li hastalarda yapılan volumetrik MR görüntüleme çalışmasında (29), MCP genişliğindeki azalma ise MSA'lı hastalarda yapılan midsagittal MR görüntüleme çalışmalarında (30) ortaya konmuştur. Bu veriler ışığında biz kendi çalışmamızda MCP ve SCP genişliği ölçtük ve daha önce Quattrone ve ark'nın (31) da hesapladığı MCP/SCP oranını hesapladık.

Çalışma sonucunda PSP tanılı hastalarda ortalama SCP genişliğinin diğer gruplara göre anlamlı oranda ($p < 0,05$) küçük olduğunu saptadık. Ancak MSA tanılı hastalarda ise ortalama MCP genişliği diğer gruplara küçük bulunsa da, istatistiksel olarak fark anlamlılık değerine yakın ancak anlamsız olarak bulundu ($p=0,06$).



Şekil 5.3. P/M ve MCP/SCP oranlarına ait değerler

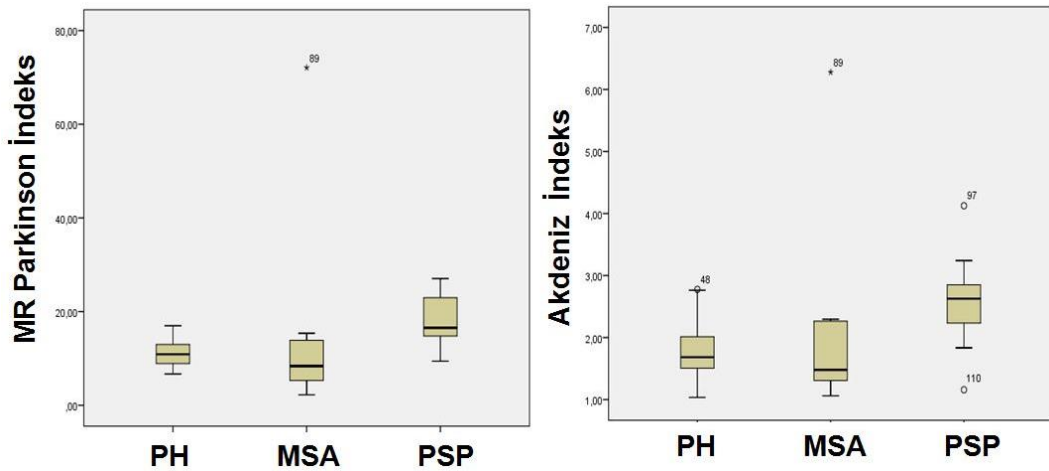
MCS/SCP oranı için ROC analizi yapılmış olup eşik değeri 2,79 ve üstü olarak kabul edildiğinde sensitivite %85, spesifite %72 olarak bulunmuştur (Tablo 5.1). Ancak Tablo 5.1’de görüldüğü üzere PSP hastalarda ortalama değer diğer gruplara göre yüksek olsa da, değerler bağımsız olarak diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında çok fazla oranda çakışan değerler dikkati çekmekte olup, ayırıcı tanıda tek başına yetersiz kalmaktadır.

Mezensefalon atrofisii radyoloji literatüründe daha önce tariflenmiş birtakım bulgulara neden olmaktadır, bunlar; T1 ağırlıklı görüntülerde midsagittal planda mezensefalonun oluşturduğu “Hummingbird sign”, T1 ağırlıklı görüntülerde aksiyel planda serebral pedinküllerin oluşturduğu “Mickey Mouse sign”dir (32). Righini ve ark’ları (33) PSP hastalarında izlenen interpedinküler sistemdeki genişlemeyi ortaya koymuştur. Fatterpekar ve ark’ları (34) ise pedinkül açısı ölçümü tarifi ile bunu daha objektif kriterler haline getirmiştir. Biz de kendi çalışmamızda bu kriterleri baz alarak pedinkül açılarını ölçtük. PSP hastalarında ortalama pedinkül açı genişliği diğer gruplara göre istatistiksel olarak büyük çıkmıştır (Tablo 4.2). Ancak bağımsız değerler için bakıldığında çok yüksek oranda çakışan değerler olduğu anlaşılmakta olup klinik ayırıcı tek başına yetersiz kalmaktadır. Ayrıca pedinkül açısı ve midsagittal planda ölçülen mezensefalon alanı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmış olup her iki ölçümün mezensefalon atrofisini göstermede anlamlı olduğu düşünülebilir.

MR Parkinson indeksin (PI) tanımlandığı Quattrone ve ark’larının çalışmasında (31), nörodejeneratif hastalıklarda etkilenen 4 beyin sapı yapısı

kullanılarak (SCP ve mezensefalondaki atrofi PSP'yi, MCP ve pontaki atrofi MSA'yı desteklemektedir), PSP tanılı hastalar ile MSA ve İdiopatik Parkinson tanılı hastaların radyolojik ayrımını güçlendirmeyi hedeflenmiştir. Bu çalışmada MR parkinsonizm indeks olarak isimlendiren indeks $(P/M) \times (MCP/SCP)$ olarak tariflenmiştir.

Kendi çalışmamızda Pİ hesaplanmıştır ve PSP tanılı hastalarda Pİ ortalama değeri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek bulunmuştur (Şekil 5.4). ROC analizi sonrası belirlenen eşik değeri 13,63 ve üstü değerler için sensitivite %78, spesivite %82 ve negatif prediktif değer %92 olarak bulunmuştur (Tablo 5.2). Quattrone ve ark'larının çalışmada MR Parkinsonizm indeksin 13,55 üstü değerler için PSP'li hastaları %100 sensitivite ve spesifite değerleri ile İdiopatik Parkinsonizm tanılı hastalardan ayırdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamız literatürde bu konudaki en geniş hasta sayılı çalışma (31) ile kıyaslandığında tüm gruplarda yaklaşık yarısı oranında hasta sayısına sahipti. Ayrıca retrospektif bir çalışma olduğundan tanı sonrası hastalık süreleri standardize edilememiştir buna karşın çalışmaya sadece tüm tanı kriterlerini tamamıyla karşılayan ve klinik tanısı netleşmiş hastalar dahil edilmiştir. Ancak bu hastalarda tanı sürecinin uzunluğu ve zorluğu bilinen bir durumdur. Çalışmalar arasındaki farkın hasta sayısından ve tanı sonrası klinik sürenin standardize edilememesinden kaynaklandığı kanısındayız.

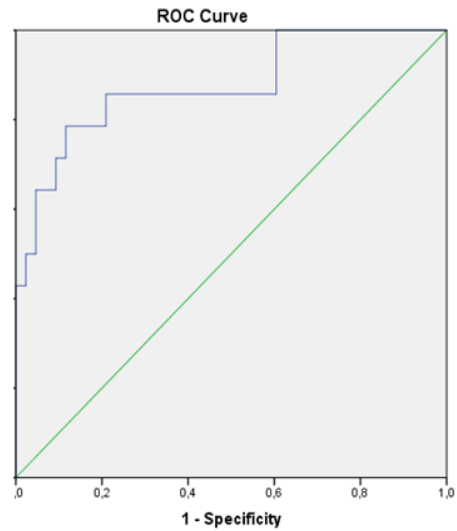
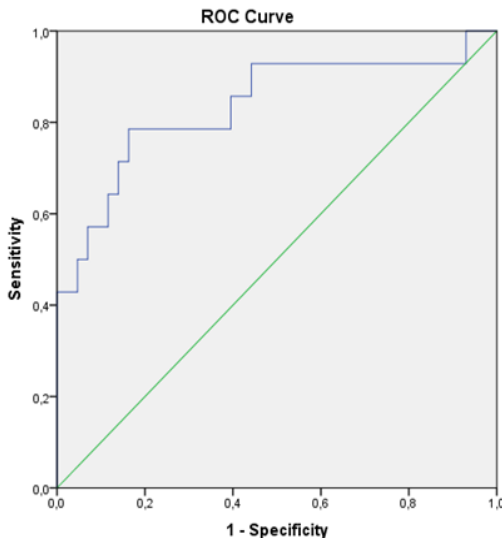


Şekil 5.4. MR Parkinson indeks ve Akdeniz indekse ait değerler

MR Parkinson indeks ölçümünde değerlendirici içi uyum yüksek saptanmıştır ancak değerlendiriciler arası uyum düşüktür. Bu duruma indekste kullanılan SCP'nin, değerlendiriciler arası uyumunun düşük olması neden olmaktadır (Tablo 5.3). Bu uyumsuzluk SCP anatomik yapısının özellikle hasta gurubundaki küçüklüğüne ve ölçüm için belirlenmesi gereken koranal-oblik planın standardizasyon zorluğuna bağlanmıştır. Mezensefalon atrofisinin objektif bulgularından olan midsagittal planda mezensefalon alanı azalması ile serebral pedinkül açısı arasında anlamlı oranda negatif korelasyon saptadık. Bu bulguyu göz önünde bulundurarak ölçümü daha pratik ve değerlendiriciler arası uyumun daha yüksek olacağını düşündüğümüz Akdeniz indeksini tanımladık. Akdeniz indeksi $(P/M) \times (PA/180)$ olarak tanımlanmıştır. Bu indeksle nispeten daha kolay ölçülen ve gözlemciler arası uyumun daha iyi olacağını düşündüğümüz pedinkül açısının katkısı magnifiye edilmiştir.

Tablo 5.2. MR Parkinson indeks ve Akdeniz indekse ait ROC analizi ile belirlenmiş eşik değerler, sensitivite-spesifite oranları, negatif-pozitif prediktif değerler, doğruluk, ROC-AUC değerleri ve grafikleri mevcuttur.

PSP-PH hastaları	AKİ	PI
Eşik değeri	$\geq 2,21$	$\geq 13,63$
Sensitivite (%)	78	78
Spesifite (%)	84	82
Pozitif tahmin oranı (%)	61	57
Negatif tahmin oranı (%)	92	92
Doğruluk (%)	82	80
ROC eğri altında kalan alan	0,836 (p=0001)	0,875 (p=0001)



Çalışmamızda Akdeniz İndeks ortalama değerleri PSP tanılı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. ROC analizi sonrası belirlenen eşik değeri 2,21 ve üstü değerler için sensitivite %78, spesivite %84 ve negatif prediktif değer %92 olarak bulunmuştur. Ayrıca değerlendiriciler arası ve değerlendirici içi uyum Pİ ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. PSP, MSA-P, PD ve kontrol grubu hastaları için çalışmada ölçülen ve hesaplanan tüm parametreler için değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası uyumlar tabloda verilmiştir.

Değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası uyum	Dr. CO – Dr. CO	Dr. CO – Dr. KK
Pons alanı (P)	0,983	0,878
Mezensefalon alanı (M)	0,985	0,922
Pedinkül açısı	0,990	0,909
SCP	0,921	0,398
MCP	0,966	0,815
MCP/SCP	0,957	0,422
P/M	0,985	0,928
MR Parkinson indeks (Pİ)	0,985	0,685
Akdeniz indeks (AKİ)	0,988	0,912

6. SONUÇLAR

Parkinson plus grubu hastalıklardan olan PSP ve MSA'nın prognozu idiopatik parkinsondan kötü olup tedavi seçenekleri farklıdır. Bu nedenle erken dönemde klinik ayırım önemlidir.

Pİ ve AKİ indekslerinin negatif prediktif değerleri %92 bulunmuş olup oldukça yüksektir. İndeksi kullandığımızda PSP-PD hastalarının olduğu bir havuzda testin PSP değil dediği hastaların PD olma olasılığı yüksek olup, bu gruptaki hastalarda tedavi seçenekleri kullanımı ve prognoz açısından daha farklı bir beklenti söz konusudur. PSP'li hastalarda medikal tedavinin yetersiz kalacağı, cerrahi bir yaklaşımın olamayacağı, mortalite ve morbiditenin kötü olacağı gibi olumsuz prognoz açısından hasta ve aile olabildiğince bilgilendirilebilir. PD hastalarında ise geniş medikal ve invazif tedavi (subkütan Apomorfin uygulaması, derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi uygulamalar veya PEG ile intrajejünal levodopa uygulamaları) seçenekleri mümkün olacak ve hasta ve yakınları kısmen fonksiyonel olan ve normal yaşam süresi beklentisi açısından bilgilendirilebilecektir.

Pİ indeksin tanımlandığı Quattrone ve ark'larının çalışmasında, indeksin hastaların hastalık süreleri ile direkt ilişkili olduğu saptanmıştır. Diagnostik gücü Pİ ile denk olan AKİ'nin de hasta takibinde progresyonu göstermede yararlı ve objektif bir kriter olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak günlük iş yoğunluğunda ölçüm pratikliği ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle Akdeniz indeksin kullanılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları vardı. Hastaların patoloji sonuçları olmadığı için nihai tanılarda klinik verileri belirleyici oldu. Ancak hastaları, hareket bozuklukları konusunda 10 yıldan uzun süreli deneyimi bulunan nöroloji öğretim üyesi (Dr. S.Ö.) değerlendirmiş olup, çalışmaya klinik tanı kriterlerini tamamen karşılayan hastalar dahil edildi. Retrospektif bir çalışma planlandığından hastaların tanı sonrası hastalık süreleri standardize edilemedi. Nadir hastalık grubu ve tek merkezli bir çalışma olduğundan hasta sayılarımız kısıtlıydı, indekslerin tanısal gücünü test etmek için daha geniş hasta sayılı prospektif

çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hasta gurubunda en önemli klinik sorun, ilk başvuru anında semptomların hastalık alt gurularında ortak olabilmesi ve ayırımın hemen yapılamamasıdır. Ölçümlerin bu zaman diliminde yapılarak, takipler sonrasında elde edilecek kesin tanılı olgular ile karşılaştırılması testin prospektif tanı değeri açısından anlamlı olacak ve klinik yönlendirmede değeri verilerden biri olarak kullanılabilir.



7. ÖZET

Parkinsonizm Alt Gruplarının Ayırıcı Tanısında Mezensefalon İndekslerinin Tanıya Katkısı

Parkinson hastalığı (PH) parkinsonizm kardinal klinik bulguları ile karakterize, genellikle 50-60 yaşlarında başlayan progresif seyirli, kronik bir hastalıktır. Progresif Supranukleer Palsi (PSP) ve Multi Sistem Atrofi-Parkinson tipi (MSA-P) gibi Parkinson-plus sendromu (PPS) grubu hastalıkları ise kardinal parkinsonizm bulgularına ek karakteristik klinik bulgular gösteren ve prognozu PH'den kötü olan hastalıklardır. Prognozları ve tedavileri farklı olan parkinsonian hastalık subgruplarının erken döneminde tanınması önemlidir. Bu ayırım için kullanılabilir biyolojik bir belirteç yoktur ve nihai tanı klinik veriler belirleyici olmaktadır. Ancak semptomların başlangıcından tanı konulana kadar geçen ortalama süre 3,6 - 4,9 yıldır. Bu süreçte MSA-P ve PSP gibi prognozu ve tedavisi farklı olan PPS grubu hastalıklarında, karakteristik klinik özellikleri oturana kadar hastalar yıllarca idiopatik Parkinson hastalığı, denge-yürüme bozukluğu, serebrovasküler hastalık ve depresyon vb. gibi yanlış tanımlar ile takip edilebilmektedir.

Patolojik bulgular ve MR görüntüleme elde edilen bulgularda, PSP'de superior serebellar pedinkül ve mezensefalonda atrofi, MSA-P'de orta serebellar pedinkül ve pons atrofi belirgin bulunmuş iken, PH'de tüm bu yapılar hacmen korunmuştur.

Çalışmamızın amacı parkinsonizm kliniği ile hastanemize başvurmuş hastaların MR görüntülemesinde izlenen beyin sapı değişikliklerinin, tek ve kombine ölçümler ile ayırıcı tanıdaki sensitivite ve spesifitesini belirlemektir.

Bu amaçla Kasım 2015 - Mayıs 2017 tarihleri arasında hareket bozuklukları polikliniğine parkinsonizm şikayetiyle başvurmuş tanıları hareket bozuklukları konusunda deneyimi bulunan hastanemiz nöroloji bölümü öğretim üyesi tarafından konulmuş, kranial MR görüntülemesi yapılmış ve ek serebral patolojisi bulunmayan hastalar tarandı. Çalışmaya 14 PSP, 8 MSA ve 43 PH olmak üzere

toplamda 65 hasta dahil edilmiştir. Ayrıca serebral patolojisi bulunmayan 45 hasta kontrol grubu olarak hastane arşivinden taranmıştır.

Arşivdeki T1 MPRAGE görüntülerinden pons alanı (P), mezensefalon alanı (M), orta pedinkül genişliği (MCPs), superior pedinkül genişliği (SCPs), pedinkül açısı (PA) ölçüldü, ayrıca P/M oranı, MCP/SCP oranı ve daha önce tanımlanmış olan MR Parkinson indeks $[(P/M) \times (MCP/SCP)]$ ve yeni tanımladığımız Akdeniz indeks $[(P/M) \times (PA/180)]$ hesaplanmıştır. Ölçümler biri hastanemiz nöroradyoloji öğretim üyesi olmak üzere iki farklı araştırmacı tarafından toplamda 3 kez ölçülmüş olup değerlendiriciler arası ve değerlendirici içi uyum hesaplanmıştır.

PSP, MSA ve PD karşılaştırıldığında üç grup arasındaki ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ($p < 0,05$) olup, ikili karşılaştırmalar sonucu farkın PSP hastaları ile PD hastaları arasındaki farktan kaynaklandığı anlaşılmıştır. PSP klinik bilgili hastalarda diğer gruplardan farklı olarak SCP ve mezensefalon alanı daha küçük; P/M oranı, MCP/SCP oranı ve PA'nın ise daha büyük olduğu saptanmıştır.

MR Parkinsonizm İndeks (Pİ) oranları PSP grubunda (median, 16.56), PH (median, 10.9) ve MSA (median, 8.37) grubuna göre belirgin yüksektir. Benzer şekilde Akdeniz İndeks (AKİ) oranları PSP (median, 2.63) grubunda, PH (median, 1.68) ve MSA (median, 1.48) grubuna göre belirgin yüksektir. Pİ ile AKİ karşılaştırıldığında benzer sensitivite-spesifite değerleri ve negatif prediktif değer elde edilmiştir. Ancak değerlendiriciler arası ve değerlendirici içi uyum Pİ ile karşılaştırıldığında Akdeniz indekste belirgin yüksek olarak saptanmıştır.

Akdeniz indeks ve Parkinson indeks PSP'nin PH'den ayırımında kliniğe yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Ancak günlük iş yoğunluğunda ölçüm pratikliği ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle Akdeniz indeksin kullanılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: MRG, Parkinson hastalığı, Progresif Supranukleer Palsi Multi Sistem Atrofi-Parkinson tipi, Parkinson indeks

8. ABSTRACT

Contribution of the Mesencephalon Indices to Differential Diagnosis of Parkinsonian Disorders

Parkinson's disease (PD) is a progressive, chronic disease characterized by cardinal parkinsonism clinical signs and it usually begins at the age of 50-60. Atypical parkinsonian disorders (APD) such as Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and Multiple System Atrophy of the Parkinson type (MSA-P) are diseases that have additional characteristic clinical signs of cardinal parkinsonism and have poor prognosis than PD. An early distinction between atypical parkinsonian disorders and PD is important because of differences in prognosis and treatment response. There is no biological marker available for this distinction and the clinical data are determinative in the final diagnosis. However, the average time from symptom onset to diagnosis is 3.6 to 4.9 years. In this process, patients with APD group diseases with different prognosis and treatment, such as MSA-P and PSP, can be followed up for many years by misdiagnoses such as idiopathic Parkinson's disease, balance-movement disorder, cerebrovascular disease and depression etc. until the characteristic clinical characteristics are established.

Postmortem series and MRI studies suggest that, superior cerebellar peduncles and midbrain atrophy are present in PSP, middle cerebellar peduncles and pons atrophy are present in MSA-P. By contrast, all these brain structures are spared in PD.

Thus, the purpose of our study was to assess the sensitivity and specificity of brainstem structures' morphologic changes for differentiating PSP from PD and the MSA-P, by single and combined MR imaging measurements.

From November 2015 to May 2017, MRI of 14 patients with possible PSP, 43 patients with PD, 8 patients with probable MSA-P, and 45 age-matched controls were recruited in this retrospective study. Clinical diagnoses was made according to established criteria by a neurologist who is experienced in movement disorders more than ten years.

The pons area (P), mesencephalon area (M), middle peduncle width (MCP), superior peduncle width (SCP), and peduncle angle (PA) were measured from T1 MP-RAGE images. In addition to this the P/M ratio, MCP/SCP ratio, the previously defined MR parkinsonism index $[(P/M) \times (MCP/SCP)]$ and also index that we termed the Akdeniz index was calculated $[(P/M) \times (PA/180)]$. Two independent radiologist' (one of them was an experienced neuroradiologist) who were blinded to the patients' diagnoses evaluated all MR images, thus interrater reliability was established. As well, a second evaluation was made 2 weeks after by one of researchers to assess the intrarater reliability.

There was a statistically significant difference among the PSP, MSA and PD patients' measurements. It is understood after the pairwise comparison that the significantly is due to the difference between PSP patients and PD patients. M and SCP were significantly smaller in PSP patients compared to PD patients. P/M ratio, MCP/SCP ratio and PA were significantly larger in patients with PSP.

MR Parkinsonism Index (PI) ratios were significantly higher in the PSP (median, 16.56) group than in the PH (median, 10.9) and MSA (median, 8.37) groups. Likewise, Akdeniz Index (AKI) ratios are significantly higher in the PSP (median, 2.63) group than in the PH (median, 1.68) and MSA (median, 1.48) groups. When PI and AKI were compared, similar sensitivity and specificity values were obtained. However, inter- and intrarater reliability were significantly higher in AKI compared to PI.

AKI and PI can help distinguish patients with PSP from those with PD. However, because of the easier measurement and the higher agreement between measurements, we believe that the use of AKI is preferable.

Key Words: MRG, Parkinson disease, Progressive Supranuclear Palsy, Multiple System Atrophy of the Parkinson type, Parkinson index

9. KAYNAKLAR

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525-35.
2. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11(3): 236-46.
3. Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. *Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42. 2005; s.249-254.*
4. Emre M. Parkinson hastalığı. *Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010.*
5. Güçlü D. Parkinson hastalarının manyetik rezonans incelemesinde susseptibilite ağırlıklı görüntüleme sekansının tanıya katkısı. *Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Düzce, 2013.*
6. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 368-76.
7. Ropper AH, Brown RH. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 8.baskı, NewYork: McGraw-Hill 2006; 915-925.
8. Gilroy J. Movement disorders. In: Gilroy J. Editor. Basic Neurology, United States of America: The McGraw-Hill 2000; 167-197.
9. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the patogenesis of idiaopatic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Pschiatry* 1988; 51: 745-52.
10. Kaplan Rençber E. Uyku bozukluğu olan Parkinson hastalığı, Parkinson plus sendromlu hastalarda ve Parkinson olmayan uyku apneli hastalarda uyku REM periyoduna ait bozukluklar ve atoni tablosunun karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya 2013*

11. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.
12. Watabane H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, et al. Progression and prognosis in the multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-83.
13. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: 5-10.
14. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239-40.
15. Litvan I, Blesa R, Clark K, Nichelli P, Atack JR, Mouradian MM, et al. Pharmacological evaluation of the cholinergic system in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 55-61.
16. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal Degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34(02): 160-73.
17. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e93814.
18. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3(3): 125-32.
19. Gröschel K, Kastrup A, Litvan I, Schulz JB Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2006; 66(6): 949-50.
20. Shrivastava A. The hot cross bun sign. *Radiology* 2007; 245(2): 606-7.

21. Lee WH, Lee CC, Shyu WC, Chong PN, Lin SZ. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(9): 2238-42.
22. Steele JC, Richardson JC, Ilsezewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-59.
23. Savoiaro M, Girotti F, Strada L, Ciceri E. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42: 93-110.
24. Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, Okuda S, Murakami N, Ujihira N. Relationship between brainstem MRI and pathologic findings in progressive supranuclear palsy: study in autopsy cases. *J Neurol Sci* 1997; 152: 210-7.
25. Lantos PL. The neuropathology of progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42: 137-52.
26. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64(12): 2050-5.
27. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003; 210: 57-60.
28. Tsuboi Y, Slowinski J, Josephs KA, Honer WG, Wszolek ZK, Dickson DW. Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2003; 60(11): 1766-9.
29. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64(4): 675-9.
30. Nicoletti G, Fera F, Condino F, Auteri W, Gallo O, Puqliese P, et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Radiology* 2006; 239(3): 825-30.

31. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008; 246(1): 214-21.
32. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003; 210: 57–60.
33. Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR* 2004; 25(6): 927–32.
34. Fatterpekar GM, Dietrich A, Pantano P, Saba L, Knopp EA, Piattella MC, et al. Cerebral Peduncle Angle: An Objective Criterion for Assessing Progressive Supranuclear Palsy Richardson Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205(2): 386-91.