

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA SUBTALAMİK NÜKLEUS VE RED
NÜKLEUSUN MRG İLE ÖLÇÜLEN VOLÜMLERİNİN NORMAL
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İlkay ÇAMLIDAĞ

SAMSUN -2013



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA SUBTALAMİK NÜKLEUS VE RED
NÜKLEUSUN MRG İLE ÖLÇÜLEN VOLÜMLERİNİN NORMAL
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.İlkay ÇAMLIDAĞ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Ümit BELET

SAMSUN -2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisini her zaman yanımda hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam sayın Doç.Dr.Ümit Belet'e sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalışma onuruna eriştiğim başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Murat Danacı olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Akan'a, Prof. Dr. Mustafa Bekir Selçuk'a, Prof. Dr. Lütfi İncesu'ya, Prof. Dr. Çetin Çelenk'e, Doç. Dr. Muzaffer Elmalı'ya, Doç. Dr. M. Selim Nural'a, Doç. Dr. Meltem Ceyhan Bilgici'ye, Doç. Dr. İlkay K. Bayrak ve Yrd. Doç. Dr. A. Veysel Polat'a; bu çalışmanın yapılmasındaki katkılarından dolayı Beyin ve Sinir Cerrahisi AD öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ersoy Kocabıçak'a, Anatomi AD öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Bünyamin Şahin'e ve Nöroloji AD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Dursun Aygün'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca en yorucu zamanlarda bile her zaman birbirimize destek olarak keyifle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bölümümüzün değerli personeline, hayatımın her anında yanımda olan çok değerli aileme, en büyük desteğim olan sevgili eşim Temel Çamlıdağ'a sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

PH: Parkinson hastalığı

SNr: Substansia nigra pars retikülata

SNk: Substansia nigra pars kompakta

PET: Pozitron emisyon tomografi

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

KN: Kaudat nükleus

STN: Subtalamik nükleus

DBS: Derin beyin stimülasyonu

RN: Red nükleus

GPi: Globus pallidus interna

GPe: Globus pallidus eksterna

D: Dopamin

H&Y: Hoehn ve Yahr

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

VIM: Ventral intermedius nükleusun magnisellüler kesimi

YFS: Yüksek frekanslı stimülasyon

MEK: Mikroelektrod kayıt

DTG: Diffüzyon tensör görüntüleme

SAG: Suseptibilite ağırlıklı görüntüleme

T: Tesla

TSE: Turbo spin eko

fSTIR : Fast short-tau inversion recovery

T2*FLASH 2D: T2 weighted fast low angle shot MRI with a bandwidth of standard 40 kHz

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

MPR: Multiplanar rekonstrüksiyon

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ekstrapiramidal sistem	3
2.1.1. Bazal ganglionlar	3
2.1.1.1. Bazal ganglion anatomisi	3
2.1.1.2. Bazal ganglionların fonksiyonel organizasyonu	6
2.1.2. Red nükleus anatomisi ve fizyolojisi	8
2.2. Parkinsonizm	9
2.2.1. Parkinsonizm semptomları	9
2.2.2. Parkinsonizm sınıflaması	9
2.2.2.1. İdiyopatik Parkinson hastalığı	11
2.2.3. Parkinson hastalığında subtalamik nükleusun rolü	14

2.2.4. Parkinson hastalığında subtaımik nükleus derin beyin stimölasyonu	14
2.2.5. Parkinson hastalığında görüntölleme	16
2.2.5.1. Manyetik rezonans görüntölleme	16
2.2.5.1.1. Subtaımik nükleus ve MRG	19
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	30
TARTIŞMA	34
SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Hoehn ve Yahr Ölçeği.

Tablo II: Parkinson hastaları ile kontrol grubunda total beyin volümleri ve ilgili nükleusların normalize edilmiş volümleri ($x \pm ss, \%$).

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bazal ganglion çekirdekleri ve red nükleus.

Şekil 2. Striatum, subtalamik nükleus ve red nükleus.

Şekil 3. Direk bazal ganglion yolağı.

Şekil 4. İndirek bazal ganglion yolağı.

Şekil 5. 3 T MRG cihazında elde edilmiş, STN ve RN düzeyinden geçen turbo spin eko T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve ilgili bölgenin büyütülmüş görünümü.

Şekil 6. Sağ subtalamik nükleusun Image J programında planimetri ile sınırlarının çizilerek yüzey alanının ölçülmesi.

Şekil 7. Sol red nükleusun Image J programında planimetri ile sınırlarının çizilerek yüzey alanının ölçülmesi.

Şekil 8. Sol beyin yarımküre sınırlarının planimetri ile belirlenmesi.

Şekil 9. Sol beyin yarımküresinin Image J programındaki eşikleme seçeneğiyle beyin omurilik sıvısı dışında kalan sınırlarının belirlenmesi ve içerde kalan beyin parankiminin boyanarak alanının ölçümü.

Şekil 10. PH grubu ve kontrol grubunun total beyin volümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = 0.2$).

Şekil 11. Total STN volümleri (V_n) kontrol grubu (1.00) ve PH grubunda (2.00) anlamlı olarak farklıydı ($p = 0.02$).

Şekil 12. Total RN volümleri (V_n) kontrol grubu (1.00) ve PH grubunda (2.00) anlamlı olarak farklıydı ($p = 0.005$).

Şekil 13. Ardışık kesitlerde STN sınırlarının çizilerek alanının ölçümü, son kesitte SN görüntü alanına giriyor.

ÖZET

Parkinson hastalarında subtalamik nükleus ve red nükleusun MRG ile ölçülen volümlerinin normal bireylerle karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı idiyopatik Parkinson hastalığı olan bireylerde subtalamik nükleus ve red nükleusun MRG ile ölçülen volümlerini yaş ve cinsiyet uyumlu normal bireylerle karşılaştırarak bu yapıların idiyopatik Parkinson hastalığında nasıl etkilendiğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma etik kurul tarafından onaylandı ve tüm hastalardan yazılı onam alındı. Kasım 2012-Mart 2013 tarihleri arasında idiyopatik Parkinson hastalığı nedeniyle klinisyen tarafından beyin MRG istenen ve hastalık şiddet skoru skoru ilaçsız durumda modifiye Hoehn&Yahr evrelemesine göre evre 2-3 olan 45-65 yaş arası hastalar ele alındı (11 E, 9 K; yaş ortalaması: 55 ± 6 yıl). Kontrol grubu olarak baş ağrısı nedeniyle klinisyen tarafından beyin MRG istenen, beyinde anormallik saptanmayan yaş ve cinsiyet uyumlu bireyler (10 E,10 K; yaş ortalaması: 56 ± 6 yıl) dahil edildi. Beyin MRG çekimi sırasında rutin sekanslara ek olarak beyne yönelik T1 ağırlıklı 3 boyutlu gradient eko ve orta beyne yönelik turbo spin eko T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal sekanslar alındı. T1 ağırlıklı görüntüler direk olarak, T2 ağırlıklı görüntüler Osirix görüntüleme yazılımında multiplanar rekonstrüksiyon sonrasında volümetrik ölçümler için Image J programına aktarıldı. Image J programında volümü ölçülecek yapının her bir kesitteki alanı hesaplandıktan sonra Cavalieri prensibiyle volümü hesaplandı. STN ve RN için normalize edilmiş volüm değerleri hesaplandı. İstatistiksel analizde PH ve kontrol grubunda beyin, STN ve RN volümlerini karşılaştırmak için student t testi kullanıldı. İki grup arasındaki korelasyon Pearson analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Parkinson hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Total beyin volümü açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.2$). Parkinson hastalarında STN volümü kontrol grubuna göre ortalama

% 14, RN volümü ise % 16 daha büyük bulundu. Hastalık evresi ile STN ve RN volümü arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.3$, $p = 0.8$).

Sonuçlar: MRG tabanlı volümetrik analizler Parkinson hastalığında beyindeki morfolojik değişiklikleri in vivo olarak değerlendirmeye olanak tanımaktadır. MRG tabanlı planimetri yöntemi ile yaptığımız volümetrik analizde PH olan bireylerde STN ve RN volümünde artış tespit ettik. Bulgularımızın bir klinik önemi olup olmadığının belirlenmesi ve bu verilerin PH'de hastalık gidişatının bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermek için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme, subtalamik nükleus, red nükleus, volümetrik ölçüm

ABSTRACT

Volumetric analysis of subthalamic nucleus and red nucleus based on magnetic resonance imaging in patients with Parkinson disease and comparison with healthy individuals

Objective: The purpose of this study is to compare the volumes of red nucleus and subthalamic nucleus measured by magnetic resonance imaging in patients with idiopathic Parkinson disease (PD) and healthy individuals to see how these structures are affected.

Materials and Methods: The study was approved by institutional ethics committee and informed consent was obtained from all the subjects. Forty five-sixty five year-old idiopathic Parkinson disease patients with Modified Hoehn&Yahr stage 2-3 disease in med-off state who were presented to the MRI unit for brain MRI examination were included in the study (11 M, 9 F; median age: 55 ± 6 years). Age and sex matched normal individuals who had brain MRI examination with the complaint of headache without any abnormality on brain scans were recruited as the control group (10 M, 10 F; median age: 56 ± 6 years). In addition to the routine brain examination, T1 weighted 3 dimensional gradient echo sequence for the whole brain and turbo spin echo T2 weighted axial and coronal sequences for the midbrain were obtained. T1 weighted images were directly transferred to the Image J software whereas T2 weighted images were transferred after multiplanar reconstruction on Osirix imaging software for volumetric analysis. After the area of the structure on each slice was measured on Image J software, the volume of that structure was calculated by Cavalieri principle. Normalized volume values were calculated for STN and RN. Student t test was used for comparing total brain, STN and RN volumes between PD and control group for statistical analysis. Correlation between two groups was evaluated by Pearson analysis.

Results: There was no statistically significant difference between PD and control subjects based on age or gender ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference between two groups based on total brain volume ($p = 0.2$). The volume of STN and RN was 14 % and 16 % larger respectively

on average in the patients with PD compared with control group. No significant difference between disease stage and STN-RN volumes was found ($p = 0.3$, $p = 0.8$).

Conclusions: MRI based volumetric analysis can provide valuable information in assessment of morphological changes of PD in vivo. We detected volumetric increase in STN and RN in patients with PD by MRI based planimetry method. Larger prospective studies are needed to clarify the clinical significance of our findings and whether these data could be used as predictors of the course of PD.

Key words: Parkinson's disease, magnetic resonance imaging, subthalamic nucleus, red nucleus, volumetric analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH) istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite kardinal bulguları ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Wirdefeldt ve ark., 2011). Substantia nigradaki (SN) dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve intrasellüler Lewy cisimciği birikimi hastalığın ana patolojik özelliğidir (Filippi ve Kulisevsky, 2012). Parkinson sendromlarının erken tanısında en duyarlı görüntüleme tekniği pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon tomografisidir (SPECT), ancak her iki teknik de oldukça pahalı ve kullanımı sınırlıdır (Sitburana ve Ondo, 2009). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal ve fonksiyonel görüntüleme olarak ikiye ayrılır. Yapısal MR teknikleri MRG tabanlı volümetri, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve diffüzyon tensör görüntülemeyi kapsar. Fonksiyonel görüntülemeler ise perfüzyon MRG, fonksiyonel MRG ve MR spektroskopidir (Mueller ve ark., 2006).

Konvansiyonel MRG'nin PH tanısında yeri olmayıp yalnızca parkinsonizme yol açabilen diğer hastalıkların dışlanması faydalı olabilir (Brooks, 2010; Filippi ve Kulisevsky, 2012). Bugüne kadar yapılan birçok yapısal ve fonksiyonel çalışma SN, putamen, kaudat nükleus (KN) ve striatum gibi dopaminerjik anatomik yapıların üzerine kuruludur, bununla beraber PH'nin patofizyolojisinde anahtar rol gösteren yapı subtalamik nükleustur (STN). SN'deki dopaminerjik nöronların azalması ile bazal ganglion devrelerindeki direk yolda aktivite azalırken, indirek yolda aktivite artar. Sonuç olarak indirek yolun en önemli komponenti olan STN'nin aktivasyonu sonucu talamokortikal inhibisyonla PH'nin motor semptomları meydana gelir (Daroff, R.B. ve ark., 2012). STN medikal tedaviye dirençli hastalarda derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahisinde en önemli hedef noktadır. Red nükleus (RN) da DBS sırasında STN'yi bulmada yol gösteren önemli yapılardan biridir. Parkinson hastalarında RN'nin nörofizyolojik karakteristikleri STN'ye benzerlik gösterebilmektedir (Rodriguez-Oroz ve ark., 2008).

STN'ye yönelik yapılan MRG çalışmaları DBS cerrahisinde hedef noktanın net bir şekilde görülmesi çok önemli olduğundan (Elolf ve ark., 2007) ağırlıklı olarak bu küçük yapıyı en iyi gösteren sekansları bulmaya yöneliktir. Literatürde PH'de

dopaminerjik yapılara yönelik çok sayıda MRG tabanlı volümetrik analiz çalışması yapılmış olup, bu çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar içermektedir. Literatürde STN'nin MRG tabanlı volümetrik analizinin yapıldığı yalnızca tek bir çalışma mevcuttur. Bunun sonucu da PH olan bireylerde STN volümünün azaldığı yönündedir.

PH'de hiperaktif olan bu yapının volümünün azalması beklenmedik bir bulgu olarak görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Parkinson hastalığı olan bireylerde STN ve RN'nin MRG ile ölçülen volümlerini yaş ve cinsiyet uyumlu normal bireylerle karşılaştırarak bu yapıların PH'de nasıl etkilendiğini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ekstrapiramidal sistem

Ekstrapiramidal sistem primer fonksiyonu bilinç altı düzeyde hareketin işlenmesi ve koordinasyonu olan, telensefalon, diensefalon ve orta beyin düzeyinde yerleşim gösteren, birbirleriyle fonksiyonel olarak ilişkili çekirdeklerden ve bunlarla bağlantılı yollardan oluşur. Ekstrapiramidal sistem disfonksiyonu sonucu Parkinson hastalığı ve diğer Parkinsonizm sendromları görülmektedir. Bazal ganglionlar ekstrapiramidal sistemin en büyük komponentini oluşturmaktadır (Waldman, 2009).

2.1.1. Bazal ganglionlar

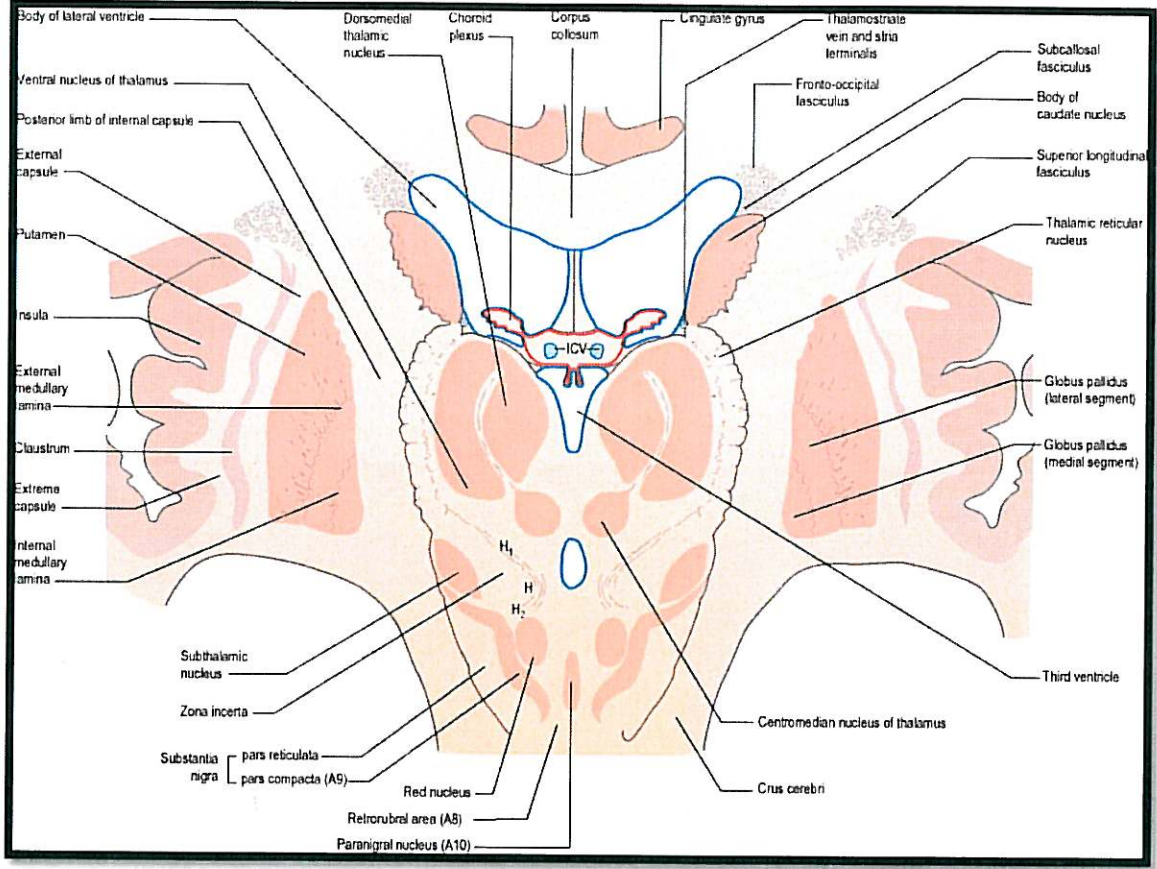
Bazal ganglionlar ön beyin, diensefalon ve orta beyinde yer alan birbirleriyle ilişkili geniş subkortikal yapılardır. Bazal ganglionlar motor sistemin bir bileşeni olarak bilinmektedir ancak giderek artan kanıtlar bazal ganglionların tüm frontal korteks ve limbik sistemle de ilişkili olduğunu göstermektedir. Bunun sonucu olarak motor kontrol rolüne ek olarak kognitif ve emosyonel fonksiyon üzerinde de rolü vardır. Bu yüzden bazal ganglion hastalıkları genellikle motor, affektif ve kognitif bozuklukların bir kombinasyonu şeklindedir (Singer ve ark., 2010).

2.1.1.1. Bazal ganglion anatomisi

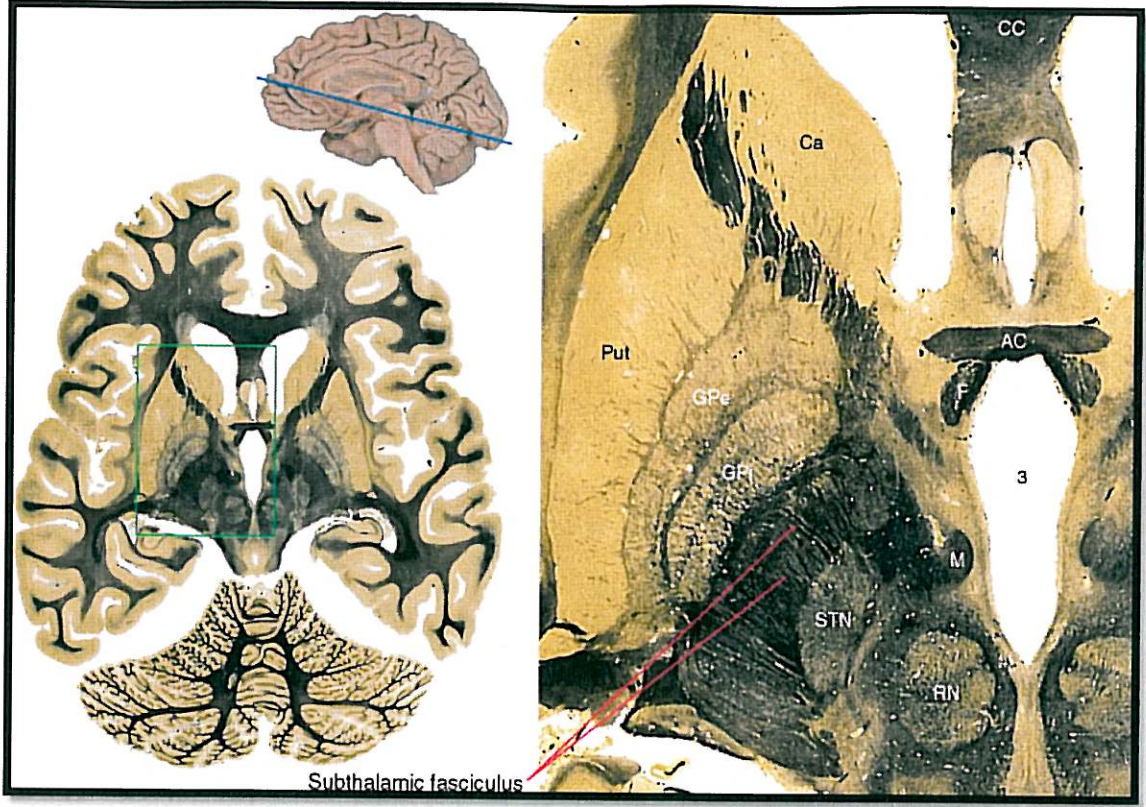
Bazal ganglionlar kaudat nükleus (KN), putamen, globus pallidusun interna (GPi), globus pallidus eksterna (GPe), substansia nigra (SN) ve subtalamik nükleustan (STN) oluşmaktadır.

SN melanin içeren pigmente bir nükleustur ve normalde yaklaşık 500 000 dopaminerjik nöron içerir (Daroff ve ark., 2012). KN her iki lateral ventrikülün kenarında yerleşim gösteren kıvrımlı yapı olup baş kesiminde en geniş çapa ulaşmakta, çapı kuyruk kesimine doğru incelmektedir. KN ve putamen birlikte striatum olarak adlandırılır. Putamen ve GP birlikte kama şeklindeki lentiform nükleusu oluşturur. GP, GPi ve GPe olarak iki bölüme ayrılır. GPi yapısal ve fonksiyonel olarak SN pars retikülatanın (SNr) homologudur. SNr ve SN pars kompakta (SNk) orta beyin boyunca

red nükleusun ventraline, serebral pedinküllerin dorsaline uzanır. STN ise beyin-beyin sapı sınırındaki lens şeklinde yapıdır (Daroff ve ark., 2012, [Şekil 1, Şekil 2]).



Şekil 1. Koronal düzlemde bazal ganglion çekirdekleri ve red nükleusun şematik çizimi.



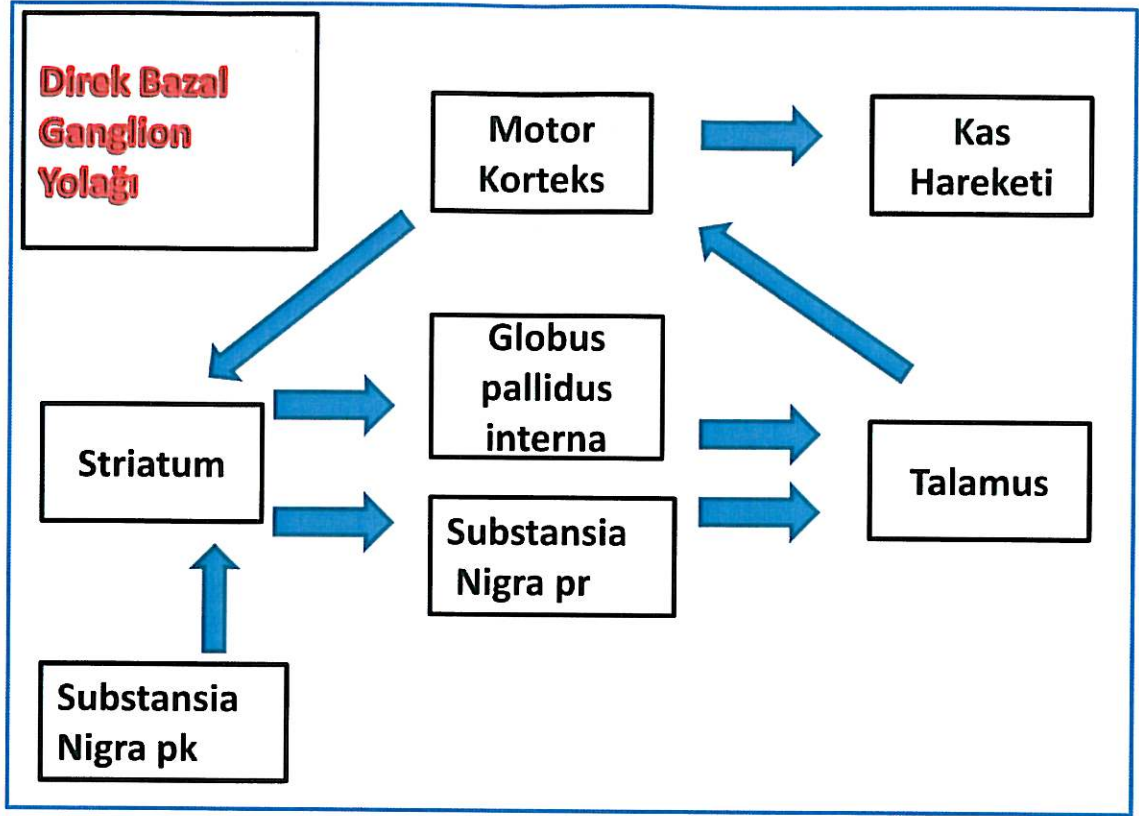
Şekil 2. Aksiyel düzlemde striatum, subtalamik nükleüs ve red nükleusun şematik görüntüsü.

2.1.1.2. Bazal ganglionların fonksiyonel organizasyonu

Striatuma serebral korteksin tüm alanlarından, talamusun intralaminer çekirdeklerinden ve beyin sapından afferent girdiler gelir. Majör efferent projeksiyonlar da GPi ve SNr'den ventral anterior, ventrolateral talamik çekirdeklere ve beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa olur. Daha sonra ventral anterior ve ventrolateral talamik çekirdekler motor ve premotor kortekse projekte olurlar. Bazal ganglionlar içerisinde birbirinden ayrı ve birbirine paralel 5 devre olduğu ileri sürülmüştür (Rodriguez-Oroz ve ark., 2009). Bunlar motor, okülomotor, dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve limbik döngülerdir. Bu döngülerin sırasıyla motor, kognitif ve emosyonel fonksiyonlarla bağlantılı 3 ana bölümü oluşturduğu kabul edilmektedir; sensorimotor, assosiyatif ve limbik. Sensörimotor striatumun fonksiyonlarını her iki korteksten afferent girdiler alan putamen üstlenir. Sensörimotor yollar premotor, primer motor kortekslerde ve tamamlayıcı motor alanda sonlanır (Rodriguez-Oroz ve ark., 2009).

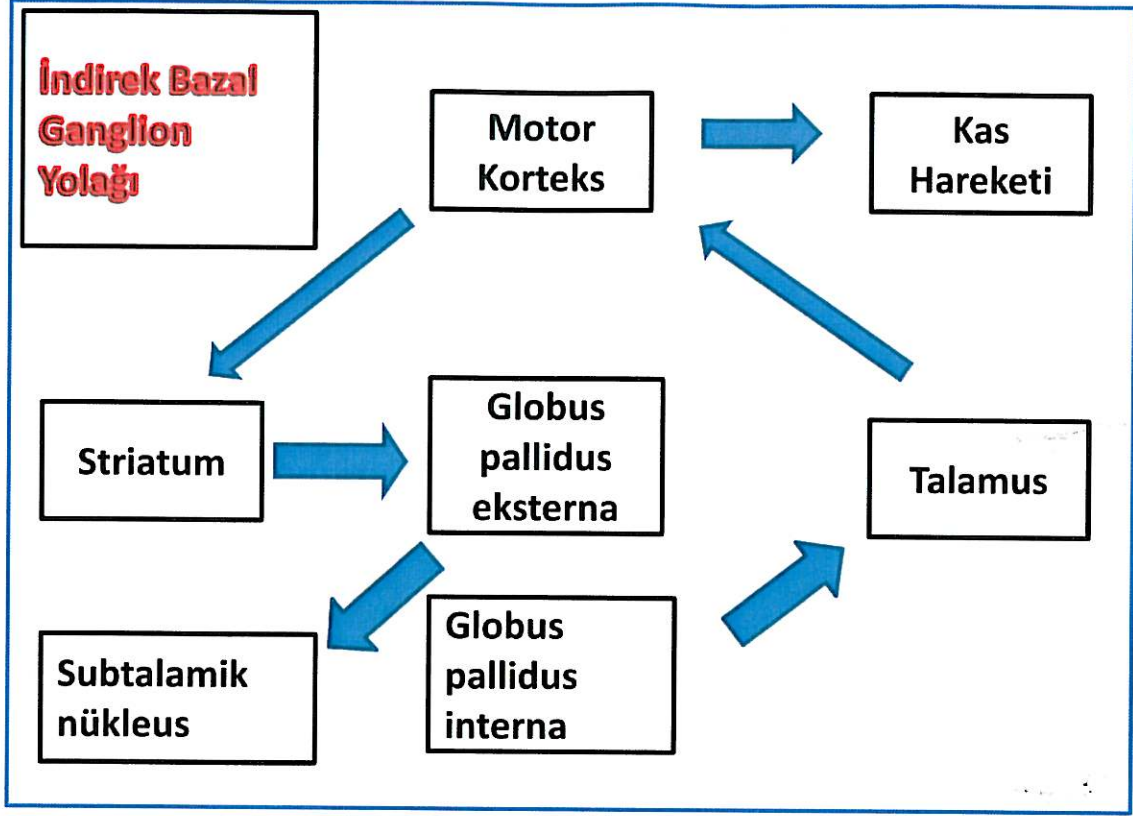
Her bir bazal gangliyon devresi oldukça komplekstir. Her devrede striatal aktivitenin pallidal çıktı ile sonuçlanan direk ve indirek yolları vardır. Direk yolda çıktılar direk olarak GPi'de sonlanırken, indirek yolda çıktılar STN ve GPe'yi çaprazladıktan sonra GPi'de sonlanmaktadır. Bu yolların GPi ve SNr üzerindeki nöronların çıkışı üzerine zıt etkileri mevcuttur.

Direk motor yolda serebral kortekste uyarıcı nöronlar putaminal nöronlarla sinaps yaparak GPi ve homoloğu SNr üzerine inhibitör projeksiyonlar gönderir. GPi/SNr'nin talamus üzerinde inhibe edici etkisi bulunmakta olup, direk yoldaki bu aktivite ile GPi/SNr üzerindeki inhibisyon kalkar (disinhibisyon) ve talamokortikal yoldaki uyarım sonucu motor kortekste aktiviteyi artırır (Şekil 3).



Şekil 3. Direk bazal ganglion yolağı

İndirek motor yolakta ise serebral korteksteki eksitator nörönlör putaminal nörönlörlerle sinaps yaparak GPe üzerine inhibitör projeksiyonlar gönderir. GPe'nin STN üzerinde inhibe edici etkisi bulunmakta olup, indirek yoldaki bu aktivite ile STN üzerindeki inhibisyon kalkar. STN, GPi/SNr üzerine eksitator projeksiyonlar gönderdiğinden GPi/SNr'nin talamus üzerindeki inhibe edici etkisinden dolayı talamokortikal yolda inhibisyona sebep olur. Sonuç olarak indirek yolaktaki aktivitenin net etkisi motor kortekste inhibisyondur (Daroff, R.B. ve ark., 2012, [Şekil 4]).



Şekil 4. İndirek bazal ganglion yolağı

Striatum aynı zamanda SNk'den kuvvetli afferent girdiler almaktadır. SNk'den olan bu projeksiyon striatal aktivitenin önemli bir düzenleyicisi olup D1 reseptörleri aracılığıyla direk yoldaki aktiviteyi artırır ve D2 reseptörleri aracılığıyla indirek yoldaki aktiviteyi inhibe eder.

Böylece PH ile ilişkili olan nigrostriatal dejenerasyonda olduğu gibi SNk'deki nöronların ölümü ile direk yoldaki aktivite azalırken, indirek yolda aktivite artar. Bu değişiklikler STN ve GPi nöronlarında artmış ateşlemeye yol açarak talamokortikal yollarda aşırı inhibisyona ve PH'de görülen bradikineziye sebep olmaktadır (Daroff, R.B. ve ark., 2012).

2.1.2. Red nükleus anatomisi ve fizyolojisi

Red nükleus (RN) STN'nin kaudal ve medial porsiyonuna yakın yerleşim gösteren bir beyin sapı oluşumudur.

RN hem aynı taraftaki motor korteksten, hem de karşı taraftaki serebellumdan önemli derecede girdiler alarak primer ve serebellar motor yollarda çok önemli bir kesişim noktası görevi yapmaktadır (Habas ve Cabanis, 2007). Hayvan çalışmaları RN çıktılarının kortikospinal lezyonlardan sonra önemli derecede kompensasyon oluşturduğunu göstermektedir (Kanagal ve Muir, 2009). Parkinson hastalığındaki bazal ganglion disfonksiyonunda RN kesin mekanizması bilinmese de serebellar kompensasyonu yerine getirmek için görevini arttırmaktadır (Lewis ve ark., 2013). RN aynı zamanda derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahisi sırasında STN'yi bulmada yol gösteren önemli yapılardan biridir. Parkinson hastalarında RN'nin nörofizyolojik karakteristikleri STN'ye benzerlik gösterebilmektedir (Rodriguez-Oroz ve ark., 2008).

2.2. Parkinsonizm

2.2.1. Parkinsonizm semptomları

Parkinsonizm semptomları birçok ekstrapiramidal hastalık tipinde görülebilen oldukça yaygın nörolojik semptomlar topluluğudur. Bu semptomlar topluluğu beynin birçok dejeneratif hastalığının bir son ürünü gibidir. Parkinsonizm değişen derecelerde rijidite, bradikinezi, tremor ve postural defektlerle karakterizedir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı gibi dejeneratif süreçler bazal ganglionları da etkileyebildiği için demans ile giden süreçlerin bir parçası da olabilir.

2.2.2. Parkinsonizm sınıflaması

Parkinson benzeri bozukluklar 4 grupta sınıflanabilir: primer (idiyopatik) parkinsonizm, sekonder (edinilmiş, semptomatik) parkinsonizm, heredodejeneratif parkinsonizm ve multipl sistem dejenerasyonu (parkinson plus sendromları [Jankovic, 2008]).

I- Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Jüvenil Parkinsonizm

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), CO (karbon monoksit), Mn, Hg, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Diğer: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Haller Vorden- Spatz Hastalığı
- Familial olivopontoserebellar atrofi
- Familial bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machodo-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)
- Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi
- Kortikobazal-gangliyonik dejenerasyon

- Multisistem atrofiler
- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
- Parkinsonizm-primer demans kompleksi
- Progresif pallidal atrofi-pallidonigral dejenerasyon
- Pallidopiramidal hastalık

2.2.2.1. İdiyopatik Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak 1817'de İngiliz hekim James Parkinson tarafından "An Essay on the Shaking Palsy" adlı makalede tanımlanmış olup, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bozukluktur (Parkinson, 1817; Wirdefeldt ve ark., 2011). PH'nin istirahat tremoru, rijidite, akinezi (veya bradikinezi) ve postural instabilite gibi 4 ana bulgusu vardır. Ayrıca fleksiyon postürü ve donma (motor bloklar) da PH'nin en sık görülen klasik özelliklerindedir (Jankovic, 2008).

PH'deki motor hasarla ilişkili ana patolojik bulgu SNk'deki nöronların striatumda dopamin kaybıyla sonuçlanan dejenerasyonudur. Nigral nöronların %50-60'ı ve striatumdaki dopamin içeriğinin yaklaşık %80-85'i tükenen kadar hastalık semptomları görülmez. Hayatta kalan nöronlarda Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan birçok değişik protein içeren eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülür (Wirdefeldt ve ark., 2011).

PH tanısı klinik bir tanı olup tanı için kesin bir test yoktur. Histopatolojik incelemede Lewy cisimciklerinin görülmesi tanı için standart olsa da klinik pratikte tanı ana bulguların varlığı, dışlayıcı bulguların olması ve levodopa cevabının olması ile konur.

PH prevalansı endüstriyel toplumlarda tüm nüfusun % 0.3'ü olup, orta ve ileri yaşta daha yaygındır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 60 olup vakaların % 5-10'unda 20-50 yaşları arasında başlar. Her ne kadar bazı çalışmalar PH'nin erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu savunsa da erkekler ve kadınlar arasında fark olmadığını savunan çalışmalar literatürde mevcuttur (De Rijk ve ark., 1997). PH'nin insidansı yılda 8-10/100000 kişidir (De Lau ve Breteler, 2006).

Hastalığın evrenmesi

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği [The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)] hastalığın birçok motor semptom ve bulgusunu kantite etmek ve hastalığın akışını belgelemek amacıyla kullanılır. Günümüzde *Movement Disorder Society (MDS)-UPDRS* olarak bilinen skala orijinal skaladaki belirsizlikleri gidermek ve Parkinson hastalığındaki erken motor ve nonmotor semptomları da değerlendirmek için modifiye edilmiştir (Daroff ve ark., 2012).

Hoehn&Yahr (H&Y) ölçeği ise hastalık progresyonunun hafif tek taraflı semptomlardan yatağa bağımlılık dönemine kadar olan yelpazesini ana hatlarıyla belirleyerek hasta gruplarını karşılaştırmak ve hastalığın değerlendirmesini yapmak için kullanılan en yaygın skaladır (Jankovic, 2008; Daroff ve ark., 2012). Hastalığın ara evrelerini de tanımlayabilmek için ölçek modifiye edilmiştir (Tablo I).

Tablo I. Hoehn ve Yahr Ölçeği

Evre	Hoehn ve Yahr Ölçeği	Modifiye Hoehn ve Yahr Ölçeği
1	Sadece tek taraflı tutulum, genellikle fonksiyonel bozukluk yok veya minimal	Sadece tek taraflı tutulum
1.5	-	Tek taraflı aksiyel tutulum
2	Denge bozukluğu olmaksızın bilateral veya orta hat tutulumu	Denge bozukluğu olmaksızın bilateral tutulum
2.5	-	Çekme testinde düzelme olmaksızın ılımlı bilateral hastalık
3	Bilateral hastalık:bozulmuş postural refleksler, hafif-orta düzeyde engellilik, fiziksel olarak bağımsız	Hafif-orta derecede bilateral hastalık, postural instabilite, fiziksel olarak bağımsız
4	Şiddetli engellilik, yardımsız yürüyebilme ve ayakta durabilme	Şiddetli engellilik, yardımsız yürüyebilme ve ayakta durabilme
5-	Yardımsız yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık	Yardımsız yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık

2.2.3. Parkinson hastalığında subtalamik nükleusun rolü

1965'te Luys tarafından tanımlanan subtalamik nükleusun PH'de oldukça önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. PH'nin MPTP ile oluşturulan maymun modelinde STN'de ve bazal ganglionların çıktı oluşturulan ana nükleuslarında (GPi ve SNr) nöronal aktivitede artış görülmüştür (Miller ve DeLong, 1987). MPTP maymunlarındaki Parkinson benzeri sendromdaki STN hiperaktivitesi, STN'de tek taraflı lezyon oluşturulmasından sonra hastalığın akinezi, rijidite, yürüyüşte donma ve postural tremor gibi bulgularında dramatik bir iyileşme görülmesiyle de doğrulanmıştır (Bergman ve ark.,1990; Aziz ve ark., 1991). Bu nedenle STN, PH'nin patofizyolojisinde merkez noktası olarak görülmektedir ve motor semptomların tedavisinde popüler bir hedef haline gelmiştir (Rodriguez-Oroz ve ark., 2001; Winn, 2004).

2.2.4. Parkinson hastalığında subtalamik nükleus derin beyin stimülasyonu

Hareket bozukluklarının fonksiyonel nörocerrahisi 1940'ların başında yapılmaya başlanmıştır. Bu cerrahilerin temeli ilgili hedef noktalar üzerinde lezyon oluşturma üzerine kurulu idi (ablatif nörocerrahi) ve bunların en meşhuru da Irving Cooper'ın yanlışlıkla anterior koroidal arteri bağlaması sonucunda yaptığı gözlemlerle ortaya çıkan talamotomi ve pallidotomiydi. Daha sonra yapılan çalışmalarla talamusun VIM (ventral intermedius nükleusun magnisellüler kesimi) çekirdeğinde elektrokoagülasyonla ablasyon sonucu lezyon oluşturulması yöntemi PH'de standart cerrahi haline geldi. Bu tedaviyle iyi ve uzun süreli düzelme görülmesine rağmen iki ana engeli vardı: (1) lezyon çok küçük olduğunda etki uzun süreli olmuyor ve tekrar operasyon gerekiyordu, (2) lezyon çok büyük olduğunda ve komşuluklarındaki yapıları da etkilediğinde motor defisit gibi her zaman geri dönüşü olmayan semptomlara yol açabiliyordu. Üstelik hastaların klinik durumu genellikle bilateral cerrahi gerektirdiği için beraberinde genellikle nörolojik defisitler de görülüyordu.

Levodopa'nın tedavide tanıtılmaya başlandığı 1960'lara kadar cerrahi PH'nin tedavisinde tek seçenektir. Ablatif cerrahinin engelleri levodopanin çarpıcı faydaları ile karşılaştırıldığında cerrahi tedavi yöntemleri, uzun süreli levodopa kullanımına bağlı yan etkilerin tanımlandığı (motor fluktuasyonlar ve diskineziler) döneme kadar neredeyse tamamen ortadan kalktı ve bu da çok az komplikasyonlu veya hiç

komplasyonun olmadığı cerrahi tekniklerin arayışına olan ilgiyi arttırdı. Yeni bir prosedür arayışında iken intraoperatif elektriksel eksploratif elektrofizyoloji sırasında yüksek frekanslı stimülasyonun fonksiyonel hedeflerde reversibl ve ayarlanabilir bir şekilde lokal destrüksiyon etkileri gösterdiği bulundu. 1990'ların başındaki raporlarda MPTP ile oluşturulan maymun modelinde STN destrüksiyonuyla bradikinezi ve rijidite gibi semptomların düzelmesiyle bu semptomların da kontrol altına alınabileceği öne sürüldü, ancak kanama ile destrükte edildiğinde hemiballismus oluşturması nedeniyle STN cerrahi için pek de çekici bir hedef değildi.

Talamusun yüksek frekanslı stimülasyonu (YFS) sonrasında elde edilen deneyimlerle STN'nin de bir hedef olabileceği öne sürüldü ve MPTP uygulanan maymunlarda yapılan deneylerle de bu bulgu desteklendi. İmplantasyon uygulanan ilk hastalarda tremor, rijidite ve bradikinezinin önemli ölçüde düzelmesi, levodopa ihtiyacınının 60% oranında azalmasıyla bu yöntemin nihai geçerliliği kabul edildi. O zamandan bu yana tüm dünyada binlerce hastanın opere edilip düzelmeleri sayesinde bu işlem ilerlemiş PH tedavisinde standart cerrahi tedavi haline geldi.

YFS günümüze kadar kullanılan tüm hedeflerde ablatif lezyon etkisi oluşturmaktadır. Yine de YFS bir lezyon oluşturmaz, tüm etkiler stimülasyonla ortaya çıkar, tüm düzelmeler geçicidir ve stimülasyon süresince devam eder. Yüksek frekansta derin beyin stimülasyonunun (DBS) etki mekanizması 22 yıldır uygulanmasına rağmen hala tamamen bilinmemektedir (Winn, 2004; Kocabicak ve ark., 2012).

Derin beyin stimülasyonu protokolü

DBS prosedürü spesifik beyin bölgelerine elektrod yerleştirilmesi işlemidir. Yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla göğüs duvarına implante edilen beyin pacemakerından hedef dokuya periyodik olarak yüksek frekanslı (>100 Hz) uyarılar gönderilir. Ablatif işlemlerin aksine DBS geri dönüşü olan bir teknik olup stimülasyon parametrelerinin ayarlanması da mümkündür. DBS'de hedefe elektrod yerleştirmedeki doğruluğu arttırmak için birkaç hedefleme yaklaşımı mevcuttur. Bu metodlar direk ve indirek yaklaşım olarak sınıflandırılabilir. Birçok indirek hedefleme tekniği anatomik işaretlerin belirlenmesi (interkommissürel çizgi, interpedinküler sistem, ventriküller ve/veya red nükleus) ve ampirik olarak tanımlanmış koordinat ve uzaklıkların üzerine

kuruludur. Direk hedefleme metodunda preoperatif MRG yapılarak anatomik varyasyonlar da göz önünde bulundurulur. Stereotaktik pozisyon ayrıca intraoperatif olarak hedef noktalardan mikroelektrod kayıtların (MEK) alınmasıyla da doğrulanabilir (Kerl ve ark., 2012).

2.2.5. Parkinson hastalığında görüntüleme

Görüntülemedeki gelişmeler PH'nin tanısında fonksiyonel ve giderek artan sayıda yapısal değişiklikleri saptamayı mümkün kılmaktadır. Görüntüleme tanı için rutin olarak kullanılsa da, böyle bir uygulama giderek daha yapılabilir hale gelmektedir. Parkinson sendromlarının erken tanısında en duyarlı teknikler PET ve SPECT'tir, ancak her iki teknik de oldukça pahalı ve kullanımı sınırlıdır (Sitburana ve Ondo, 2009).

2.2.5.1. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG'nin parkinson sendromlarının tanısı ve monitörizasyondaki rolü parkinsonizmle sonuçlanan durumların dışlanmasıyla idiyopatik PH'yi atipik parkinson plus sendromlarından ayırt etmeye kadar ilerlemiştir. Cihaz donanımındaki ilerlemeler yüksek alan gücünde SN ve diğer subkortikal yapıların direk olarak görülmesine izin vermektedir ancak en yeni gelişmeler görüntülerin kantitatif analizinde olmuştur (Brooks, 2010).

Konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı MRG, PH'de normal nigral yapıyı göstermekle birlikte bunun tanıda faydası yoktur. Standart MRG sekansları sekonder parkinsonizmi (örn: tümörler, Wilson hastalığı, manganizm ve hidrosefali) dışlama konusunda yararlı olur (Brooks, 2010; Filippi ve Kulisevsky, 2012).

Morfometrik çalışmalar

MRG, beyin morfometri çalışmaları (hastalığa bağlı yapısal değişikliklerin kantitatif analizi) için yaygın kullanımı olması ve radyoaktivite içermemesi nedeniyle oldukça uygundur. Morfometri çalışmaları içerisinde en yaygın kullanılanı voksel tabanlı morfometridir. Voksel tabanlı morfometri sağlıklı yaşlanma sürecinde veya nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki değişikliğin paterni, davranışsal ve kognitif

defisitlerin nöroanatomik bağlarını araştırmak için artan sıklıkta kullanılan bir metoddur. Bu yöntemde her bir beyin görüntüsü uzaysal olarak ortak bir şablona dönüştürülür ve dönüştürülen görüntülerdeki her bir vokselde kontrol grubu ve hasta grubunda sinyal intensite değişimi olup olmadığı değerlendirilir. Birkaç çalışmada bu metot kullanılarak PH'de gri cevher değişiklikleri değerlendirilmiştir, ancak bu çalışmalarda demansı olmayan Parkinson hastalarında ve sağlıklı bireylerdeki farklılıklar açısından birbirleriyle uyumsuz sonuçlar mevcuttur (Péran ve ark., 2010).

Volümden ziyade şekli değerlendiren yeni analitik metodlar araştırılma aşamasındadır (Brooks, 2010).

Difüzyon alışmaları ve traktografi

Diğer bir MRG yaklaşımı da suyun beyaz cevher traktları boyunca diffüzyon gösterdiği temeline dayanan diffüzyon tensör görüntülemedir (DTG). Fraksiyonel anizotropi beyaz cevher bütünlüğünün bir göstergesi olup, PH olan 73 hasta ve 78 yaş uyumlu kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada (Chan ve ark., 2007) ve 14 tedavi edilmemiş Parkinson hastası, 14 yaş ve cinsiyet uyumlu hastayla yapılan daha küçük bir çalışmada (Vaillancourt ve ark., 2009) SN'de azalmış fraksiyonel anizotropi değerleri bulunmuştur.

Multimodal görüntüleme

PH'nin görüntülenmesinde değişik tekniklerin entegrasyonu tanısal hassasiyeti arttıracaktır. Örneğin Péran ve ark. Parkinson hastalarını normal bireylerden ayırmak için volümetrik analiz, ortalama demir birikimi, ortalama diffüzivite ve fraksiyonel anizotropiden oluşan verileri birleştirdiler (Péran ve ark., 2010). Menke ve ark. ise substantia nigranın değerlendirilmesinde DTG ve volümetrik analizi kombine ettiler (Menke ve ark., 2009) .

Fonksiyonel MRG

Hasta sessiz bir şekilde masada yatarken veya kognitif ya da motor bir görevi yerine getirirken birkaç dakika içerisinde alınan MRG volümlerinin bir zaman serisi olan fonksiyonel MRG beyin bölgelerinde değişmiş aktivasyon veya fonksiyonel

bağlantıları değerlendirmek için kullanılır. Beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantı değişiklikleri PH'de görülen birçok klinik bozukluğu açıklayabilir. Üstelik fonksiyonel MRG ile değerlendirilen bu fonksiyonel bağlantılar PH'de sistemler arasındaki kompensatuar mekanizmaları göstermede de yararlı olabilir (Brooks, 2010).

PH'de dinlenme halinde fonksiyonel MRG daha yararlıdır çünkü apati gibi komorbiditeler bu hastalarda kompleks motor ve kognitif görevlerin yerine getirilebilmesini engeller. PH'de dinlenme halindeki motor şebeke bozulmuş olup (Wu ve ark., 2009) posterior putamen ile inferior paryetal korteks arasındaki fonksiyonel bağlantı azalmış, anterior putamenle arasındaki bağlantı artmıştır (Helmich ve ark., 2010).

Perfüzyon görüntüleme

Eksojen kontrast madde ihtiyacı olmadan beyin perfüzyonunu değerlendirmeyi sağlayan arteriyel spin etiketleme (ASL) PH'de belirgin değişmiş paternler gösterir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında posterior paryetooksipital korteks, preküneus, küneus ve orta serebral giruslarda PH'de azalmış perfüzyon olduğu görülmüştür (Melzer ve ark., 2011).

Bölgesel beyin demir içeriğinin tayini

Demir artan yaşla birlikte beyinde birikmekte olup bu birikim nöronal hasar için bir yuva oluşturmakta, serbest radikal formasyonu ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Beyin demiri doğumda oldukça düşük olup erişkinlik döneminde pallidum, striatum, SN ve RN'de maksimum konsantrasyonlara ulaşır (Stoessl ve ark., 2011). Demir depozitleri manyetik alanda lokal alan inhomojenitelerine yol açarak T2 serilerde sinyal kaybına yol açmaktadır. Uzun TR ve uzun TE'li görüntülerde bazal ganglionlarda belirgin hipointens olan alanlarda ferrik iyon varlığı gros spesimenlerde Perls Prusya mavisi reaksiyonuyla dökümente edilmiştir (Gomori ve Grossman, 1993). PH'den ölenlerden yapılan patolojik çalışmalarda direk ölçümler SN'deki demir miktarında artışı göstermektedir (Antonini ve ark., 1993). Demir akümülyasyonu MR sinyalini etkilediği için PH'de demir içeriğine bağlı değişiklikleri monitorize etmek için MRG çalışmaları yapılmaktadır. Sohmiya ve arkadaşları SN'nin maksimum uzunluğu ve SN

ile RN arasındaki ortalama uzaklığın 70 yaş ve altındaki Parkinson hastalarında normal bireylerle karşılaştırıldığında azaldığını bulmuşlardır. Bu bulgu demir konsantrasyonundaki patolojik artış ve bu bölgedeki nöronal kaybı yansıtabilir (Sohmiya ve ark., 2004).

Suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SAG) beyin bölgelerindeki manyetik duyarlılık farklılıkları üzerine kuruludur. Konvansiyonel MRG görüntü kontrastını oluşturmak için tipik olarak sinyal magnitudünü kullanır. SAG magnitud haricinde faz bilgisinden de yararlanarak manyetik suseptibilitedeki demir değişikliklerine oldukça hassas görüntüler oluşturur. Yüksek alan şiddetli görüntüleme sistemlerinde SAG'nin uygulanması ile bölgesel demir miktarının ölçümünde yüksek rezolüsyonlu görüntülerin üretilme potansiyeli mevcuttur (Stoessl ve ark., 2011). 7 Tesla (T) MR sistemi ile yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında suseptibilite ağırlıklı görüntülerde SN'nın kaudal kısmında demir miktarının daha fazla olduğunu gösteren duyarlılık artışı tespit edildi (Lotfipour ve ark., 2012).

2.2.5.1.1. Subtalamik nükleus ve MRG

STN internal kapsülün pedinküler kesiminin dorsomedial tarafında yerleşim gösteren bikonveks yapıda, lens şeklinde bir nükleus olup, oldukça küçük boyutları (3x5x12 mm) ve anatomik karakteristikleri nedeniyle lokalize edilmesi zordur (Yelnik, 2002).

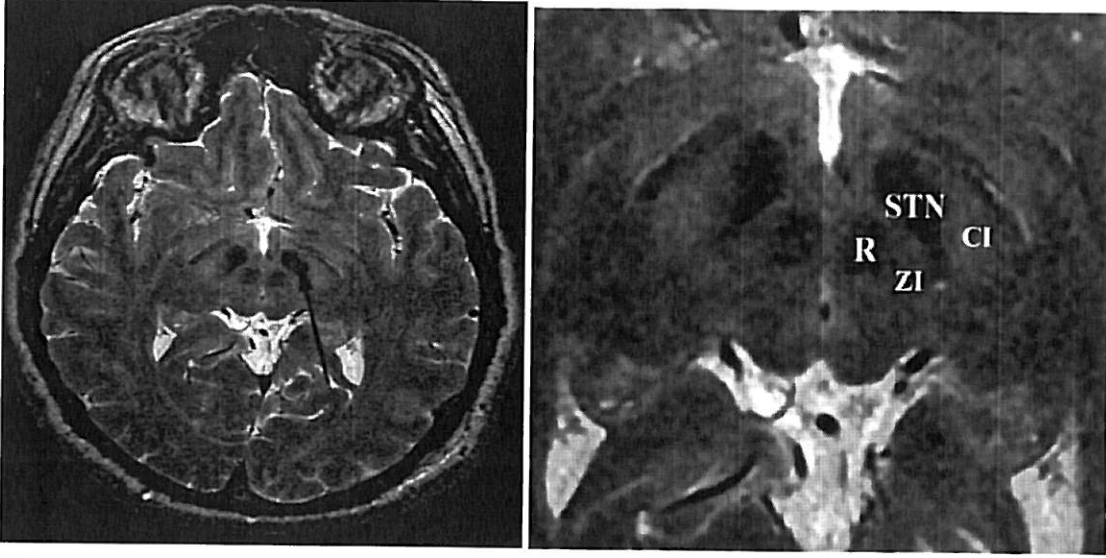
Şu ana kadar STN üzerine yapılan görüntüleme çalışmaları bu çekirdeğin sınırlarını en iyi gösteren MRG sekansını bulmaya yöneliktir. MR teknolojisinde devam eden gelişmelerle de görüntüleme tekniğindeki çözünürlük ve hassasiyet artmaya devam etmektedir. 3 T tarayıcılar klinisyenlere derin beyin yapılarının daha yüksek çözünürlüklü görüntülerinin oluşturulmasına olanak tanımakta ve DBS cerrahisi sırasında STN'yi hedeflerken çok sayıda projeksiyonlarda görüntü alımına izin vermektedir (Slavin ve ark., 2006). Günümüzde STN'nin görüntülenmesi bazal ganglionların ve özellikle de STN'nin yüksek miktarda demir içermesinden yola çıkılarak ağır T2 ağırlıklı görüntüleme ile kontrastın artırılması (örn: turbo spin-eko [TSE]) sayesinde başarılmıştır (Vertinsky ve ark., 2009). Slavin ve arkadaşlarının 3 T MRG cihazı ile yaptığı çalışmada preoperatif stereotaktik MRG ile elde edilen T2

ağırlıklı TSE görüntülerden elde edilen STN koordinatlarının MEK sonuçlarıyla uyum gösterdiği bulunmuştur (Slavin ve ark., 2006). Patil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 3 T MRG ile görülen STN boyutları, kadavra çalışmalarındaki anatomik ölçümler ve intraoperative elektrofizyoloji ile karşılaştırılmış, MRG'de görülen STN'nin kadaverik anatomi çalışmaları ve intraoperative elektrofizyolojiye uyum gösterdiği bulunmuştur (Patil ve ark., 2012). Daha yüksek görüntü kontrastı ancak daha düşük çözünürlüğü olan fast short-tau inversion recovery (fSTIR) sekansı özellikle STN'nin inferior marjininin belirlenmesinde T2 ağırlıklı görüntülemeye (T2AG) tamamlayıcı bilgi sağlayabilir, ancak diğer açılardan TSE'ye üstünlüğü yoktur (Kitajima ve ark., 2008).

Kerl ve arkadaşları 3 T MRG cihazı ile yaptıkları çalışmada STN'nin görülmesi için kantitatif T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme, T2* ve SAG gibi yeni MRG sekanslarını değerlendirdiler. Özellikle koronal T2*FLASH 2D sekanslarda STN'nin sınırlarının en iyi görüldüğü sonucuna vardılar. Ayrıca bu çalışmada lokal alan inhomojenitelerine duyarlılığı en yüksek olan sekanslarda STN'nin sınırlarının daha iyi gösterilebildiğini öne sürdüler (Kerl ve ark., 2012). Yüksek demir içeriği STN'de T2* ağırlıklı gradient eko sekanslarda ve SAG'de hipointens sinyal olarak izlenmektedir (Kerl ve ark., 2012). SAG görüntü oluştururken magnitüd bilgisinin yanı sıra faz bilgisini de kullanarak manyetik duyarlılığı artırır (Stoessl ve ark., 2011, Haacke ve ark., 2004). Bu nedenle demir artışına bağlı olarak, PH gibi nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen hastalar T2* ağırlıklı, T2*FLASH 2D ve SAG gibi teknikler için optimal adaylar olabilirler. Ek olarak SAG derin serebral venler ve küçük intraparakimal dalların gösterilmesinde de oldukça faydalıdır. Bu anatomik detayların görülmesi ile DBS ameliyatının preoperatif planlamasında muhtemel intrakranial kanama odaklarından kaçınılabılır (Kerl ve ark., 2012).

Vertinsky ve arkadaşları, STN'nin sınırlarının belirlenmesinde SAG'nin magnitüd ve değişik parametrelerle elde edilmiş faz görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmada, faz görüntülerinin STN'nin görülmesi ve sınırlarının belirlenmesinde magnitüd görüntülere göre daha üstün olduğu sonucuna vardılar ve STN'nin çekim parametrelerinden TE:20 msn, akselerasyon faktörü ≤ 1.5 olan, 2.5 dk süren faz görüntüleriyle değerlendirilmesini tavsiye ettiler (Vertinsky ve ark., 2009).

Sedrak ve arkadaşları DTG ile yaptıkları çalışmada renkli ham fraksiyonel anizotropi görüntülerinin anatomik bilgisini STN ve GPi çekirdeklerini daha iyi tanımlamak için incelediler ve subtalamus ile globus pallidus bölgelerinin açık bir şekilde tanındığı sonucuna vardılar (Sedrak ve ark., 2010).



Şekil 5. 3 T MRG cihazında elde edilmiş, STN ve RN düzeyinden geçen turbo spin eko T2 ağırlıklı aksiyel görüntü ve ilgili bölgenin büyütülmüş görünümü (STN: Subtalamik nükleus, R: Red nükleus, ZI: Zona inserta, CI: Kapsüla interna [Slavin ve ark., 2006]).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik komisyonu onayıyla Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tüm hastalardan yazılı onam alındı.

Çalışma grubu

Çalışmamıza Kasım 2012-Mart 2013 tarihleri arasında 45-65 yaş arasında, tanısı uzman nörolog tarafından klinik kriterlere göre konmuş ve hastalık şiddet skoru ilaçsız durumda modifiye Hoehn & Yahr evrelemesi ile evre 2-3 olarak belirlenmiş, idiopatik PH nedeniyle beyin MRG yapılması için gönderilen hastalar dahil edildi. Klinik olarak genel durumu MRG incelemesine olanak tanımayacak kadar ağır hastalar, Parkinson benzeri sendromları ve Parkinson plus sendromu olan hastalar, demans hastaları, önceden geçirilmiş veya bilinen başka bir nörolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyduğu halde çekim sırasında belirgin harekete bağlı görüntülerinde değerlendirme yapılamayacak kadar artefakt oluşan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak baş ağrısı nedeniyle klinisyen tarafından beyin MRG istenen, rutin beyin MRG incelemesinde anormallik saptanmayan yaş ve cinsiyet uyumlu bireyler çalışmaya dahil edildi.

PH grubunda 20 hasta (11 E, 9 K; 45-65 yaş, ortalama: 55 ± 6 yıl), kontrol grubunda 20 hasta (10 E, 10 K; 45-65 yaş, ortalama: 56 ± 6 yıl) mevcuttu. PH grubu H&Y evrelemesi ile değerlendirilen şiddet skoruna göre iki gruba ayrıldı. Erken evre grupta 6 hasta (H&Y 2-2.5; 2 E, 4 K; 45-65 yaş, ortalama: 51.5 ± 6 yıl), ileri evre grupta 14 hasta (H&Y 3; 10 E, 4 K; 45-65 yaş, ortalama: 58 ± 4.5 yıl) mevcuttu.

Manyetik rezonans görüntüleme

Tüm incelemeler 1.5 Tesla MRG cihazı (Philips Achieva) ile 16 kanallı nörovasküler koil kullanılarak yapıldı. Rutin beyin MRG incelemelerine ek olarak T1 ve T2 ağırlıklı, ince kesit şeklinde 2 ayrı sekans daha alındı. T1 ağırlıklı 3 boyutlu gradient eko sekanslar (TR: 550 ms, TE :10 ms, FA: 30, kesit kalınlığı: 1 mm, matriks: 264x176, NEX: 3, FOV: 230) koronal planda verteksten foramen magnum düzeyine kadar elde edildi. T1 sekanslar beyin volümünü ölçmek için kullanıldı. Turbo spin eko T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal sekanslar ise (TR: 3000 ms, TE: 120 ms, kesit kalınlığı: 1.5 mm, gap: 0, matriks: 168 X 127, NEX: 8, FOV:130) orta beyin düzeyinde, subtalamik nükleusun hemen proksimali düzeyinden red nükleusun inferioru düzeyine kadar elde edildi. T2 sekanslar subtalamik ve red nükleus volümlerinin ölçülmesi amacıyla kullanıldı.

Volümetrik ölçüm ve hesaplama

Tüm volümetrik ölçümler Cavalieri prensibine göre volüm ölçümü metoduyla yapıldı. Bu prensip 17. yüzyılda yaşamış İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri'nin geliştirdiği hacim hesaplama yöntemidir. Yöntem günümüzde değişik şekilli objelerin hacimlerinin hesaplanmasında kullanılan tarafsız bir prensip haline gelmiştir. Prensibin temeli bir objeden birbirine paralel ve belirli aralıklarla geçen her bir kesitin yüzey alanının hesaplanarak (A) kesit aralığı (t) çarpımı ile o kesitin hacmini bulduktan sonra diğer kesitler için benzer şekilde elde edilmiş hacim değerlerini toplayıp tüm yapının hacmini elde etmektir (Sahin ve Elfaki, 2012).

$$V = t \times \sum A$$

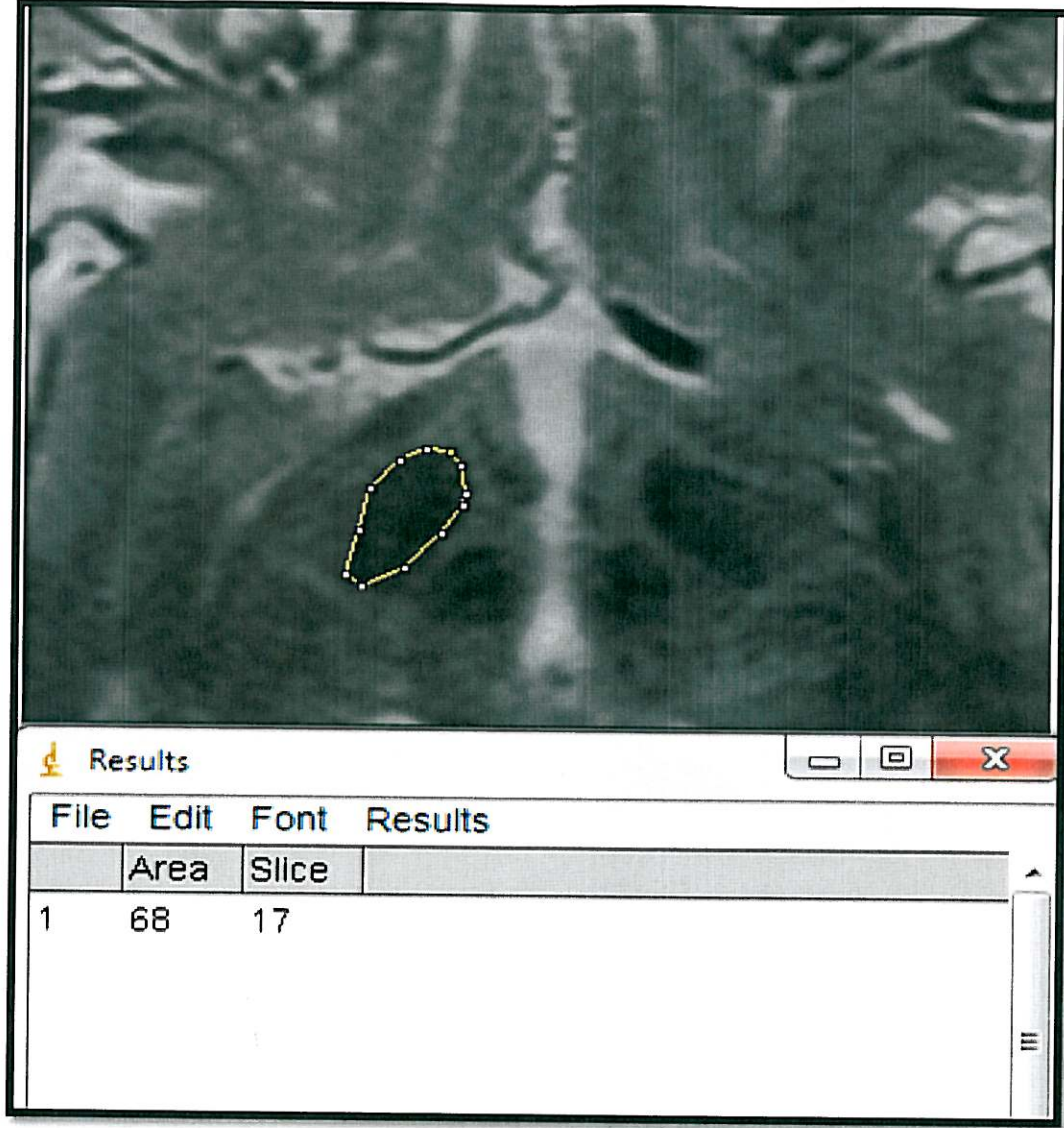
MR cihazımızdan ve çekim protokolümüzden elde edilen deneyimlere göre T2 ağırlıklı koronal görüntülerde distorsiyonun daha fazla olduğu sonucuna varıldı. Benzer gözlemler Philips tarayıcı kullanan başka gruplarca da yapılmıştı (Daniluk ve ark., 2010, Patel ve ark., 2008). Bu nedenle volümetrik ölçümlerin aksiyel sekanslarla yapılmasına karar verildi. Her bir hastaya ait T2 ağırlıklı aksiyel görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) iş istasyonuna Osirix görüntüleme yazılımına aktarıldı. Program içerisindeki 3 boyutlu MPR (multiplanar rekonstrüksiyon)

seçeneği ile görüntü boyutu 768x768 mm yapılarak ve STN ile RN'nin lokalize olduğu orta beyin bölgesi yeterince büyütüldükten sonra 1 mm kesit kalınlığında DICOM formatında aksiyel MPR görüntüleri oluşturuldu. Bunun yapılmasının amacı volümetrik ölçümlerin yapılacağı bölgenin çözünürlük kaybı olmadan büyütülmesiydi. Yüzey alanı ölçümü volümü ölçülecek yapıların her bir kesitteki sınırlarının el ile çizildiği manuel planimetri metodu ile Image J programında yapıldı. Image J programı Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilmiş Java tabanlı DICOM formatında görüntüleri analiz edebilen ve işleyebilen bir program olup, internetten ücretsiz olarak indilebilmekte (mevcut olduğu site: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>) ve herhangi bir işletim sisteminde çalışmaktadır. Mevcut T2 ağırlıklı aksiyel MPR kesitlerin her birinde STN ve RN sınırları radyolog doktor tarafından el ile çizildi ve her bir kesitteki alanları mm² cinsinden ölçüldü (Şekil 6, 7). Ölçüm öncesinde görüntülerin pencere ayarları STN ve RN'nin en iyi görülmesine izin verecek şekilde değiştirildi.

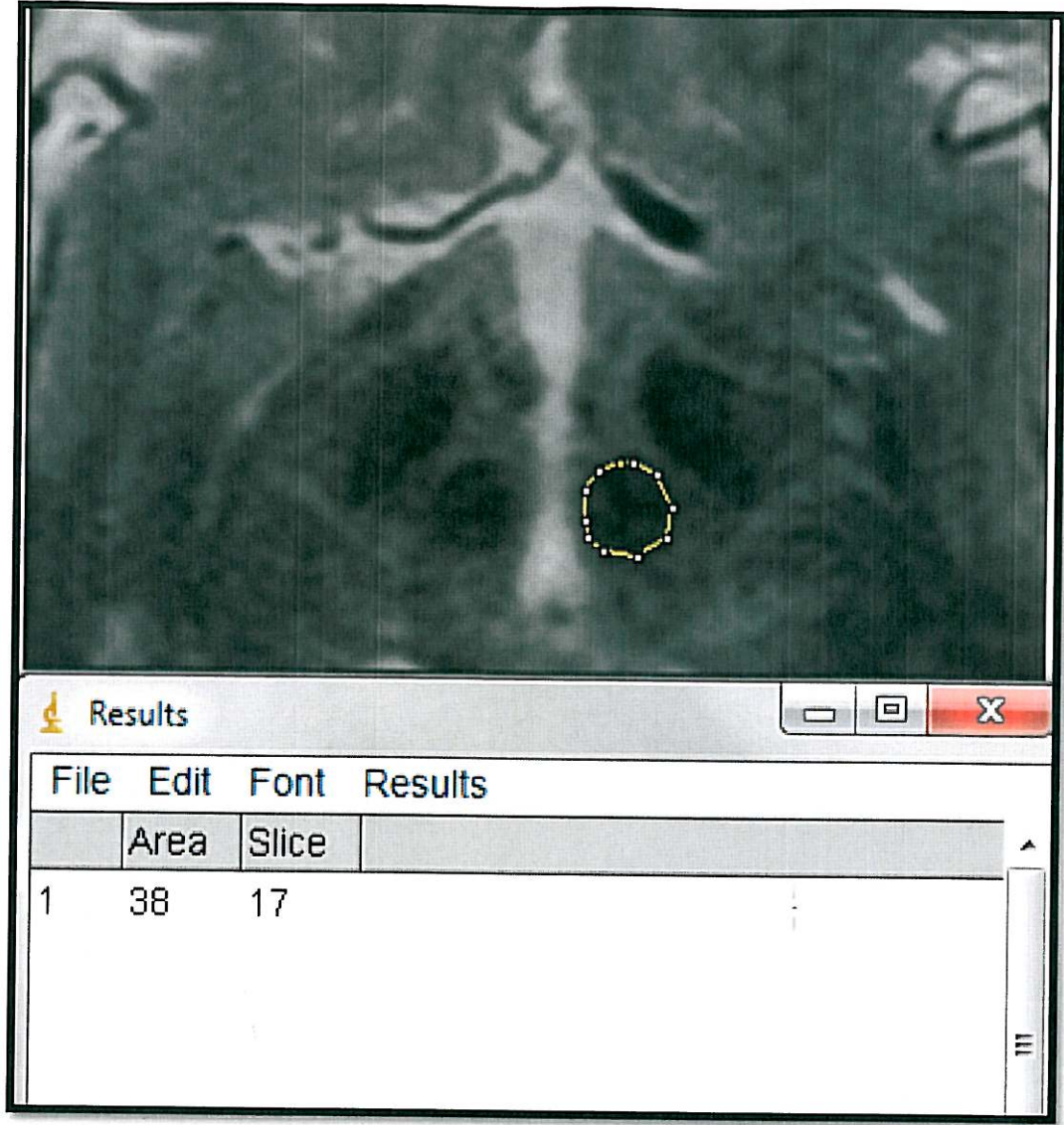
T1 ağırlıklı görüntüler ise direk olarak Image J programına aktarıldı. Koronal plandaki görüntü sayısı 160-170 arasında olduğu için sistematik rastgele örnekleme yapıldı. Beyin için örnekleme oranı 1/10 olarak seçildi. Bunun anlamı şuydu: eğer ilk kesidi 5. kesit olarak seçilirse diğer kesitler 15, 25 ve 35 şeklinde devam edecektir. Bu nedenle kesit aralığının 10 mm olduğu söylenebilir. Sonuç olarak 12-15 arasında beyin görüntüsü içeren kesitler elde edildi. Her bir kesitte beynin sağ ve sol yarımkürelerinin alanı yarımküre sınırları el ile çizilerek ve skalp, kranium, beyin omurilik sıvısı ve venöz sinüsler ve dura mater gibi diğer dokular çıkarılarak mm² cinsinden hesaplandı (Şekil 8, 9).

Belirtilen tüm ölçümler farklı bir zamanda aynı kişi tarafından tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalamaları alındı. Her bir nükleus ve beyin yarımkürelerinden elde edilen alan değerleri toplanıp kesit kalınlığı ile çarpılarak mm³ cinsinden ham volüm değerleri bulundu (Cavalieri prensibi).

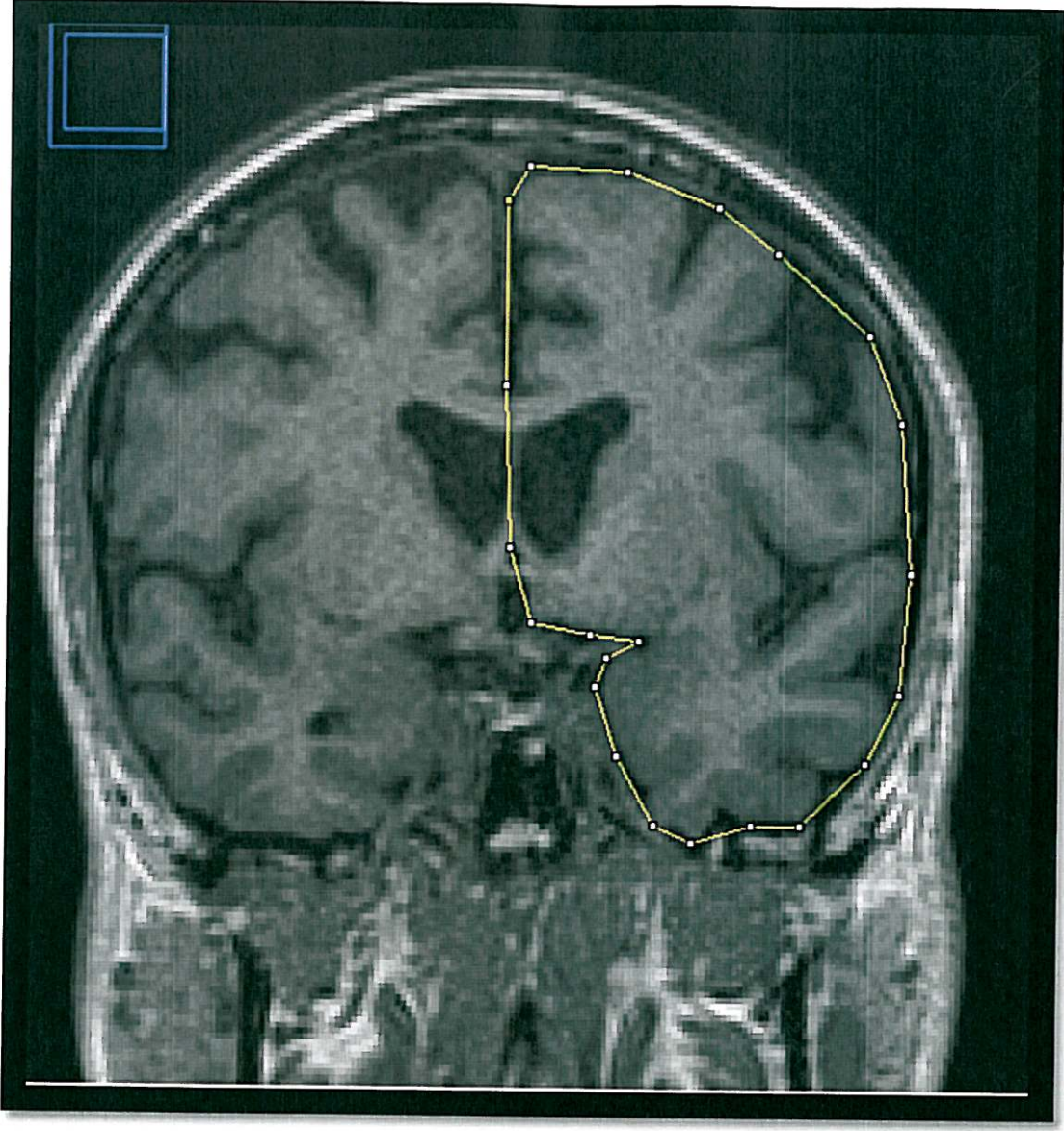
Bireyler arası fiziksel özelliklere bağlı (boy, kilo vs.) volüm farklılığının ortadan kaldırılması amacıyla nükleusların sağ ve sol ham volümleri toplanıp tüm beyin volümü ile oranlanarak normalize edilmiş volüm değerleri bulundu ($V_n = \text{her iki nükleus volümü} / \text{total beyin volümü} \times \%100$). İstatistiksel analiz normalize edilmiş volüm değerleri üzerinden yapıldı.



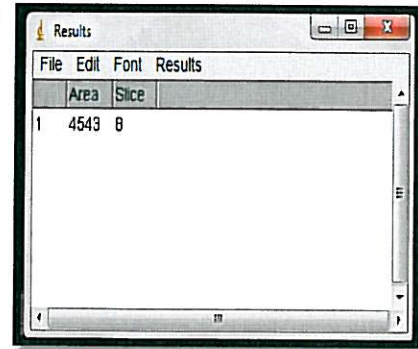
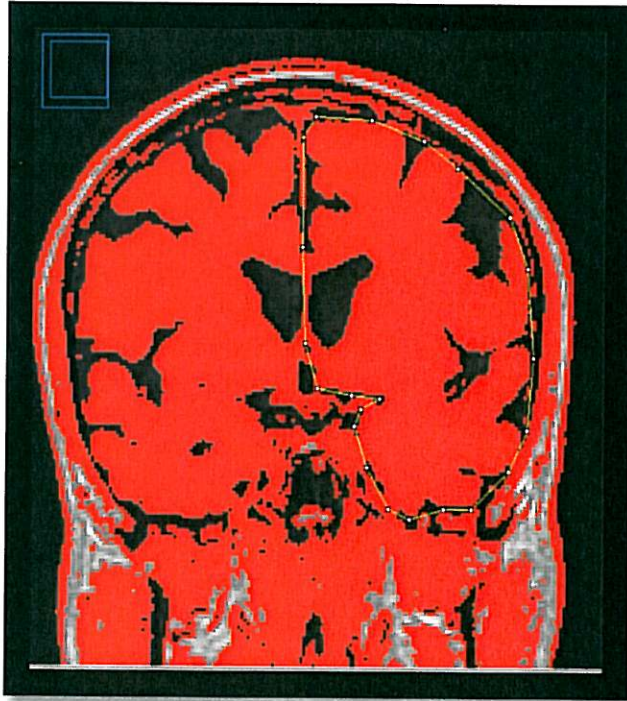
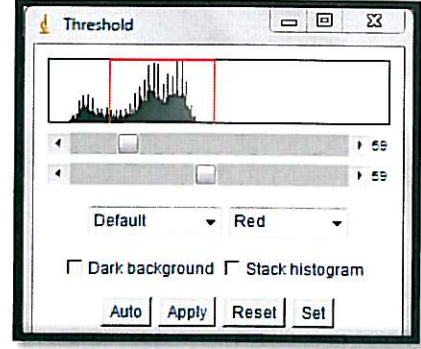
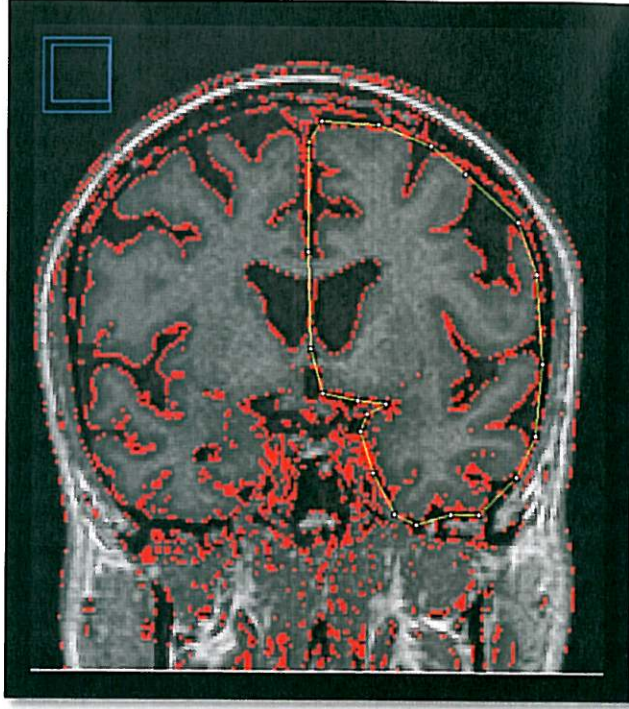
Şekil 6. Sağ subtalamik nükleusun Image J programında planimetri ile sınırlarının çizilerek yüzey alanının ölçülmesi.



Şekil 7. Sol red nükleusun Image J programında planimetri ile sınırlarının çizilerek yüzey alanının ölçülmesi.



Şekil 8. Sol beyin yarımküresi sınırlarının planimetri ile belirlenmesi.



Şekil 9. Sol beyin yarımküresinin Image J programındaki eşikleme seçeneğiyle beyin omurilik sıvısı dışında kalan sınırlarının belirlenmesi ve içerde kalan beyin parankiminin boyanarak alanının ölçümü

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket programı (sürüm 15.0, SPSS) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde PH ve kontrol grubunda beyin, STN ve RN volümlerini karşılaştırmak için student t testi kullanıldı. İki grup arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

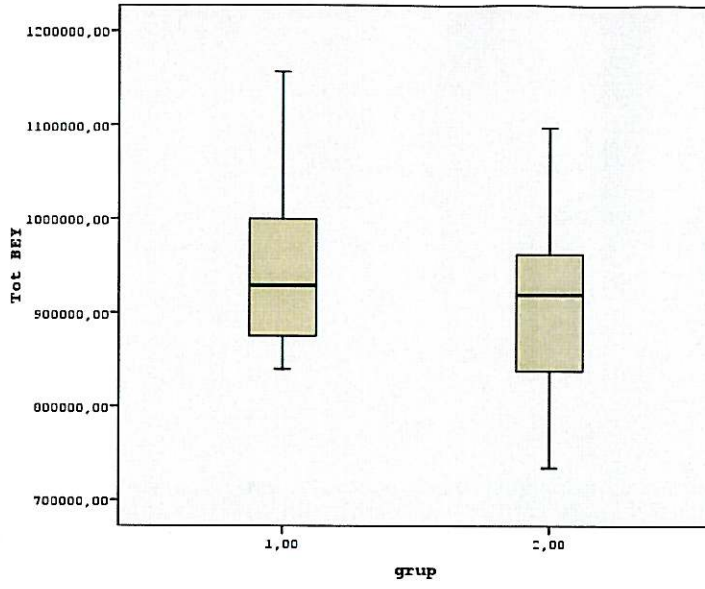
Total beyin ve her bir nükleus volümü için güvenilirlik (r), ölçümler iki kere tekrarlanarak değerlendirildi. İki ölçüm arasında önemli derecede korelasyon mevcuttu (sağ beyin volümü, sol beyin volümü, sağ STN volümü, sol STN volümü, sağ RN volümü ve sol RN volümü için sırasıyla r: 0.339, r: 0.965, r: 0.992, r: 0.994, r: 0.992, r: 0.993, $p < 0.001$).

Parkinson hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p > 0.05$).

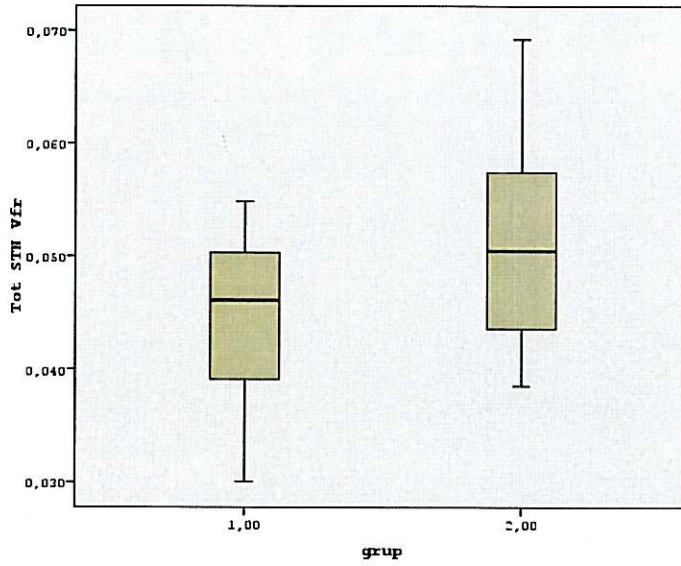
Total beyin volümü PH grubunda ortalama $908.530 \pm 93.423 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $946.324 \pm 88.726 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.2$). Erken evre (882.129 ± 114.323) ve ileri evre grupta da (919.844 ± 85.262) da total beyin volümü açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.4$).

Total STN volümü (Vn) PH grubunda ortalama 0.051 ± 0.09 , kontrol grubunda ortalama 0.044 ± 0.007 olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p = 0.02$). Parkinson hastalarında STN volümü kontrol grubuna göre ortalama % 14 daha büyüktü. Hastalık evresi ve STN volümü arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.3$).

Total RN volümü (Vn) PH grubunda ortalama 0.050 ± 0.09 , kontrol grubunda ortalama 0.042 ± 0.05 olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p = 0.005$). Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre RN volümü ortalama % 16 daha büyüktü. Hastalık evresi ve RN volümü arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.8$). PH grubu ve kontrol grubunda beyin ve her bir nükleusun volüm değerleri Tablo II'de özetlenmiştir.



Şekil 10. PH grubu ve kontrol grubu arasında total beyin volümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (0.2).

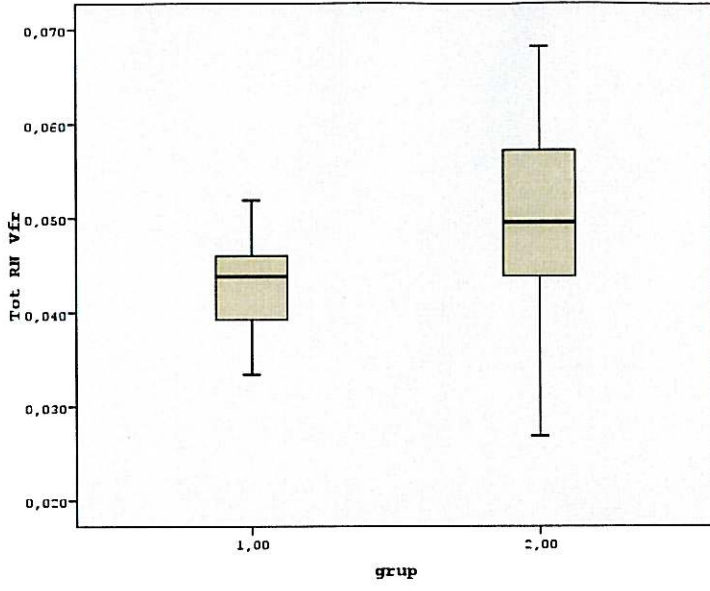


Şekil 11. Total STN volümleri (V_n) kontrol grubu (1.00) ve PH grubunda (2.00) anlamlı olarak farklıydı ($p = 0.02$).

Tablo II: Parkinson hastaları ve kontrol grubunda total beyin volümleri ve ilgili nükleusların normalize edilmiş volümleri ($x \pm ss, \%$)

	Parkinson grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
Total beyin volümü	908.530 \pm 93.423	946.324 \pm 88.726	0.2
Total STN volümü (Vn)	0.051 \pm 0.09	0.044 \pm 0.07	0.02
Total RN volümü (Vn)	0.050 \pm 0.09	0.042 \pm 0.05	0.005

STN: Subtalamik nükleus
RN: Red nükleus
Vn: Normalize edilmiş volüm
İstatistiksel önem düzeyi: $p < 0.05$



Şekil 12. Total RN volümleri (Vn) kontrol grubu (1.00) ve PH grubunda (2.00) anlamlı olarak farklıydı ($p = 0.005$).

4. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar beyindeki morfolojik değişikliklerin fonksiyonel değişiklikler ile sonuçlandığını göstermiştir. Örneğin herhangi bir fonksiyondan sorumlu bir yapının volümü o yapının yürüttüğü görevi yapma yeteneğini etkiler. Bu nedenle birçok çalışma total beynin veya komponentlerinin fonksiyonunu ölçmek için volümünü ölçmek üzerine odaklanmıştır (Krabbe ve ark., 2005; Almeida ve ark., 2003; Geng ve ark., 2006; Pitcher ve ark., 2012).

MR tabanlı volümetrik analiz teknikleri PH olan bireylerde morfolojik değişiklikleri değerlendirmek için önemli bir araç haline gelmiştir (Colpan ve Slavin, 2010; Raff ve ark., 2006; Good ve ark., 2001; Slavin ve ark., 2006; Morikawa ve ark., 1992; Raz ve ark.; 1995). PH nörodejeneratif bir hadise olup motor hasarla ilişkili ana patolojik bulgu SNk'deki nöronların striatumda dopamin kaybıyla sonuçlanan dejenerasyonudur (Wirdefeldt ve ark., 2011). Nöronal kayıp nedeniyle hastalık progresyonuyla SN morfolojisi ve volümü değişiklik göstermektedir.

Hutchinson ve Raff, Parkinson hastalığında hastalık şiddeti ile SN volümü arasında önemli derecede negatif korelasyon buldular (Hutchinson ve Raff., 1999; Hutchinson ve Raff., 2000). Krabbe ve ark.'ları da PH'de SN volümünde kontrollerle karşılaştırıldığında azalma tespit ettiler ancak H&Y evresi ve SN volümü arasında korelasyon bulamadılar (Krabbe ve ark., 2005). Geng ve ark. diğer çalışmaların aksine PH ve SN volümü arasında herhangi bir korelasyon tespit etmediler ve bunun SN'nin kompleks anatomisi nedeniyle sınırlarının net olarak görülememesine bağlı olabileceğini bildirdiler (Geng ve ark., 2006).

Geng ve ark., PH'de putamen volümünde de belirgin azalma olduğunu, bu azalmanın hastalığın erken evrelerinden başlayarak ileri evrelere doğru gittikçe artış gösterdiğini saptadılar (Geng ve ark., 2006). Krabbe ve ark.'da PH'de putamen volümünde azalma tespit ettiler ancak hastalık evresi ile putamen volümü arasında herhangi bir korelasyon tespit etmediler (Krabbe ve ark., 2005). Pitcher ve ark. da yaptıkları çalışmada putamen volümünde azalma tespit ettiler (Pitcher ve ark., 2012) ,ancak diğer bazı çalışmalarda PH ve kontrol grubunda putaminal volüm açısından

anlamli farkliliklar tespit edilmedi (Krabbe ve ark., 2005; Brenneis ve ark., 2003; Schulz ve ark., 1999; Schrag ve ark., 1998).

PH'de KN volümü ile ilgili yapılan çalışmalarda Almeida ve ark., Geng ve ark. ve Krabbe ve ark. kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PH grubunda KN volümünde anlamli farklilik tespit etmediler (Krabbe ve ark., 2005; Almeida ve ark., 2003; Geng ve ark., 2006). Ancak Pitcher ve ark. KN volümünde PH grubunda anlamli azalma tespit ettiler. Diğer çalışma sonuçlarıyla olan bu farkliliğı onların çalışmasının yüksek görünümlü çözünürlüğü sağlayan 3 T MRG cihazı ile yapılmış olması, kesit aralığının 1 mm olması ve kesitler arasında boşluk olmaması gibi etmenler dışında ventral striatumda putamen ve KN sınırlarının füzyone olması ve bu nedenle bu yapıların sınırlarının birbirinden net olarak ayırt edilememesine bağlı diğer çalışmalarda ölçüm standardizasyonu olmaması olarak yorumlamışlardır (Pitcher ve ark., 2012).

Globus pallidus volümü Geng ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ileri evre Parkinson hastalarında O'Neill'in çalışmasıyla uyumlu olarak azalmış olarak bulundu (Geng ve ark., 2006; O'Neill ve ark., 2002).

Parkinson hastaları ve kontrol grubu ile bazal ganglion çekirdeklerine yönelik yapılan birçok çalışmada intrakranial volüm veya total beyin volümü de ölçülmüştür.

Burton ve ark., Almeida ve ark., ve Geng ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda total beyin volümü açısından kontrol grubu ve PH grubunda anlamli farklilik saptamadılar (Burton ve ark., 2011; Almeida ve ark., 2003; Geng ve ark., 2006). Pitcher ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer bulgular mevcuttu, ancak onlar çalışmalarında yalnızca beyin volümü değil, verteksten foramen magnuma kadar olan intrakranial volümü ölçtüler (Pitcher ve ark., 2012).

Çalışmamızda da literatürle benzer sonuçlar bulunmuş olup, total beyin volümü açısından PH ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamli farklilik saptanmamıştır.

Literatürde STN ile ilgili tek MRG tabanlı volumetrik çalışma Colpan ve Slavin'in yaptığı çalışma olup, bu çalışmada PH'nda hastalık progresyonuyla STN ve RN volümleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Bu çalışmada STN ve RN volümlerini stereotaktik 3 T MR görüntülerinden oluşturulan 3 boyutlu volüm rekonstrüksiyonuyla

ölçtüler. Çalışmanın sonucunda Parkinson hastalarında STN volümünün küçüldüğü, RN volümünün arttığı sonucuna vardılar. Uzun hastalık süresi ve H&Y evresi ile RN volümü arasında anlamlı korelasyon mevcutken, bu parametrelerle STN volümü arasında korelasyon saptamadılar (Colpan ve Slavin, 2010). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak Parkinson hastalarında STN volümü kontrol grubuna göre ortalama % 14 daha büyüktü. Bu çalışmaya benzer olarak ise H&Y evresi ile STN volümü arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamız ile bu çalışmadaki sonuç farklılığının sebepleri öncelikle manyetik alan gücü ve tarama parametrelerindeki farklılığa bağlı olabilir.

Sonuç farklılığındaki diğer bir sebep de volüm ölçme yöntemindeki farklılıktan kaynaklanabilir. Biz, çalışmamızda her bir kesitteki nükleus alanını manuel planimetri metodu ile ölçüp kesit kalınlığı ile çarparak ilgili nükleusların volüm değerlerine ulaştık. Diğer çalışmada ise nükleus volümleri nükleusların sınırları her bir kesitte voksel tabanlı el ile çizim yöntemiyle belirlenip 3 boyutlu volüm rekonstrüksiyonu yapılarak direk volüm değerlerinin elde edilmesiyle ölçüldü.

Biz, çalışmamızda güvenilirliği arttırmak için volüm değerlerini karşılaştırmada ham volüm değerlerinden ziyade bireyler arası fiziksel özelliklere bağlı varyasyonları ortadan kaldırmak için nükleus ham volümlerinin total beyin volümüne oranlanarak elde edilen, yüzde cinsinden normalize edilmiş volüm değerlerini kullandık. Bir bireyin maksimum beyin hacmi, beyin gelişimi, cinsiyet ve fiziksel boyut gibi bazı faktörlerden etkilenmektedir. Yalnızca beyin volümü veya beynin komponentlerini karşılaştırmak güvenilirliği azaltacaktır (Sgouros ve ark., 1999). Literatürde değişik subkortikal yapıların volümetrik analizinin yapıldığı bazı çalışmalarda da incelenen yapılar için total beyin volümüne normalize edilmiş volüm değerleri kullanılmıştır (Geng ve ark., 2006; Pitcher ve ark., 2012; Bonneville ve ark., 2005). Colpan ve Slavin'in yaptığı çalışmada ise karşılaştırma için yalnızca ham nükleus volümleri kullanılmıştır. Bu da çalışmalarımızın sonuçları arasındaki farklılığı açıklamada bir başka faktör olabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı faktörü 1.5 T MRG tarayıcısı ile yapılmış olmasıdır. 3 T MRG beyin yapılarının görüntülenmesinde daha yüksek çözünürlük ve kontrast imkanı sağlamaktadır. Bu nedenle STN ve RN gibi derin çekirdek yapılarının

sınırlarının daha net olarak görülmesine olanak tanıyarak volüm ölçümünün kesinliğini arttıracaktır.

Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlayıcı faktör de STN ve SN arasındaki sınırın net olarak seçilememesidir. 1.5 T MRG ile aksiyel görüntülerde STN'nin anteromedial sınırı ile SN sınırlarının birbirlerinden net bir şekilde ayırt edilemediği bilinmektedir (O'Neill ve ark., 2002; Richter ve ark., 2004). Hatta 3 T MRG ile de bu ayırım net olarak yapılamamaktadır (Geng ve ark., 2006; Massey ve Yousry, 2010). Biz ölçümlerimizde standardizasyon sağlamak için bazı yön bulma bilgilerinden faydalandık. Bu bilgiler şunlardı; 1) aksiyel planda RN'nin anterior sınırı STN'nin santral kesimine denk düşmektedir (Bejjani ve ark., 2000); 2) mamillotalamik trakt aksiyel görüntülerde kolaylıkla ayırt edilebilmekte ve STN'nin anterior sınırının 5-6 mm medialinde seyretmektedir (Toda ve ark., 2009); 3) SN krus serebri posteriorunda, tegmentum anteriorunda ve RN'nin inferioru düzeyinde yerleşim göstermekte, mamiller cisimler düzeyinden başlayarak inferiora ventral pontin nükleuslara kadar uzanmaktadır (Carpenter ve Sutin, 1983). Bu bilgiler ışığında biz SN'nin görülmeye başladığı, RN'nin inferioru düzeyine denk düşen ve mamiller cismin net olarak görüldüğü kesitleri STN ölçümüne dahil etmedik (Şekil 13). Sonuç olarak tüm hastalarda STN'nin izlendiği 3-5 arasında kesitten ölçüm yaptık. Bunlarla beraber doğruluğu arttırmak için tüm ölçümlerimizi 2 kez yaptık ve bu ölçümler arasında güvenilirlik son derece iyi bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 13. Ardışık kesitlerde STN sınırlarının çizilerek alanının ölçümü, son kesitte SN görüntü alanına giriyor.

Bizim çalışmamızda PH'deki STN volüm artışı ile ilgili iki hipotezden bahsedilebilir:

1) PH'de histopatolojik olarak SNk'deki dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon görülür ve bu dejenerasyon sonucu STN'de hiperaktivasyon meydana gelir. Hiperaktivasyon sonucu nükleus, metabolik ihtiyacı karşılayabilmek için sellüler ve ekstrasellüler komponentlerini arttırabilir. Bu nedenle STN'deki volüm artışı bu hiperaktivasyona bağlı meydana gelebilir.

2) SN, STN'nin hemen inferomedialinde yerleşim göstermekte olup bu iki yapı anatomik olarak birbirlerine oldukça yakın lokalizasyondadır. PH'den SNk'deki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sorumlu tutulmaktadır. STN ve SN birbirine yakın komşulukta olduğu için bu iki yapıdaki değişiklikler birbirini etkileyebilir. Eğer SN'deki bu nöronal dejenerasyon sonucu oluşan volüm kaybı STN çevresinde bir boşluk yaratırsa, STN sellüler ve ekstrasellüler komponentlerini arttırarak bu boşluğu doldurabilir (ex vakuo hipotezi).

Colpan ve Slavin, STN'deki volüm azalmasının PH'deki dejeneratif sürece bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Ancak, Hardman ve ark., idiyopatik PH ve progresif supranükleer palsili hastalarda STN'de çeşitli sayım teknikleriyle nöron sayımı yapmışlar ve idiyopatik PH olan hastalarda nöron sayısının etkilenmediğini bulmuşlardır (Hardman ve ark., 1997). Bu bulgu da bizim hiperaktivasyon sonucu büyüme ve ex vakuo hipotezlerimizi destekler niteliktedir.

Bizim çalışmamızdaki RN volüm artışını da ex vakuo hipoteziyle açıklamak mümkündür. RN da SN ile yakın komşulukta olup SN'nin posterior ve süperiorunda yerleşim göstermektedir. Bu nedenle RN da sellüler ve ekstrasellüler komponentlerini arttırarak SN'deki volüm kaybı sonucu meydana gelen boşluğu ex vakuo olarak doldurabilir.

Parkinson hastalığında RN kesin mekanizması bilinmese de serebellar kompensasyonu sağlamak için görevini arttırmaktadır (Lewis ve ark., 2013). Bir nevi nöroplastisite (fonksiyon kaybını telafi etmek veya kalan fonksiyonları arttırmak için adaptif bir mekanizma) olarak da açıklanabilecek bu serebellar kompensasyon RN'deki volüm artışını açıklayabilir.

Çalışmamızda STN ve RN'deki bu volüm değişiklikleri ile yaş arasında korelasyon mevcut değildi. Bu da bu değişikliklerin yaş ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Erken ve ileri evre hastalarda nükleus volümleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu sonuç her ne kadar hastalar erken ve ileri evre olarak sınıflandırılmış olsa da hasta grubunun birbirine yakın evrelerde hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. Bu bulgunun doğrulanması için daha fazla sayıda hasta ile diğer evreleri de içine alan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuçlarımızın PH'nin anlaşılmasında etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar su anki haliyle bulgularımız tanısal bir araç olarak kullanılamasa da diğer hastalık evrelerini de içine alan ve daha fazla sayıda hasta içeren gelecek çalışmalarla volümetrik değişikliklerin hastalığın seyrinin tahmininde veya derin beyin stimülasyonu endikasyonunun belirlenmesinde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇLAR

1. PH'de normal bireylerle karşılaştırıldığında total beyin volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.
2. Parkinson hastalarında STN volümü kontrol grubuna göre ortalama % 14 daha büyüktür.
3. Parkinson hastalarında RN volümü kontrol grubuna göre ortalama % 16 daha büyüktür.
4. Erken ve ileri evre gruptaki hastalarda nükleus volümleri açısından anlamlı farklılık yoktur.
5. STN ve RN'deki bu volüm değişiklikleri ile yaş arasında korelasyon mevcut değildir. Bu da bu değişikliklerin yaş ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Sonuçlarımızın PH'nin anlaşılmasında etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar su anki haliyle bulgularımız tanısal bir araç olarak kullanılamasa da diğer hastalık evrelerini de içine alan ve daha fazla sayıda hasta içeren gelecek çalışmalarla volümetrik değişikliklerin hastalığın seyrinin tahmininde veya derin beyin stimülasyonu endikasyonunun belirlenmesinde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Almeida O.P., Burton E.J., McKeith I., Gholkar A., Burn D., O'Brien J.T., 2003. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 16, 57-63.
- Antonini A., Leenders K.L., Meier D., Oertel W.H., Boesiger P., Anliker M., 1993. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 43, 697-700.
- Aziz T.Z., Peggs D., Sambrook M.A., Crossman A.R., 1991. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord.* 6, 288-92.
- Bejjani B.P., Dormont D., Pidoux B., Yelnik J., Damier P., Arnulf I., Bonnet A.M., Marsault C., Agid Y., Philippon J., Cornu P., 2000. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg.* 92, 615-25.
- Bergman H., Wichmann T., DeLong MR., 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. 249,1436-8.
- Bonneville F., Welter M.L, Elie C., du Montcel S.T., Hasboun D., Menuel C., Houeto J.L, Bonnet A.M., Mesnage V., Pidoux B., Navarro S., Cornu P., Agid Y., Dormont D., 2005. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology.* 64, 1598-604.
- Brenneis C., Seppi K., Schocke M.F., Müller J., Luginger E., Bösch S., Löscher W.N., Büchel C., Poewe W., Wenning G.K., 2003. Voxel based- morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 18, 1132-8.
- Brooks D.J., 2010. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med.* 51, 596-609.
- Carpenter M., Sutin J., 1983. Human neuroanatomy. 8th edition. Williams & Wilkins, Baltimore (MD).

- Chan L.L., Rumpel H., Yap K., Lee E., Loo H.V., Ho G.L., Fook-Chong S., Yuen Y, Tan E.K., 2007. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78, 1383-6.
- Colpan M.E., Slavin K.V., 2010. Subthalamic and red nucleus volumes in patients with Parkinson's disease: do they change with disease progression? *Parkinsonism Relat Disord*. 16, 398-403.
- Daniluk S., G Davies K., Ellias S.A., Novak P., Nazzaro J.M., 2010. Assessment of the variability in the anatomical position and size of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson's disease using magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)*. 152, 201-10.
- Daroff, R.B. ve ark., 2012. Movement Disorders. In *Bradley's Neurology in Clinical Practice, Sixth Edition*. D.B. Robert, G. M. Fenichel, J. Jankovic, and J. C. Mazziotta, eds. Elsevier, Philadelphia, pp. 1762-1801
- De Lau L.M., Breteler M.M., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 5, 525-35.
- De Rijk M.C., Tzourio C, Breteler M.M., Dartigues J. F., Amaducci L., Lopez-Pousa S., Manubens-Bertran J.M., Alperovitch A., Rocca W.A., 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 62, 10-15.
- Elof E., Bockermann V., Gringel T., Knauth M., Dechent P., Helms G., 2007. Improved visibility of the subthalamic nucleus on high resolution stereotactic MR imaging by added susceptibility (T2*) contrast using multiple gradient echoes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 28, 1093-4.
- Filippi M., Kulisevsky J., 2012. Advances with MRI in Parkinson disease: from freezing to festination. *Neurology*. 79, 2222-3.

- Geng D.Y., Li Y.X., Zee C.S., 2006. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* . 58, 256-62.
- Gomori J.M., Grossman R.I., 1993. The relation between regional brain iron and T2 shortening. *AJNR Am J Neuroradiol.* 14, 1049-50.
- Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S., 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* .14, 21-36.
- Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R., 2004. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 52, 612-8.
- Habas C., Cabanis E.A., 2007. Cortical projection to the human red nucleus: complementary results with probabilistic tractography at 3 T. *Neuroradiology.* 49, 777-84.
- Hardman C.D., Halliday G.M., McRitchie D.A., Morris J.G., 1997. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 56, 132-42.
- Helmich R.C., Derikx L.C., Bakker M., Scheeringa R., Bloem B.R., Toni I., 2010. Spatial remapping of the cortico-striatal connectivity in Parkinson's Disease. *Cereb Cortex.* 20, 1175-86.
- Hutchinson M., Raff U., 1999. Parkinson's disease: a novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67, 815-8.
- Hutchinson M., Raff U., 2000. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21, 697-701.
- Jankovic J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79, 368-376.

- Kanagal S.G., Muir G.D., 2009. Task-dependent compensation after pyramidal tract and dorsolateral spinal lesions in rats, *Exp Neurol.* 216, 193-206.
- Kerl H.U., Gerigk L., Pechlivanis I., Al-Zghloul M., Groden C., Nölte I., 2012. The subthalamic nucleus at 3.0 Tesla: choice of optimal sequence and orientation for deep brain stimulation using a standard installation protocol: clinical article. *J Neurosurg.* 117, 1155-65.
- Kerl H.U., Gerigk L., Pechlivanis I., Al-Zghloul M., Groden C., Nölte I.S., 2012. The subthalamic nucleus at 7.0 Tesla: evaluation of sequence and orientation for deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien).* 154, 2051-62.
- Kitajima M., Korogi Y., Kakeda S., Moriya J., Ohnari N., Sato T., Hayashida Y., Hirai T., Okuda T., Yamashita Y., 2008. Human subthalamic nucleus: evaluation with high-resolution MR imaging at 3.0 T. *Neuroradiology.* 50,675-81.
- Kocabicak E., Tan S.K., Temel Y., 2012. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Why so successful? *Surg Neurol Int.* 3, 312-4.
- Krabbe K., Karlsborg M., Hansen A., Werdelin L., Mehlsen J., Larsson H.B., Paulson OB., 2005. Increased intracranial volume in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 239, 45-52.
- Lewis M.M., Du G., Kidacki M., Patel N., Shaffer M., Mailman R.B., Huang X., 2013. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia, *Neurobiol Aging.* 34, 1497-503.
- Lotfipour A.K., Wharton S., Schwarz S.T., Gontu V., Schäfer A., Peters A.M., Bowtell R.W., Auer D.P., Gowland P.A., Bajaj N.P., 2012. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging.* 35, 48-55.
- Massey L.A., Yousry T.A., 2010. Anatomy of the substantia nigra and subthalamic nucleus on MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 20, 7-27.

- Melzer T.R., Watts R, MacAskill., M.R., Pearson J.F., Rüeger S., Pitcher T.L., Livingston L., Graham C., Keenan R., Shankaranarayanan A., Alsop D.C., Dalrymple-Alford J.C., Anderson T.J., 2011. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease. *Brain*. 134, 845-55.
- Menke R.A., Scholz J., Miller K.L., Deoni S., Jbabdi S., Matthews P.M., Zarei M., 2009. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *Neuroimage*. 15, 435-41.
- Miller W.C., DeLong M.R., 1987. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate model of parkinsonism. In *The Basal Ganglia II: Structure and Function*. M.B. Carpenter, A. Jayaraman, eds. Plenum, New York, pp. 415-427.
- Moriwaka F., Tashiro K., Itoh K., Hamada T., Miyasaka K., 1992. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease--the evaluation of the width of pars compacta on T2 weighted image. *Rinsho Shinkeigaku*. 32, 8-12.
- Mueller S.G., Schuff N., Weiner M.W., 2006. Evaluation of treatment effects in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases by MRI and MRS. *NMR Biomed*. 19, 655-68.
- O'Neill J., Schuff N., Marks W.J. Jr., Feiwell R., Aminoff M.J., Weiner M.W., 2002. Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 17, 917-27.
- Parkinson J., 1817. *An Essay on the Shaking Palsy*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14, 223-36.
- Patel N.K., Khan S., Gill S.S., 2008. Comparison of atlas- and magnetic-resonance-imaging-based stereotactic targeting of the subthalamic nucleus in the surgical treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 86, 153-61.
- Patil P.G., Conrad E.C., Aldridge J.W., Chenevert T.L., Chou K.L., 2012. The anatomical and electrophysiological subthalamic nucleus visualized by 3-T magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 71, 1089-95.

- Péran P., Cherubini A., Assogna F., Piras F., Quattrocchi C., Peppe A., Celsis P., Rascol O., Démonet J.F., Stefani A., Pierantozzi M., Pontieri F.E., Caltagirone C., Spalletta G, Sabatini U., 2010. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*. 133, 3423-33.
- Pitcher T.L., Melzer T.R., Macaskill M.R., Graham C.F., Livingston L., Keenan R.J., Watts R., Dalrymple-Alford J.C., Anderson T.J., 2012. Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study. *Transl Neurodegener*. 1, 17.
- Raff U., Hutchinson M., Rojas G.M., Huete I., 2006. Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson disease is a very sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra: preliminary investigation. *Acad Radiol*. 13, 721-7.
- Raz N., Torres I.J., Acker J.D., 1995. Age, gender, and hemispheric differences in human striatum : a quantitative review and new data from in vivo MRI morphometry. *Neurobiol Learn Mem*. 63, 133-42.
- Richter E.O., Hoque T., Halliday W., Lozano A.M., Saint-Cyr J.A., 2004. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 100, 541-6.
- Rodriguez-Oroz M.C., Jahanshahi M, Krack P., Litvan I., Macias R., Bezard E., Obeso J.A., 2008. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 8,1128-1139.
- Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J., Mewes K., Chockkman V., Vitek J., DeLong M.R., Obeso J.A., 2001. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*. 124, 1777-90.
- Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Leiva C., Rodriguez-Palmero M., Nieto J., Garcia-Garcia D., Luis Zubieta J., Cardiel C., Obeso J.A., 2008. Neuronal activity of the red nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 30, 908-11.

- Sahin B., Elfaki A., 2012. Estimation of the volume and volume fraction of brain and brain structures on radiological images. *Neuroquantology*. 10, 87-89.
- Schrag A., Kingsley D., Phatouros C., Mathias C.J., Lees A.J., Daniel S.E., Quinn N.P., 1998. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 65, 65-71.
- Schulz J.B., Skalej M., Wedekind D., Luft A.R., Abele M., Voigt K., Dichgans J., Klockgether T., 1999. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 45, 65-74.
- Sedrak M., Gorgulho A., Bari A., Behnke E., Frew A., Gevorkyan I., Pouratian N., DeSalles A., 2010. Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and globus pallidus interna (GPi). *Acta Neurochir (Wien)*. 152, 2079-84.
- Sgouros S., Goldin J.H., Hockley A.D., Wake M.J., Natarajan K.J., 1999. Intracranial volume change in childhood. *Neurosurg*. 91, 610-6.
- Singer, H.S. ve ark., 2010. Basal Ganglia Anatomy, Biochemistry, and Physiology. In *Movement Disorders in Childhood*. H. S. Singer, J. W. Mink, D. L. Gilbert, and J. Jankovic, eds. Elsevier, Philadelphia, pp. 1-8.
- Sitburana O., Ondo W.G., 2009. Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 15, 165-74.
- Slavin K.V., Thulborn K.R., Wess C., Nersesyan H., 2006. Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 27, 80-4.
- Sohmiya M., Tanaka M., Aihara Y., Okamoto K., 2004. Structural changes in the midbrain with aging and Parkinson's disease: an MRI study. *Neurobiol Aging*. 25, 449-53.
- Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J., Sossi V., 2011. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 10, 987-1001.

- Toda H., Sawamoto N., Hanakawa T., Saiki H., Matsumoto S., Okumura R., Ishikawa M., Fukuyama H., Hashimoto N., 2009. A novel composite targeting method using high-field magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurosurg.* 111, 737-45.
- Vaillancourt D.E., Spraker M.B., Prodoehl J., Abraham I., Corcos D.M., Zhou X.J., Comella C.L., Little D.M., 2009. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology.* 72, 1378-84.
- Vertinsky A.T., Coenen V.A., Lang D.J., Kolind S., Honey C.R., Li D., Rauscher A., 2009. Localization of the subthalamic nucleus: optimization with susceptibility-weighted phase MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30, 1717-24.
- Waldman, S., 2009. The extrapyramidal system. In *Pain Review.* S.D Waldman, eds. Elsevier, Philadelphia, pp. 179-181.
- Winn, H.R., 2011. Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. In *Youmans Neurological Surgery, Sixth Edition.* H. R. Winn, eds. Elsevier, Philadelphia, pp. 944-962
- Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J., 2011. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 26, S1-58.
- Wu T., Wang L., Chen Y., Zhao C., Li K., Chan P., 2009. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 460, 6-10.
- Yelnik J., 2002. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord.* 17, 15-21.

