



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

**PARKINSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİON  
HACİMLERİNİN MRICLOUD VE IBASPM YÖNTEMLERİ  
KULLANILARAK ÖLÇÜLÜP, İKİ FARKLI TEKNİĞİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep Nisa KARAKOYUN**

**Antalya, 2018**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİON  
HACİMLERİNİN MRICLOUD VE IBASPM YÖNTEMLERİ  
KULLANILARAK ÖLÇÜLÜP, İKİ FARKLI TEKNİĞİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zeynep Nisa KARAKOYUN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Lütfiye Bikem SÜZEN**

**“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3240).”**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”*

**Antalya, 2018**

## TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde destek ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Lutfiye Bikem SÜZEN'e,

Tezimde büyük katkıları olan Prof. Dr. S. Sibel ÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. A. Utku ŐENOL'a, Prof. Dr. Niyazi ACER ve Nuriye ÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve uzmanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Nurettin OĞUZ'a, Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL'e, Prof. Dr. Levent SARIKCIOĖLU'na, Prof. Dr. Fatoő Belgin YILDIRIM'a ve Prof. Dr. Nigar KELEŐ ÇELİK'e ve çalışma arkadaşlarıma,

Bu süreçte benden desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>Çizelgeler Dizini</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Bazal Ganglionlar'ın Anatomisi	4
2.1.1. Nucleus Lentiformis	5
2.1.2. Globus Pallidus (GP, Pallidum)	6
2.1.3. Putamen	7
2.1.4. Nucleus Caudatus	8
2.1.5. Neostriatum (Striatum)	9
2.1.6. Nucleus Subthalamicus	10
2.1.7. Substantia Nigra	10
2.1.8. Nucleus Tegmentalis Pedunculopontinus	10
2.1.9. Striatum Ventrale	10
2.1.10. Bazal Ganglionlar'ın Bağlantıları	11
2.1.11. Bazal Ganglionlar'ın Spontan Aktivitesi	11
2.1.12. Direkt Bağlantı	12
2.1.13. İndirekt Bağlantı	12
2.2. Parkinson Hastalığı	13
2.2.1. Kardinal Bulgular	15
2.2.2. Diğer motor bulgular	16
2.2.3. Motor olmayan semptomlar	16
2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.4. Beyin Hacim Ölçüm Yöntemleri	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
3.1. Bireyler	21
3.2. MRG Özellikleri ve Verilerin Elde Edilmesi	21
3.2.1. MediPlus DICOM Görüntüleyici	22

3.2.2. DTI-Studio Uygulaması	24
3.3. MRICloud Servisi ile Hacim Hesaplama İşlemi	28
3.4. IBASPM Yazılımı ile Hacim Hesaplama İşlemi	33
3.5. VolBrain Servisi ile Hacim Hesaplama İşlemi	41
3.6. İstatiksel Analiz	46
<b>4. BULGULAR</b>	<b>47</b>
4.1. MRICloud Servisi ile Elde Edilen Hacim Sonuçları	48
4.2. IBASPM Yazılımı ile Elde Edilen Hacim Sonuçları	48
4.3. VolBrain Servisi ile Elde Edilen Hacim Sonuçları	49
4.4. MRICloud Servisi ve IBASPM Yazılımı ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
4.5. MRICloud ve IBASPM Yöntemi ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Referans Yöntemle İlişki Düzeylerinin İncelenmesi	52
4.6. MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Referans Ölçüm Yöntemi ile Arasındaki İlişkinin Modellenmesi	54
4.7. MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Referans Değere Göre Tutarlılığının İncelenmesi	56
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>62</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>64</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>65</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>66</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>3D</b>	Üç boyutlu
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine
<b>GP</b>	Globus pallidus
<b>GPe</b>	Globus pallidus externus (lateralis)
<b>GPi</b>	Globus pallidus internus (medialis)
<b>I</b>	IBASPM yöntemi
<b>IBASPM</b>	Individual Brain Atlas Using Statistical Parametric Mapping
<b>IFAA</b>	International Federation of Associations of Anatomists
<b>M</b>	MRICloud yöntemi
<b>MPRAGE</b>	Magnetization prepared rapid gradient echo
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>n</b>	Kişi sayısı
<b>NC</b>	Nucleus caudatus
<b>NST</b>	Nucleus subthalamicus
<b>Ort.</b>	Ortalama
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>SaaS</b>	Software as a service
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SN</b>	Substantia nigra
<b>SNc</b>	Substantia nigra pars compacta
<b>SNr</b>	Substantia nigra pars reticularis
<b>SPM</b>	Statistical Parametric Mapping
<b>V</b>	VolBrain yöntemi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Corpus striatum, nucleus lentiformis ve neostriatum'un şematizasyonu	5
2.2. Üç boyutlu görüntüye yerleştirilmiş corpus striatum, transvers kesit	5
2.3. Üç boyutlu görüntüye yerleştirilmiş nucleus lentiformis, transvers kesit	6
2.4. Capsula interna ile nucleus lentiformis ilişkisi, transvers kesit (T:Thalamus, 1:Capsula interna crus anterior, 2:Capsula interna crus posterior)	6
2.5. Globus pallidus'un iki segmenti ve segmentler arasında bulunan lamina medullaris interna (medialis), transvers kesit	7
2.6. Putamen'in lateralinde bulunan anatomik yapılar, transvers kesit (1:Capsula externa, 2:Capsula extrema)	8
2.7. Caput nuclei caudati, transvers kesit (1:Capsula interna crus anterior, T:Thalamus, P:Putamen, GP:Globus pallidus)	9
2.8. Nucleus caudatus'un corpus'u, sagittal kesit	9
3.1. SECTRA IDS7 uygulaması ile bilgisayara indirilen veriler	22
3.2. DICOM görüntüsün açılması	23
3.3. T1 ağırlıklı MPRAGE sekansında çekilen görüntülerin dcm formatında dışarı çıkarılması	24
3.4. Aksiyel kesit sayısı kadar (176 tane) dcm dosyası	24
3.5. DICOM görüntülerinin DTI-Studio uygulaması ile açılması	25

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>3.6.</b> Görüntü parametrelerinin seçilmesi	26
<b>3.7.</b> DTI-Studio uygulaması ile görüntülerin üç boyutlu açılması	27
<b>3.8.</b> Görüntülerin hacim hesabında kullanılabilmesi için gerekli özellikler	27
<b>3.9.</b> Aksiyel görüntülerin kaydedilmesi	27
<b>3.10.</b> Hacim hesaplamasında gerekli olan hdr ve img formatındaki dosyalar	28
<b>3.11.</b> MRICloud çalışma prensibi	29
<b>3.12.</b> MRICloud servisinin açılması	29
<b>3.13.</b> Siteye kayıt olunması	30
<b>3.14.</b> A: Segmentasyon, B: hdr ve img dosyalarının yüklenmesi	30
<b>3.15.</b> Hastaya ait ek bilgilerin eklenmesi	31
<b>3.16.</b> A: Kesit tipinin seçilmesi, B: Uygun atlasın seçilmesi	31
<b>3.17.</b> Hacim hesaplama işleminin durumunun takibi	32
<b>3.18.</b> WinRar ZIP arşivi içerisinde bulunan output klasörü	32
<b>3.19.</b> Output klasörü içerisinde bulunan corrected stats txt ve lookup table txt belgeleri	33
<b>3.20.</b> Bazal ganglionların hacim sonuçlarının “corrected stats txt” belgesi açılınca görünümü	33
<b>3.21.</b> IBASPM yazılımı tarafından takip edilen aşamalara sahip akış şeması (1-Manyetik rezonans görüntünün normalizasyon ve segmentasyonu, 2-Etiketleme)	35



<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
3.22. IBASPM yazılımının özellikleri	35
3.23. A:Matlab ayarlarının yapılması, B: Bir araç kutusu şeklinde geliştirilen IBASPM yazılımının Matlab'a eklenmesi	37
3.24. IBASPM yazılımı ile "Atlaslama" işlemi	37
3.25. Atlaslama yapılacak bireyin DTI-studio ile oluşturulan img dosyasının seçilmesi	38
3.26. Referans atlasın ve yaklaşımın seçilmesi	38
3.27. "Subject 1 of 1" ve "Elapsed time" uyarısı	39
3.28. IBASPM yazılımı ile "Hacim İstatistiği" işlemi	39
3.29. Hacim istatistiği yapılacak hastanın seçilmesi	40
3.30. Hacim istatistiği için uygun atlasın seçilmesi	40
3.31. IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçları	41
3.32. DICOM formatını NIFTI formatına dönüştüren program	42
3.33. NIFTI formatına dönüştürülecek görüntülerin seçilmesi	43
3.34. NIFTI dosyasının WinRar arşivinin oluşturulması	43
3.35. VolBrain servisine giriş yapılması	44
3.36. VolBrain 1.0 seçilmesi	44
3.37. Hacim ölçümü yapılacak bireyin seçilmesi	44
3.38. Hacim ölçüm basamaklarının tamamlanması	45
3.39. VolBrain ile elde edilen sonuçların indirilmesi	45
3.40. VolBrain servisi ile elde edilen bazal ganglionların hacimleri	45

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b><u>Cizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Muhtemel Parkinson hastalığı tanısı için İngiliz Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Derneği Klinik Tanı Kriterleri	18
4.1. Grupların özellikleri	47
4.2. Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin MRICloud servisi ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm <sup>3</sup> )	48
4.3. Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm <sup>3</sup> )	49
4.4. Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin VolBrain servisi ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm <sup>3</sup> )	50
4.5. Parkinson hastalarının MRICloud servisi ve IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm <sup>3</sup> )	50
4.6. Kontrol grubunun MRICloud servisi ve IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması	51
4.7. Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin korelasyon analizi ile incelenmesi	52
4.8. Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin korelasyon analizi ile incelenmesi	53
4.9. Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile arasındaki ilişkinin modellenmesi	54

**Cizelge****Sayfa**

- |              |  |    |
|--------------|--|----|
| <b>4.10.</b> | Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile arasındaki ilişkinin modellenmesi | 55 |
| <b>4.11.</b> | Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans değere (VolBrain) göre tutarlılığının incelenmesi        | 56 |
| <b>4.12.</b> | Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans değere (VolBrain) göre tutarlılığının incelenmesi              | 57 |
| <b>4.13.</b> | Literatürde Parkinson hastalarının bazal ganglion hacimleri  | 61 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (1). PH, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık nörodejeneratif hastalıktır (2).

PH insidansı yaşla birlikte artar. PH 40 yaşından önce nadir görülürken, 55 yaşından sonra görülme sıklığı artmaya başlar. İlk yaptığı yaş 60, ortalama tanı koyma yaşı ise 70.5'tur (3). PH'nın prevalansı, etiolojisinde çevresel ve genetik nedenler olduğundan dolayı kültürler arasında farklılık gösterir. Tüm popülasyonda prevalansı % 0.3'dür, 60 yaş üstü insanlarda ise bu değer % 1 olduğu görülür. PH'nın standartize edilmiş insidansı yılda 100.000 kişide 8-18 kişidir (4). PH'nın prevalansı ve insidansı erkeklerde daha sık olarak görülür. Cinsiyetler arası farklılıkları araştıran bir çalışmada 1990 ile 2016 yılları arasında taranan bir çalışmada Parkinson hastası olan kadın oranı % 41, erkek oranı ise % 59 bulunmuştur (5).

Türkiye'de PH'nın prevalansını gösteren veriler sınırlı ve değişken olmakla birlikte yapılan çalışmalarda Türkiye'de PH prevalansı 111-150/100.000 arasındadır (6, 7). Başkale'de PH'nın yaygınlığı 72/100.000 bulunmuştur. PH'nın tahmini yaş standardize prevalansı 202/100.000 ve bu oran 45 yaş üstü bireylerde yaygın insektisit, pestisit kullanımı gibi etkenlerin varlığı nedeniyle 413/100.000 olduğu bildirilmiştir. Çevresel etkenlerin varlığı daha yüksek bir prevalansta PH görülmesini açıklamaktadır (8).

Bazal ganglionlar beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yerleşmiş motor kontrolden sorumlu subkortikal nükleus grubudur (9). Fonksiyonel ilişkilerine göre bazal ganglionlar sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre bazal ganglionlar nucleus caudatus (NC), putamen, globus pallidus (GP), nucleus subthalamicus (NST), substantia nigra (SN) ve nucleus tegmentalis pedunculopontinus'tan meydana gelir (10-12).

Bazal ganglion hastalıkları hareketin, kas tonusunun ve postürün anormallikleri ile karakterizedir. Bazal ganglion hastalıkları hipokinetik ve hiperkinetik hastalıklar olarak sınıflandırılır (13). Hipokinetik hastalıklardan olan PH'da motor semptomlar substantia nigra'nın pars compacta'sındaki (SNc) dopaminerjik

nöronların kaybı sonucu olur (5, 14, 15). SNc'dan başlayan dopaminerjik lifler NC ile putamen'e yani neostriatum'a nigrostriatal yol adı altında gider. Neostriatum'dan çıkan uyarılar direkt ve indirekt yollar aracılığıyla hareketi kontrol eder (16). PH'da hareketi düzenleyen bu dengenin bozulmasına bağlı olarak tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite görülür (17).

Dopaminerjik nigrostriatal yolda bulunan hücrelerin %50'sinde kayıp olduğunda PH'da bulunan motor semptomlar ortaya çıkar. Bu durum tedavinin geç başlanmasına neden olur (18). Motor belirtiler başlamadan önce PH'nın tanısının koyulması için fizyolojik, radyolojik, genetik birçok çalışma yapılmıştır (19-21).

PH tanısı klinik ile koyulan bir hastalıktır (22). PH tanısı koyarken kliniğe ek olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanılması tanıya yardımcı olduğu gözlenmiştir (23).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonize radyasyon riski olmaması ve anatomik yapıyı iyi göstermesi nedeniyle santral sinir sistemi görüntülemesinde sık kullanılır (24). Literatüre bakıldığında bazal ganglionların hacim hesaplamalarında farklı yöntemlerin (Freesurfer, FSL-VBM gibi) kullanıldığı görülmüş (25-27); IBASPM (Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping) yazılımı ve MRICloud servisi ile PH'na sahip bireylerin bazal ganglionlarının hacimlerinin hesaplandığı ve elde edilen hacim sonuçlarını karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda Parkinson hastaları ile sağlıklı bireylerin bazal ganglionlarının hacimleri IBASPM yazılımı ve web üzerinden hizmet veren MRICloud servisi kullanılarak ölçülmüştür. İki farklı teknik ile elde edilen sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Nucleus subthalamicus hacmi MRICloud ve VolBrain servisi ile ölçülemezdir. Substantia nigra hacmi IBASPM yazılımı ve VolBrain servisi ile ölçülemediği için sadece MRICloud servisi ile ölçülmüştür. IBASPM yazılımı ile nucleus subthalamicus hacim sonuçlarının çoğu sıfır çıktığı için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Literatüre bakıldığında altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile VolBrain yönteminin bazal ganglionların hacimlerini ölçmede yüksek korelasyon gösterdiği görülmektedir (28, 29). Çalışmamızda referans yöntem olarak manuel

ölçümün çok zaman almasından dolayı manuel ölçümle yüksek korelasyon gösteren VolBrain yöntemi kabul edilmiştir.

Kasım 2015 ve Ekim 2017 tarihleri arasında 3 boyutlu, T1 ağırlıklı, MPRAGE (Magnetization prepared rapid gradient echo) sekansında, 1mm kesit kalınlığında çekilen 43 Parkinson hastası ve 45 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntüleri çalışmaya alınmıştır.

Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin manuel hacim ölçüm yöntemleri ile bazal ganglion hacimlerinin ölçülmesi ile amaçlanan hem yöntemler arasında hem de iki grup arasındaki sonuçları incelemek, sonuçların birbiri ile olan ilişkisine bakmak, bu yöntemlerin sonuçları hakkında klinisyenlere bilgi vermek, PH tanısını desteklemek ve klinisyenlere fayda sağlamaktır (23, 26, 30).

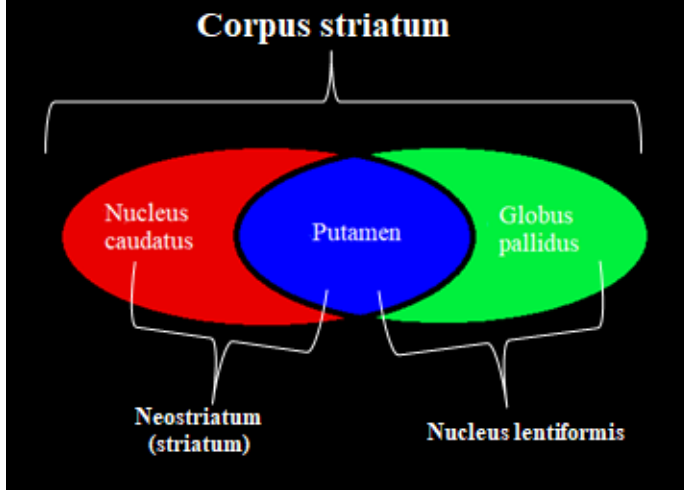
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bazal Ganglionlar'ın Anatomisi

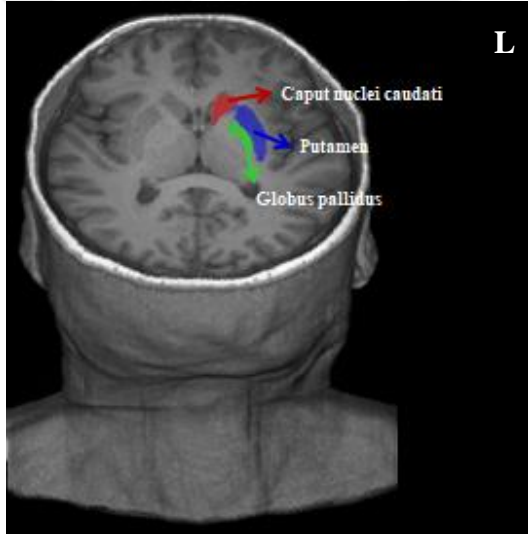
Santral sinir sistemi (beyin ya da medulla spinalis) dışında bulunan nöron gruplarına ganglion, santral sinir sistemi içinde bulunan nöron gruplarına ise nucleus denir. IFAA (International Federation of Associations of Anatomists-Uluslararası Anatomist Dernekleri Federasyonu) 1998 yılında uluslararası anatomik terimleri içeren Terminologia Anatomica kitabını çıkarmışlardır (31). Bazal ganglionlar terimi terminolojik olarak yanlış olduğu için bu tanımlama IFAA tarafından yeniden düzenlenip nuclei basales (bazal nukleuslar) şeklinde Terminologia Anatomica'ya eklenmiştir (32). Nuclei basales denmesi gerekirken günümüzde bazal ganglionlar terimi kullanılmaya halen devam etmektedir (10, 12, 13, 15).

Bazal ganglionlar beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yerleşmiş motor kontrolden sorumlu subkortikal nukleus grubudur (9). Bazal ganglionların sınıflandırılması eskiden anatomik olarak nucleus caudatus (NC), putamen, globus pallidus (GP), nucleus subthalamicus (NST) , substantia nigra (SN), claustrum ve corpus amygdaloideum şeklinde yapılırken; archistriatum da denen corpus amygdaloideum limbik sistemle olan bağlantısı nedeniyle, claustrum ise fonksiyonu bilinmemesi nedeniyle bazal ganglionların sınıflandırılmasından çıkarılmıştır (10-12).

Günümüzde bazal ganglionlar fonksiyonel ilişkilerine göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre bazal ganglionlar nucleus caudatus (NC), putamen, globus pallidus (GP), nucleus subthalamicus (NST), substantia nigra (SN) ve nucleus tegmentalis pedunculopontinus'tan meydana gelir. Putamen ve GP birlikte nucleus lentiformis olarak isimlendirilir. NC ve putamen'e birlikte neostriatum ya da striatum denirken NC, putamen ve GP'a birlikte corpus striatum denir (Şekil 2.1. ve Şekil 2.2.) (10-12). Şekil 2.2.-2.8.'de bulunan üç boyutlu görüntüler kontrol grubunda bulunan bir bireyin manyetik rezonans görüntülerinin MRICloud servisi ile elde edilen sonuçlarının MRICroGL programı ile üç boyutlu gösterilmesi ile elde edilmiştir.



Şekil 2.1. Corpus striatum, nucleus lentiformis ve neostriatum'un şematizasyonu



Şekil 2.2. Üç boyutlu görüntüye yerleştirilmiş corpus striatum, transvers kesit

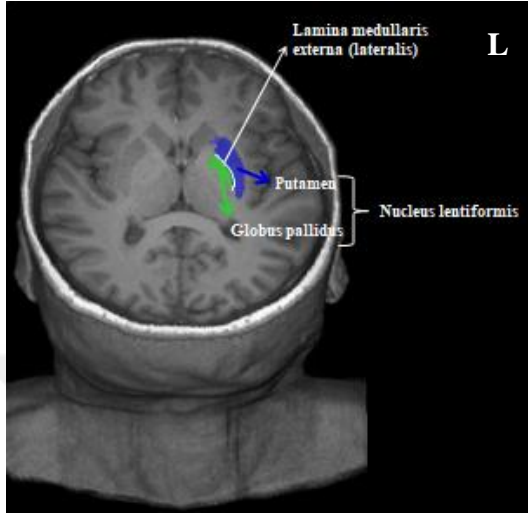
Bazal ganglionlar, cerebral cortex aracılığıyla kompleks motor hareketlerin ve planlı kaba hareketlerin düzenlenmesini sağlar (33, 34). Bazal ganglionların hastalıklarında postür, kas tonusu ve hareket anormallikleri görülür. Ayrıca rutin olarak yapılan işlerin spontan olarak yapılması, mental ve ruhsal durumların düzenlenmesi gibi görevleri de vardır (12, 35).

### 2.1.1. Nucleus Lentiformis

GP ve putamen'den oluşur. Transvers kesitlerde medialde GP bulunur. Aralarında bulunan lamina medullaris externa (lateralis) denilen miyelinli aksonlar aracılığıyla GP ve putamen birbirlerinden ayrılır (Şekil 2.3.) (12, 36). GP



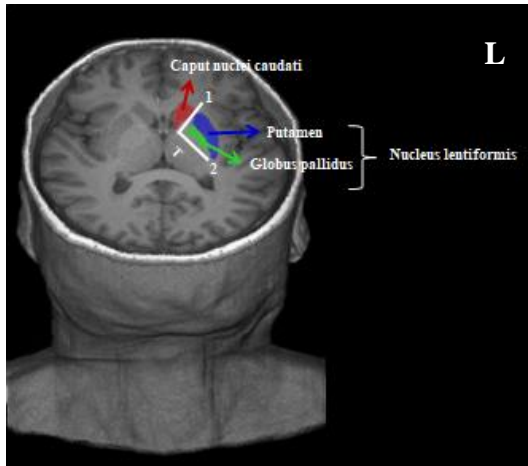
kesitlerde putamen'e göre daha açık renk görülür. Putamen ve GP birlikte nucleus lentiformis olarak isimlendirilse de bağlantıları birbirinden oldukça farklıdır (12, 33).



Şekil 2.3. Üç boyutlu görüntüye yerleştirilmiş nucleus lentiformis, transvers kesit

### 2.1.2. Globus Pallidus (GP, Pallidum)

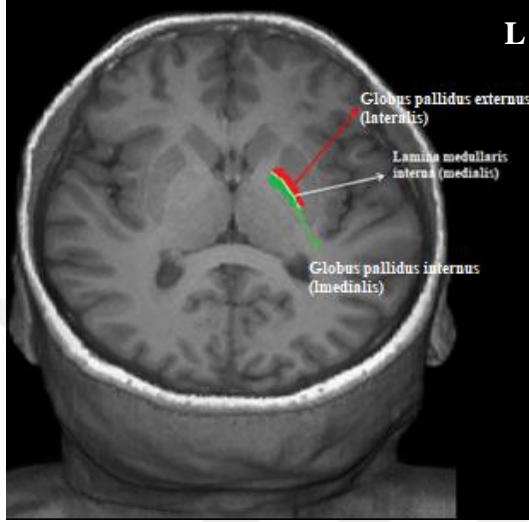
Capsula interna'nın lateralinde bulunur. GP'a paleostriatum da denmektedir (33). NC'tan capsula interna'nın crus anterior'u ile ayrılırken thalamus'tan capsula interna'nın crus posterior'u ile ayrılır (Şekil 2.4.) (12, 33).



Şekil 2.4. Capsula interna ile nucleus lentiformis ilişkisi, transvers kesit

T:Thalamus 1: Capsula interna crus anterior 2: Capsula interna crus posterior

Globus pallidus internus (medialis) (GPi) ve globus pallidus externus (lateralis) (GPe) olmak üzere iki segmentten oluşur (9). GPi ve GPe arasında lamina medullaris interna (medialis) denen miyelinli aksonlar bulunur (Şekil 2.5.) (37, 38).



Şekil 2.5. Globus pallidus'un iki segmenti ve segmentler arasında bulunan lamina medullaris interna (medialis), transvers kesit

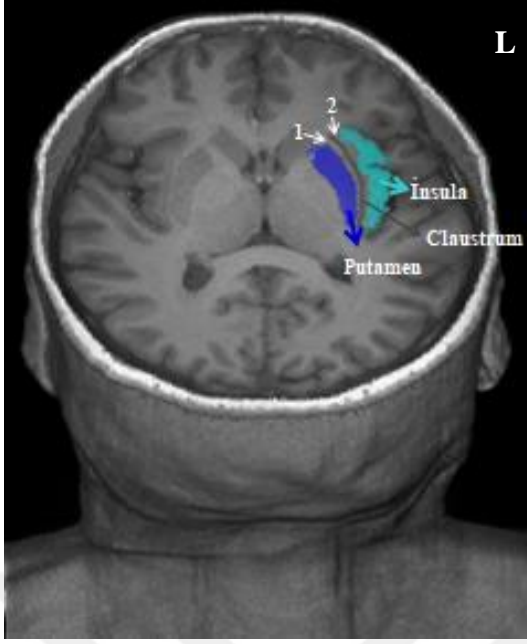
GPi ve substantia nigra pars reticularis (SNr)'de büyük multipolar GABAerjik nöronlar bulunur. Bağlantıları benzer olduğu için homolog oldukları düşünülmektedir (12, 39). GPi ve SNr'i, bazal ganglionlar ile nevraksın değişik seviyeleri (özellikle thalamus ve colliculus superior) ile bağlantı kurmayı sağlayan ana "çıkıtı" (output) yapısını oluşturur (12, 40, 41).

GP lezyonunda atetozis denen el, yüz, boyun ve ekstremitelerde sürekli kıvrılma hareketleri meydana gelir (42).

### 2.1.3. Putamen

GP'a göre daha koyu renklidir. Lateralinde ince bir beyaz cevher tabakası olan capsula externa bulunur (12, 33, 43). Capsula externa'yı medialeden laterale doğru sırasıyla claustrum, capsula extrema ve lobus insularis (insula) takip eder (Şekil 2.6.) (43). Lezyonunda el, yüz ve vücutta korea denen seyirme hareketleri görülür (42).

NC ve putamen birlikte neostriatum (striatum)'u oluşturur (10-12).



Şekil 2.6. Putamen'in lateralinde bulunan anatomik yapılar, transvers kesit

1: Capsula externa

2: Capsula extrema

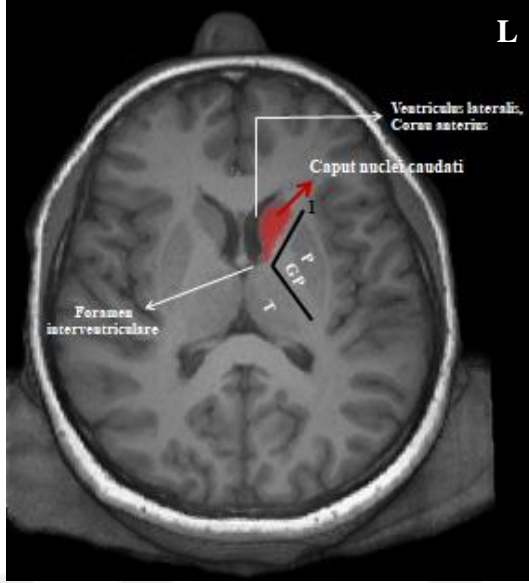
#### 2.1.4. Nucleus Caudatus

Virgüle, larvaya ya da C harfine benzetilir. Büyük bir caput'u vardır. Caput'u arkaya doğru giderek incelen corpus, corpus'u da aşağıya doğru kavis yapan cauda takip eder (12, 33, 36, 44). NC, capsula interna'nın medialinde bulunur. Nucleus lentiformis'ten büyük ölçüde capsula interna'nın crus anterior'u aracılığı ile ayrılır (Şekil 2.4.) (45). **Caput** kısmı ventriculus lateralis'in cornu anterior'unun tabanı ile lateral duvarı ile komşuluk yapar. Foramen interventriculare'nin önündedir. Ön kısmı putamen ile devam ederken, arka kısmı capsula interna'nın crus anterior'u ile putamen'den ayrılır (Şekil 2.7.) (12, 33).

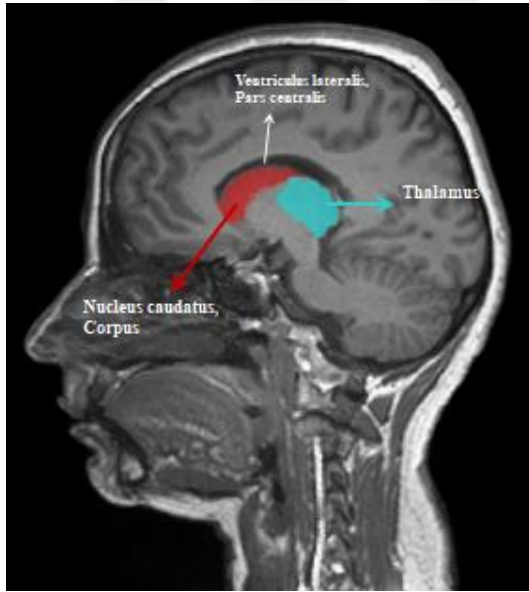
**Corpus** kısmı ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanında bulunur. Thalamus'un üst dış kısmına yaslanarak ilerler (Şekil 2.8.) (12).

**Cauda** kısmı ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun çatısındadır. Ventriculus lateralis'in eğimini takip eder (12).

Thalamus ile NC arasında sulcus terminalis bulunur (12, 33). Caput ve corpus'u cauda'ya göre daha büyük olduğu için sulcus terminalis özellikle anterior ve superior'da belirgindir (12). Sulcus terminalis'te stria terminalis ve v.thalamostriata bulunur (12, 33).



Şekil 2.7. Caput nuclei caudati, transvers kesit  
I: Capsula interna crus anterior T: Thalamus P: Putamen GP: Globus pallidus



Şekil 2.8. Nucleus caudatus'un corpus'u, sagittal kesit

### 2.1.5. Neostriatum (Striatum)

Bağlantıları benzer olan NC ve putamen tarafından oluşturulur. Diğer yapılardan afferent lifler aldığından dolayı neostriatum bazal ganglionların asıl “girdi” (input) yapısı olarak kabul edilir. Neostriatum'un efferent bağlantıları ise GPi, GPe ve SNr'dir (9, 34, 35, 46).

### **2.1.6. Nucleus Subthalamicus**

NST, diencephalon'da bulunan subthalamus içerisinde yer alır. Thalamus'un altında subthalamus içerisinde bulunan bikonveks, lens şeklindeki nukleustur (12). Capsula interna'nın medialinde bulunur (33). Lezyonunda ekstremitelerde proksimalinde ve distalinde hemiballismus denen ani sallanma hareketi meydana gelir (42).

### **2.1.7. Substantia Nigra**

Mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında bulunur (12, 33). Melanin pigmenti içerdiği için daha koyudur (33). SNc, SNr ve daha küçük olan SN pars lateralis kısımlarından oluşur (12).

SNc ve SN pars lateralis dopaminerjik nöronlar içerir ve bu nöronlar ağırlıklı olarak neostriatum'a gider, az miktarda lif ise GP ve NST 'a gider (12).

GPi ve SNr'i, bazal ganglionlar ile nevraksın değişik seviyeleri (özellikle thalamus ve colliculus superior) ile bağlantı kurmayı sağlayan ana "çıkış" (output) yapısını oluşturur (12, 40, 41).

SN lezyonunda PH meydana gelir. PH'nda, SNc'daki nöronların dejenere olmasına bağlı olarak nigrostriatal yol dejenere olur. SN ve neostriatum'daki dopamin seviyesi dramatik olarak azalır (47, 48).

### **2.1.8. Nucleus Tegmentalis Pedunculopontinus**

Pontomesencephalic tegmentum'un dorsolateral'inde bulunur. Daha çok insan dışı primatlar ve rodentlerle yapılan çalışmalar bulunmaktadır(12).

### **2.1.9. Striatum Ventrale**

NC ve putamen'in ventral kısımları ile striatum'un rostral kısmının inferomedial'inde bulunan, pars basalis telencephali'ye ait yapılar olan nucleus accumbens, substantia innominata ve tuberculum olfactorium birlikte striatum ventrale'yi oluşturur (12, 33).

### **2.1.10. Bazal Ganglionlar'ın Bağlantıları**

Neostriatum bazal ganglionların asıl “girdi” (input) yapısı olarak kabul edilir. (9, 34, 35, 46). GPi ve SNr'i, bazal ganglionlar ile nevraksın değişik seviyeleri (özellikle thalamus ve colliculus superior) ile bağlantı kurmayı sağlayan ana “çıkı” (output) yapısını oluşturur (12, 40, 41).

Neostriatum'un afferent ve efferent liflerinin topografik organizasyonu vardır. Bundan dolayı neostriatum'da bulunan her bölgenin farklı fonksiyonu vardır. Topografik organizasyona bağlı olarak putamen motor hareketlerin kontrolüyle ilgilidir. NC mental durum, emosyonel durum ve göz hareketleri, striatum ventrale ise limbik sistem ile ilgilidir (33).

Neostriatum'a gelen afferent lifler cortex cerebri, nuclei intralaminare thalami, SNc, corpus amygdaloideum, locus caeruleus ve mesencephalon'da bulunan nucleus raphealis posterior'dan gelir. Neostriatum'a gelen lifler daha çok glutamaterjik ve dopaminerjik liflerdir. Bunun dışında kolinerjik, noradrenerjik ve histaminerjik lifler de gelir (12, 33, 39).

Cortex cerebri'den neostriatum'a gelen liflere kortikostriatal lifler, thalamus'tan neostriatum'a gelen liflere thalamostriatal lifler, SNc'dan neostriatum'a gelen liflere ise nigrostriatal lifler denir (49-54).

Neostriatum'un efferent bağlantıları ise GPi, GPe ve SNr'idir (12).

GPi ve SNr'ten başlayan lifler thalamus'ta bulunan çekirdeklere (nuclei ventrales laterale, nucleus ventralis anterior, nucleus mediodorsalis, nucleus centromedianus) gider. SNr'i ayrıca colliculus superior'a efferent lif gönderir. Thalamus'tan çıkan uyarılar da cerebral cortex'te bulunan motor, premotor, yardımcı motor, prefrontal bölgelere gider (33).

### **2.1.11. Bazal Ganglionlar'ın Spontan Aktivitesi**

GPi ve SNr'deki nöronlara neostriatum'dan uyarı gelmediğinde yani spontan aktivite durumunda; thalamus GPi ve SNr'deki GABAerjik nöronlar tarafından sürekli inhibisyon altındadır. Thalamus inhibe olduğu için cerebral cortex'e eksitator impuls gidişi olmaz (33).

NST'daki nöronlar ise GPe'daki inhibitör nöronların spontan aktivitesi nedeniyle sürekli bir inhibisyon altındadır. NST inhibe olduğu için GPi ve SNr'ini uyaramaz (33).

Cerebral cortex ile bazal ganglionlar arasında direkt ve indirekt olmak üzere iki bağlantı vardır. Bu bağlantılar bir denge içerisindedir. Direkt yol cortex cerebri'nin aktivitesini artırır. İndirekt yol cortex cerebri'nin aktivitesini azaltır (33, 55).

### **2.1.12. Direkt Bağlantı**

Cerebral cortex'ten çıkan glutamaterjik nöronlar neostriatum'u uyarır. Neostriatum'dan çıkan efferent lifler GABAerjiktir. GABA nöropeptid düzenleyici olarak dinorfin ve substans P ile birlikte bulunur. Direkt bağlantı ile ilgili olarak neostriatum'daki hücre gövdeleri D1 reseptörlerini içerir (12).

Neostriatum uyarılınca GPi ve SNr'ine efferent lifler gönderir. Neostriatum'daki GABAerjik nöronlar GPi ve SNr'i inhibe eder. Spontan aktivitede thalamus'u inhibe eden GPi ve SNr'indeki nöronlar neostriatum tarafından inhibe edildiği için thalamus üzerindeki inhibisyon kalkar yani bir disinhibisyon meydana gelir. Thalamus aktive olarak cortex cerebri'ye glutamaterjik eksitator lifler gönderir. Direkt yol bu sayede cortex cerebri'nin aktivitesini artırır (12, 33).

### **2.1.13. İndirekt Bağlantı**

Cerebral cortex'ten çıkan uyarılar glutamaterjik nöronlar olduğu için neostriatum'u uyarır. Neostriatum'daki GABAerjik nöronlardaki GABA nöropeptid düzenleyici olarak enkefalin ile birlikte bulunur. İndirekt bağlantı ile ilgili olarak neostriatum'daki hücre gövdeleri D2 reseptörlerini içerir (12).

Neostriatum uyarılınca GPe'daki nöronları inhibe eder. Spontan aktivitede NST'u inhibe eden GPe'daki GABAerjik inhibitör nöronlar neostriatum tarafından inhibe edildiği için NST üzerindeki inhibisyon kalkar yani bir disinhibisyon meydana gelir. NST'daki glutamaterjik nöronlar aktive olarak GPi ve SNr'deki GABAerjik nöronları uyarır. Buradan çıkan uyarılar thalamus'u

inhibe eder. Thalamus inhibe olduğu için cortex cerebri'yi uyaramaz. İndirekt yol bu sayede cortex cerebri'nin aktivitesini azaltır (12, 33).

## 2.2. Parkinson Hastalığı

Parkinsonizm; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, donma (motor blok) ve fleksiyon postürü gibi bulguların farklı kombinasyonlarda bulunmasıyla ortaya çıkan bir sendromdur (13). Parkinsonizm idiyopatik (primer), sekonder, parkinsonizm artı bozukluklar (patolojik olarak multisistem dejenerasyonu) ve heredodejeneratif bozukluklar şeklinde sınıflandırılır (56). En sık görülen biçimi ise Parkinson hastalığı olarak bilinen idiyopatik (primer) tiptir (13).

Parkinson hastalığı, “shaking palsy-titretek felç” adı ile 19. yüzyılın başlarında ilk olarak James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (1, 57). Nörodejeneratif hastalıklar içinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan PH esansiyel tremordan sonra en yaygın hareket bozukluğudur (4).

PH'nin insidansı ve prevalansı ile ilgili yapılan araştırmalar ve çalışmalar çok farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Çalışmaların farklı sonuçlarının nedenlerinden bazıları; vakaların tanısının tanı kriterleri ile konulması, popülasyonların farklı demografik özellikleri ve yapılan çalışmaların yöntemsel olarak standartize edilememesidir (58, 59). Tüm bu farklı sonuçlara rağmen PH insidansı yaşla birlikte artar. PH 40 yaşından önce nadir görülürken, 55 yaşından sonra görülme sıklığı artmaya başlar. Pik yaptığı yaş 60, ortalama tanı koyma yaşı ise 70.5'tur (3). PH'nin prevalansı, etiolojisinde çevresel ve genetik nedenler olduğundan dolayı kültürler arasında farklılık gösterir. Tüm popülasyonda prevalansı %0.3'dür, 60 yaş üstü insanlarda ise bu değer % 1 olduğu görülür. PH'nin standartize edilmiş insidansı yılda 100.000 kişide 8-18 kişidir PH'nin prevalansı ve insidansı erkeklerde daha sık olarak görülür. Cinsiyetler arası farklılıkları araştıran bir çalışmada 1990 ile 2016 yılları arasında taranan bir çalışmada PH olan kadın oranı % 41, erkek oranı ise % 59 bulunmuştur (5).

Türkiye'de PH'nin prevalansını gösteren veriler sınırlı ve değişken olmakla birlikte yapılan çalışmalarda prevalans 111-150/100.000 arasındadır (6, 7)



Başkale’de PH’nın yaygınlığı 72/100.000 bulunmuştur. PH’nın tahmini yaş standardize prevalansı 202/100.000 ve bu oran 45 yaş üstü bireylerde yaygın insektisit, pestisit kullanımı gibi etkenlerin varlığı nedeniyle 413/100.000 olduğu bildirilmiştir. Çevresel etkenlerin varlığı daha yüksek bir prevalansta PH görülmesini açıklamaktadır (8).

PH etyopatogenezine ilişkin yapılan çalışmalar mekanizmaları açık olarak ortaya koyamamaktadır fakat bu çalışmalar patogenez için tek bir etkenin yerine çoklu mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Genetik faktörler, çevresel faktörler, mitokondrial bozukluklar, apoptoz, glutamat eksitotoksitesi, nörotrofik faktör yetmezliği bu mekanizmanın etkenlerinden bazılarıdır (60-63). Yapılan çalışmalar incelendiğinde Parkinson hastalarının yaklaşık %20-30’unda aile öyküsü bulunduğundan genetik faktörlerin de etyopatogenezde rol sahibi olduğu düşünülmüştür (64, 65).

PH patofizyolojisi dopaminerjik sistemdeki bozukluklardan kaynaklanır (66). PH’da motor semptomlar substantia nigra’nın pars compacta’sındaki dopaminerjik nöronların kaybı sonucu olur (5, 14, 15). SNc’dan başlayan dopaminerjik lifler NC ile putamen’e yani neostriatum’a nigrostriatal yol adı altında gider. Neostriatum’dan çıkan uyarılar direkt ve indirekt yollar aracılığıyla hareketi kontrol eder (16). PH’da hareketi düzenleyen bu dengenin bozulmasına bağlı olarak tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite görülür (17).

PH motor, nonmotor ve nöropsikiyatrik semptomlar olmak üzere çok farklı şekillerde prezentasyon gösterebilir (67-69). PH’nın tanı koyulmadan önce uzun bir prodrom dönemi vardır (70). Motor olmayan belirtilerin görüldüğü bu döneme premotor faz, prodromal dönem veya prelinik dönem denir (70-72).

Motor olmayan belirtiler; ağrı, koku algısında bozulma, konstipasyon, otonomik disfonksiyon, REM uyku davranış bozuluklukları, anksiyete ve duygu durum bozukluklarıdır (70, 73).

PH’nın premotor fazının ilerlemesi ile motor dönem başlar (74). Dopaminerjik nigrostriatal yolda bulunan hücrelerin %50’sinde kayıp olduğunda PH’da bulunan motor semptomlar ortaya çıkar (18). Motor semptomlar hastalarda çeşitli şekilde ve şiddette ortaya çıkabilir (22).

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterlerine göre PH tanısında bradikinezinin görülmesi şarttır. Bradikineziye PH'nın diğer kardinal belirtileri olan musküler rijidite, 4-6 Hz frekansında dinlenme (istirahat) tremoru ve postural instabiliteden (öncelikli olarak görsel, vestibüler, serebellar ve proprioseptif işlev bozukluğuna bağlı olmayan) herhangi birinin eşlik etmesi gerekmektedir (75).

### 2.2.1. Kardinal Bulgular

**Bradikinezi:** Motor hareketlerde yavaşlama olarak tanımlanır (76). Dopamin eksikliği ve substantia nigra'daki hücre kaybı ile orantılı olarak semptomun şiddeti değişir (77). Hareketi başlatma zamanı uzar (78). Önce ince motor hareketlerde zorluklar başlar, hareketlerin sıklığı ve şiddeti zamanla azalır (79). Buna düğme iliklemede güçlük, aletlerin kullanılmasında görülen zorluklar örnek verilebilir. Ayrıca göz kırpma, yutkunma, mimik oluşumu ve yürürken kol sallama gibi spontan hareketlerde kayıp görülür (22).

**Tremor:** Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterlerine göre PH'nda 4-6 Hz frekansında dinlenme (istirahat) tremoru görülür (75). Tremor sıklıkla üst ekstremitelerde unilateral başlar, daha sonra bilateral olabilir. Eldeki tremor "hap yuvarlama" hareketi yani pronasyon ve supinasyon hareketi şeklinde bir elden diğerine geçer (22). Tremor mental yoğunluk ve stres durumunda artarken, uyku esnasında kaybolur (80-82).

**Rijidite:** Pasif hareketler sırasında fleksör ve ekstansör kas tonusunun artması sonucu oluşur. İstirahat tremoru ve rijiditenin birlikte görülmesine bağlı eklemde görülen dirence dişli çark belirtisi denir (83). Rijiditeye bağlı postür bozuklukları ve eklem deformiteleri gelişebilir (84).

**Postural İnstabilite:** PH'nın geç döneminde dopaminerjik yanıtın kaybolmasına bağlı postüral reflekslerin yok olmasıdır, dopaminerjik reseptör yanıtının azalması sonucu oluşur (85). Parkinson hastaları postural instabiliteye bağlı denge problemleri yaşar (86). Buna bağlı olarak yürürken, oturup kalkarken düşüp ekstremitelerini kırabilirler (87). Hastalar zamanla tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir (88). Klinikte postural instabilite derecesini belirlemek için çekme testi kullanılır (89).

### **2.2.2. Diğer motor bulgular**

Yürüme bozukluğu, hastalığın ilerlemesine göre değişiklik gösterir. Başlarda var olan kısa adımlar ve kısa kol hareketlerinin yerini ayağı sürüyerek veya hipokinetik yürüme şekli alır. Yürüme sırasında donmalar görülür. Hasta yürümeyi başlatamaz veya yürümeyi devam ettiremez (90). Kişinin günlük yaşamı, iş hayatı, araç kullanması etkilenir (91).

Bazı hastalarda primitif refleksler tekrar görülmeye başlar (92, 93).

Parkinson hastalarında hipofoni, disfoni, hipokinetik artikülasyon, disprozodi, monoton, duraksayan ve akıcı olmayan bir konuşma görülebilir (94).

Bulbar disfonksiyona bağlı dizartri, hipofoni, disfaji, siyalore görülür. Bu semptomlar orofasiyal-laringeal bradikinezi ve rijidite ile ilişkilidir (22).

Bradikineziye bağlı olarak göz kırpmada azalma, göz yüzeyinin irritasyonu, vizüel halüsinasyon, blefarospazm, azalmış konverjans gibi çeşitli nörooftalmolojik bozukluklara sebep olabilir (22).

Parkinson hastalarının göğüs kaslarındaki ve solunum kaslarındaki rijidite oluşumuna bağlı toraksın hacmindeki kısıtlanmalar sonucu solunum bozuklukları oluşur. Solunum zorluğuna bağlı hastaların enfeksiyona yatkınlığı artar, bu durum mortalite ve morbiditeyi artırır (95).

### **2.2.3. Motor olmayan semptomlar**

Uykuya dalmama, uykuyu sürdürmememe, uyku sırasında periyodik bacak hareketleri, noktürnal psikoz, huzursuz bacak sendromu, noktüri ya da noktürnal motor semptomlar gibi uyku bozuklukları olabilir (96).

Depresyon, anksiyete, apati, psikoz, halüsinasyon, panik atak gibi nöropsikiyatrik belirtiler görülebilir. Depresyonun PH'da %2,7'den %70'e çok farklı oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Depresyonu olan Parkinson hastalarında disfori, sinirlilik, üzüntü, geleceğe dair kötümserlik ve intihar düşüncesi daha sık görülür. Bununla birlikte suçluluk, kendini suçlama, başarısızlık duyguları ve intihar az görülür (96).

PH'da anksiyete yaygın olarak görülür. Hastalığın her evresinde görülebilir. Motor semptomlar oluşmadan ya da motor semptomların tedavisi için kullanılan

ilaçlardan sonra gelişebilir (97). PH'larında gelişen apati diğer nöropsikiyatrik belirtilerin içeriğinden farklı olarak kendi başına bir semptomdur ve dopaminerjik ilaçlara az yanıt verir (67).

Halüsinasyon gibi psikotik belirtiler bakımevine yerleştirme ihtiyacı ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (98). Halüsinasyon hastaların %40 kadarında bulunur, benigndir. Sanrılar, paranoid düşünce ve deliryum gibi daha kötü semptomlar hastalık ilerledikçe daha sık görülür (67).

Parkinson hastalarının %30'unda demans görülür (99). Lewy cisimciklerinin kortikal ve subkortikal nöronları etkilemesine bağlı demans oluşur (100).

Parkinson hastalarında üriner bozukluklar, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon ve cinsel işlev bozuklukları gibi otonom işlev bozuklukları görülebilir (67, 101).

Olfaktör işlev bozukluğu, ağrı, parestezi gibi duyuşsal semptomlar da görülür. Olfaktör işlev bozukluğu, hastalarda motor bozukluklardan önce %90 sıklıkla görülür ve motor semptomların potansiyel prelinik belirticidir (67). Ağrı, Parkinson hastalarında çok yaygın görülmektedir. Çeşitli şekillerde olabilir. Diğer semptomların sonucu meydana gelebileceği gibi kendi başına bir semptom olarak da kabul edilmelidir (101).

PH gelişen teknolojiye, görüntüleme yöntemlerine ve laboratuvar testlerine rağmen tanısı halen klinik olarak koyulan bir hastalıktır (22).

Parkinson hastalığı kesin tanısı otopsi ile histopatolojik olarak Lewy cisimlerinin gösterilmesi ile konulan klinik bir tanıdır (102). PH tanısı için özel bir test ya da yöntem olmadığı için İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank's clinical criteria) tarafından PH için tanı kriterleri geliştirilmiştir (Çizelge 2.1.) (22, 75, 102).

### 1. Basamak: Parkinsoniyen sendrom tanısı

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az biri
  - I. Kas rijiditesi
  - II. 4-6 Hertz istirahat tremoru
  - III. Postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğu olmadan)

### 2. Basamak: Diğer parkinsoniyen sendrom nedenlerinin dışlanması

- Parkinsoniyen özellikleri basamaklı ilerleyen tekrarlayıcı inme öyküsü
- Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okülojirik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi
- Birden fazla etkilenen akraba
- Devamlı remisyon
- 3 yıl sonra tamamen tek taraflı özellikler
- Supranükleer bakış felci
- Serebellar bulgular
- Erken belirgin otonomik tutulum
- Hafıza, dil, praksi bozuklukları ile erken şiddetli demans
- Babinski işareti
- Beyin tomografisinde serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- Levodopaya yüksek dozlarda negatif yanıt (Malabsorbsiyom durumları hariç)
- MPTP maruziyeti

### 3. Basamak: PH'nı destekleyici pozitif kriterler (En az üçü olmalı)

- Tek taraflı başlangıç
- İstirahat tremoru
- İlerleyici hastalık
- Daha çok başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri
- Levodopa mükemmel yanıt (%70-100)
- Levodopa ile indüklenen şiddetli kore
- 5 yıl veya daha uzun süre levodopa yanıtı
- 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

**Çizelge 2.1.** Muhtemel Parkinson hastalığı tanısı için İngiliz Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Derneği Klinik Tanı Kriterleri (75).

### **2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

İlk nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrografi çalışmaları Felix Bloch ve Edward Purcell tarafından yapılmıştır ve bu buluşları ile 1952'de Fizikte Nobel Ödülü'nü almışlardır. Nükleer manyetik rezonans (NMR) atom çekirdeğinin manyetik momentinin rezonansını ifade eden ve çekirdeğin elektromanyetik ışınmayı soğurup, geri yaydığı fiziksel bir fenomen olarak bulunmuştur. 1970'lerde NMR sinyalinden görüntü elde edilmiştir ve kimyacı Paul Christian Lauterbur ve fizikçi Sir Peter Mansfield manyetik rezonans görüntülemeyle ilgili bu keşifleri için 2003 yılında Tıpta Nobel Ödülü'nü almışlardır(103). Ancak ilk MRG cihazını yapan Dr. Raymond Vahan Damadian'ın da bu ödülü hakettiği düşünülmektedir (103, 104). NMR'de bulunan nükleer kelimesi çekirdeği ifade etse de birçok kişi tarafından radyoaktivite ile ilgili olduğu düşüncesinden dolayı ismi MRG olarak değiştirilmiştir (103).

MRG'nin çalışma prensibi hücre sıvısının ve lipitlerin içindeki hidrojen atomlarını kuvvetli bir manyetik alan içerisinde rezonansa uğratacak bir radyofrekans dalgası ile uyarıp bu titreşimden elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesidir (105). MRG'de temel olarak T1 ve T2 ağırlıklı iki ana sekans kullanılır. T1 ağırlıklı sekanslar çok iyi yumuşak doku kontrastı ve uzaysal rezolüsyon sağlayarak anatomik değerlendirme için olanak sağlar. T2 ağırlıklı sekanslarda ise patolojik sinyal intensite değişiklikleri ayırt edilir (106). MRG hastalıkların tanısında ve değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (107). Özellikle santral sinir sisteminin incelenmesinde MRG çok değerli radyolojik bir tekniktir (108).

### **2.4. Beyin Hacim Ölçüm Yöntemleri**

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi iyonize radyasyon riski olmaması ve anatomik yapıyı iyi göstermesi nedeniyle santral sinir sistemi görüntülemesinde sık kullanılır (24).

Manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak beyin içerisinde bulunan yapıların hacmini ölçmek için çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler manuel, yarı otomatik veya otomatik yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır (109).

Manuel yöntemler kullanılırken nöroanatomik yapı iyi bilinmelidir. Bu nedenle ölçümler konunun uzmanı tarafından yapılmalıdır. Ölçülecek alanın sınırlarını çizme ve nokta sayma şeklinde yapılabilir. Hacmin matematiksel hesaplanması ve yöntemin uygulanması basittir. Ancak çok zaman alır ve sonuçlar uygulayana bağlıdır. Bu nedenle kesinliği konusunda istatistikçiler arasında sürekli bir tartışma konusudur. Güvenilirliğinin doğrulanması için iki veya daha fazla gözlemci arasında kör bir karşılaştırma yapılması gerekir (109).

Yarı otomatik yöntemlerde bazı anatomik yer işaretlerinin elle işaretlenmesini gerekir; bunu ilgilenilen bölgenin otomatik bölümlendirilmesi izler (109).

Otomatik yöntemler tamamen ölçüm yapandan bağımsızdır ve beyin boyutu ve şekil parametrelerini çıkarmak için geometrik şablon eşleme yöntemlerini kullanır (109).

Yarı otomatik ve otomatik tekniklerin dezavantajı anatomik yapının özgüllüğünün eksikliğidir. Manuel teknikler anatomi hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olan uzmanlar tarafından yapıldığında daha doğru sonuçlar verir ancak artan iş gücü yoğunluğu ve zaman verimliliğinin azalması gibi nedenlerden dolayı pratik açıdan dezavantajlıdır(109).

Çalışmamızda iki farklı otomatik yöntem (IBASPM yazılımı ve MRICloud servisi) ile bazal ganglionların hacimleri Parkinson hastaları ve kontrol grubunda ölçülmüş ve ölçüm sonuçları birbiriyle karşılaştırıldıktan sonra referans yöntem olan VolBrain servisi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Birimi tarafından yapılan Power Analizi'ne (24.10.2017) göre 12 Parkinson hastası, 12 primer santral sinir sistemi patolojisi olmayan birey olmak üzere toplam birey sayısı toplam 24 belirlendi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Başvuru Formu'na Power Analizi sonucu eklendikten sonra çalışmanın güvenilirliğinin ve yayınlanabilme potansiyelini arttırmak amacıyla birey sayısı 45 Parkinson hastası, 45 sağlıklı birey olmak üzere birey sayısı toplam 90 olarak hedeflendiği belirtildi.

Parkinson hastalığı tanısı klinisyenler tarafından koyulduğu için hastaların tanıları Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi tarafından onaylandı.

Kasım 2015 ve Ekim 2017 tarihleri arasındaki üç boyutlu (3D), T1 ağırlıklı MPRAGE sekansında, 1 mm kesit kalınlığında çekilen manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 40-88 yaş aralığındaki 43 (13 kadın, 30 erkek) Parkinson hastası ve unutkanlık, baş ağrısı, migren, baş dönmesi, vertigo, geçici iskemik atak, denge kaybı, epilepsi gibi nedenlerle hastaneye başvuran; çekilen manyetik rezonans görüntülerinde primer santral sinir sistemi patolojisi olmayan 49-78 yaş aralığındaki 45 (29 kadın, 16 erkek) sağlıklı birey dahil edildi. Bu çekim özelliklerini karşılayan ancak beyin operasyonu olan, manyetik rezonans görüntüsünde ensefalomalazik sekel sahaları ve kolloidal kist içeren 4 Parkinson hastası sonuçları etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin kullanımı ile ilgili olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden (23.10.2017-Kayıt No: 53427), Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (01.11.2017-Karar No: 646) ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan (06.11.2017-Sayı: 38016415-100E.140702) veri kullanım izni alındı.

#### **3.2. MRG Özellikleri ve Verilerin Elde Edilmesi**

Anatomik yapıyı daha iyi göstermek için 3 Tesla gücündeki yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Spectra, Siemens



Healthcare, Erlangen, Germany) ile çekilen 3 boyutlu (3D), 1 mm kesit kalınlığındaki, T1 ağırlıklı sagittal görüntüler çalışmaya dahil edildi. Manyetik rezonans görüntülerinin parametreleri şu şekilde: T1-MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) sekansında, TR ( Repetition Time )/TE (Echo Time) 1900/2.41 ms, flip angle 9 derece, FOV=250 mm, Matrix:256x186, Acquisition time: 3 dakika 21 saniye, aksiyel kesit sayısı: 176.

Verilerin eldesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinde bulunan bireylerin DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine - Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim) formatındaki manyetik rezonans görüntüleri hastanede kullanılan SECTRA IDS7 uygulaması ile bilgisayara (DICOM klasörü, DICOMDIR dosyası, manyetik görüntüleri gösterecek uygulama, görüntülere ait parametreler) indirildi.

Ad	Tür	Boyut
ComponentUpdate	Dosya klasörü	
DICOM	Dosya klasörü	
REPORTS	Dosya klasörü	
SECTRA	Dosya klasörü	
Viewer	Dosya klasörü	
autorun	Kur Bilgileri	1 KB
CDViewer	WinRAR ZIP arşivi	9.142 KB
DICOMDIR	Dosya	147 KB
language	Dosya	1 KB
libziparchive.dll	Uygulama uzantısı	125 KB
license_american	Zengin Metin Biçi...	8 KB
README	Metin Belgesi	2 KB
run_cdviewer	Uygulama	273 KB
translation_american	Outlook Ögesi	1 KB
viewer.chk	Recovered File Fra...	1 KB
viewer	XML Belgesi	980 KB

Şekil 3.1. SECTRA IDS7 uygulaması ile bilgisayara indirilen veriler

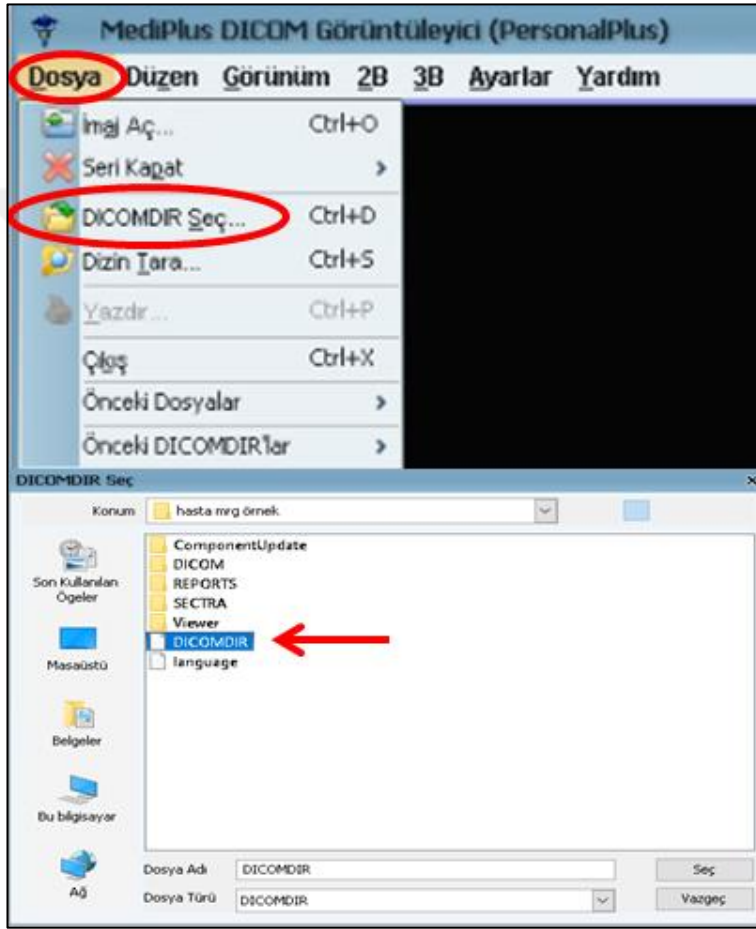
### 3.2.1. MediPlus DICOM Görüntüleyici

SECTRA IDS7 uygulaması ile bilgisayara indirilen DICOM formatındaki görüntüler “MediPlus DICOM Görüntüleyici” uygulaması ile dcm formatında dışarı çıkarıldı.

Bunun için;

1- Masaüstüne boş bir klasör açıldı ve bu klasöre çalışılan hastaya uygun bir isim verildi. MediPlus DICOM Görüntüleyici açıldıktan sonra (Şekil 3.2.).

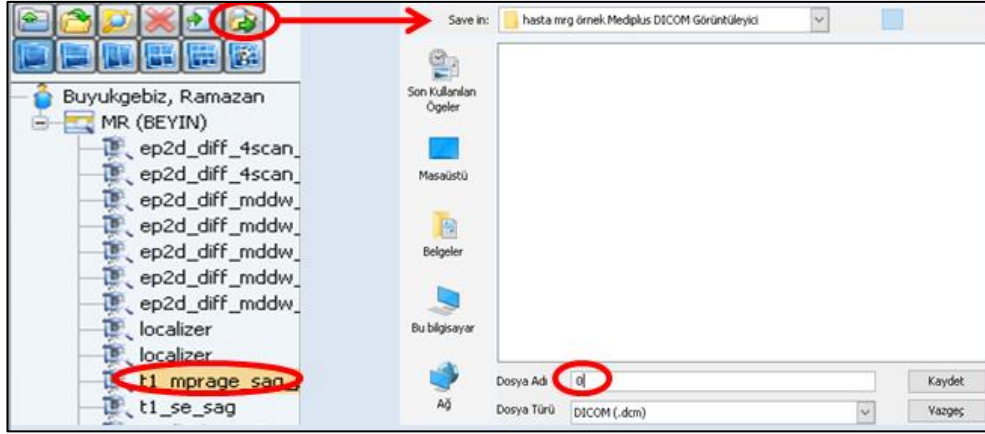
2-“Dosya” sekmesine tıklanıp ve “DICOMDIR Seç” seçildikten sonra, SECTRA IDS7 uygulaması ile bilgisayara indirilen DICOM formatındaki görüntülerin içerisinde bulunan DICOMDIR dosyası seçildi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. DICOM görüntüsün açılması

3-DICOMDIR seçilince hastanın T1 ağırlıklı MPRAGE sekansında çekilen görüntüleri işaretlenip, “Seriye Dışa Aktar” seçeneğine tıklandı (Şekil 3.3.).

4-Daha sonra kayıt için masaüstüne oluşturulan hastaya uygun isim verilen boş klasör seçilip ve “Dosya Adı” kısmı karışık olmasın diye “0” adlandırıldı (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. T1 ağırlıklı MPRAGE sekansında çekilen görüntülerin dcm formatında dışarı çıkarılması

5- MediPlus DICOM Görüntüleyici kapatılıp, masaüstüne oluşturulan klasör açıldığında aksiyel kesit sayısı kadar (176 tane) dcm dosyası elde edildi (Şekil 3.4.).

Ad	Değiştirme tarihi	Tür	Boyut
00.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
01.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
02.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
03.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
04.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
05.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
06.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
07.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
08.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
09.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
010.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
011.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
012.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
013.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
014.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
015.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
016.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
017.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
018.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
019.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
020.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
021.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
022.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
023.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
024.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
025.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB

Şekil 3.4. Aksiyel kesit sayısı kadar (176 tane) dcm dosyası

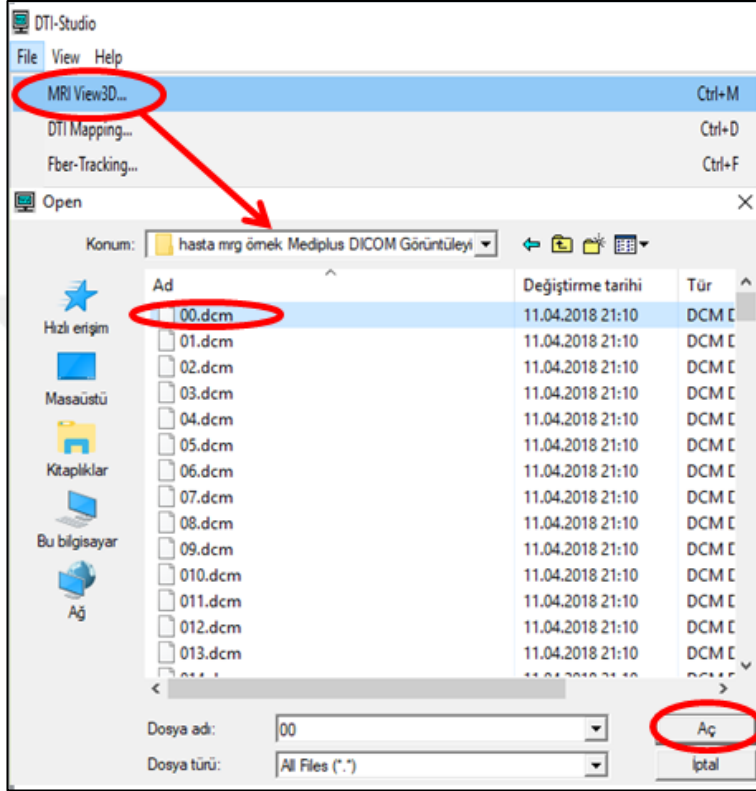
### 3.2.2. DTI-Studio Uygulaması

DTI-Studio uygulaması MediPlus DICOM Görüntüleyici ile dcm formatına çevrilen görüntüleri hdr ve img formatında dosyalara çevirir.

Bunun için;

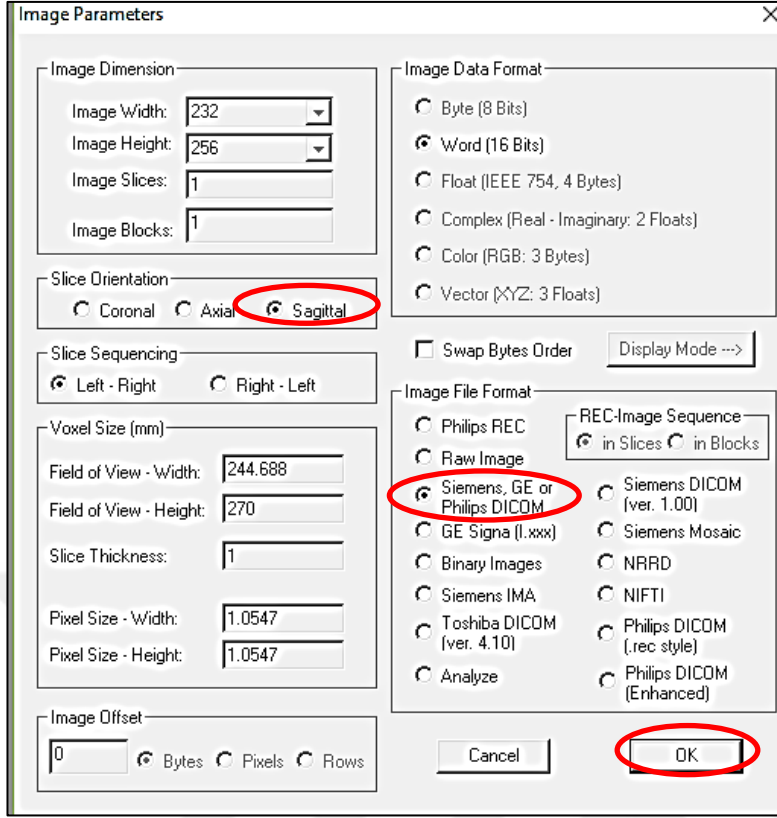
1-DTI-Studio açıldı ve “MRI View 3D” seçildi (Şekil 3.5.).

2-MediPlus DICOM Görüntüleyici uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını içeren klasör açıldıktan sonra içinde bulunan dcm dosyalarından herhangi biri seçilerek açıldı (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. DICOM görüntülerinin DTI-Studio uygulaması ile açılması

3- Bu işlemten sonra görüntü parametreleri çıkar. “Slice Orientation-Sagittal” seçilir. “Image File Format-Siemens, GE or Philips DICOM” seçildikten sonra “Ok” tıklandı (Şekil 3.6.).

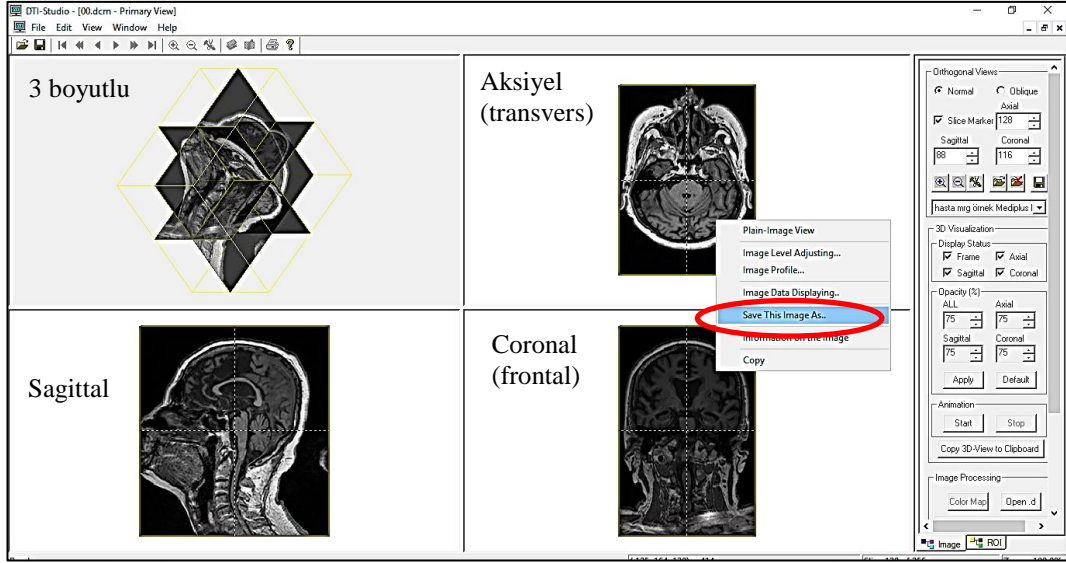


Şekil 3.6. Görüntü parametrelerinin seçilmesi

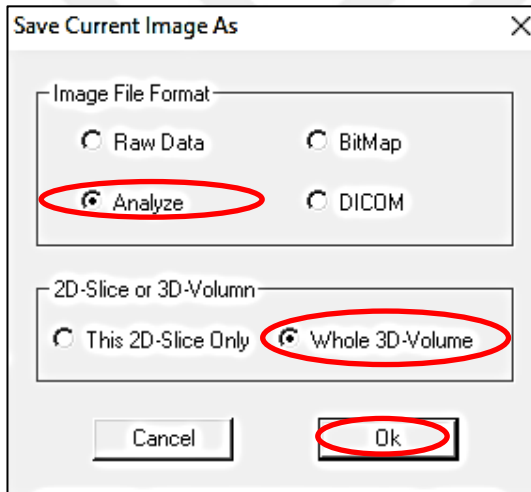
4- Karşımıza dört görüntü çıkar. Sol üstte üç boyutlu, sol altta sagittal, sağ üstte aksiyel (transvers), sağ altta ise coronal (frontal) kesitler bulunur. Sağ üstte bulunan aksiyel (transvers) görüntüye fare ile sağ tıklandıktan sonra “Save This Image As” seçildi (Şekil 3.7.).

5- “Save This Image As” tıklanınca “Save Current Image As” çıkar. “Image File Format-Analyze”, “2D Slice or 3D Volumn-Whole 3D Volume” seçilir, “Ok” seçildi (Şekil 3.8.).

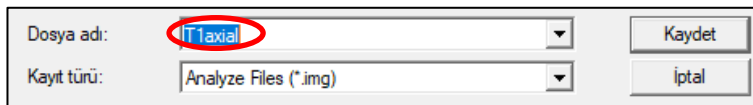
6- “Ok” seçildikten sonra MediPlus DICOM Görüntüleyici uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını içeren klasör seçildi. T1 ağırlıklı çekilen aksiyel görüntüler üzerinden kayıt yapılacağı için dosya adı kısmına “T1axial” yazıldı ve “Kaydet” tıklandı (Şekil 3.9.).



Şekil 3.7. DTI-Studio uygulaması ile görüntülerin üç boyutlu açılması



Şekil 3.8. Görüntülerin hacim hesabında kullanılabilmesi için gerekli özellikler



Şekil 3.9. Aksiyel görüntülerin kaydedilmesi

7- MediPlus DICOM Görüntüleyici uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını içeren klasörün içerisine hdr ve img formatında iki dosyanın oluştuğu görüldü (Şekil 3.10.).

Ad	Değiştirme tarihi	Tür	Boyut
T1axial	12.04.2018 23:22	IMG Dosyası	20.416 KB
T1axial.hdr	12.04.2018 23:22	HDR Dosyası	1 KB
0175.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
0174.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
0173.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB
0172.dcm	11.04.2018 21:10	DCM Dosyası	202 KB

Şekil 3.10. Hacim hesaplamasında gerekli olan hdr ve img formatındaki dosyalar

### 3.3. MRICloud Servisi ile Hacim Hesaplama İşlemi

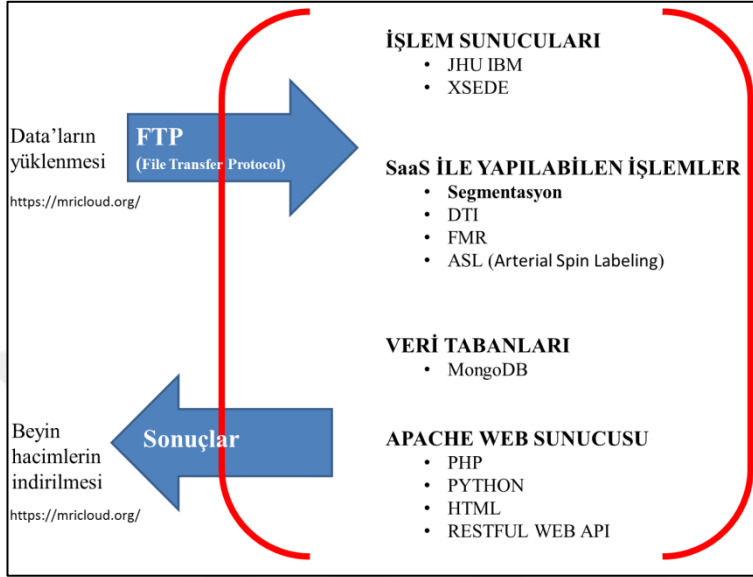
Johns Hopkins Üniversitesi laboratuvarlarında ilk olarak 2006 yılında iki programın birleşiminden oluşan (RoiEditor and DiffeoMap) MriStudio geliştirilmiştir. Aralık 2014'te ise bulut tabanlı MRICloud Servisi oluşturulmuştur. Bulut bilişiminin geliştirilmesi kullanıcılara büyük bir veri kümesi ile çok kısa bir sürede çalışma imkanı ve daha farklı hesaplamaların yapılabilmesini sağlamıştır (110, 111).

Bulut bilişimi (cloud) son zamanlarda gelecek vaat eden yeni nesil bilgi işlem platformudur. Bulut bilişimini kullanan MRICloud Servisi; web tarayıcıları ve internet aracılığıyla “Software as a service (SaaS)” yani yazılımın bir servis olarak sunulmasını sağlayan hacim hesaplama yöntemidir. Otomatik olarak manyetik rezonans görüntülerinin segmentasyonunu ve bu sayede beyinde bulunan yapıların hacimlerinin hesaplamasını yapan ücretsiz bir servistir. Mevcut MRICloud platformunda, yetişkin ve pediatrik hedef görüntüler için sırasıyla 45 ve 30 atlas kullanılmaktadır (110, 111).

“Software as a service (SaaS)” yani yazılımın bir servis olarak sunulmasını sağlayan çekirdek haritalama hizmetini kullanır. Çekirdek haritalama hizmeti ise işaretlenmiş atlaslar ile manyetik rezonans görüntülerindeki hedef yapıların koordinatlarını konumlandıran verimli görüntü analizi algoritmasıdır (110, 111).

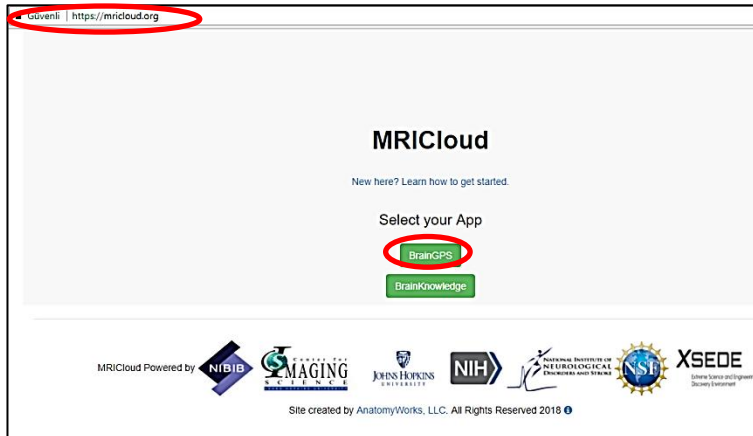
MRICloud Servisi bulut bilişimi LAMP (Linux, Apache, MySQL, PHP) web geliştirme platformunu kullanır. İşlem sunucusu olarak JHU IBM ve XSED kullanır. Apache web sunucusu PHP, Python programlama dillerini ve veri aktarımı için html üzerinden çalışan RestfulWeb API servisini kullanır. Veriler MongoDB’de depolanır (Şekil 3.11.). MRICloud Servisi’nin kullanılabilmesi için

DICOM dosyalarının hdr ve img formatına dönüştürülmüş olması gerekir (Bakınız 3.2.1. MediPlus DICOM Görüntüleyici ve 3.2.2. DTI-Studio Uygulaması) (110, 111).



Şekil 3.11. MRICloud çalışma prensibi

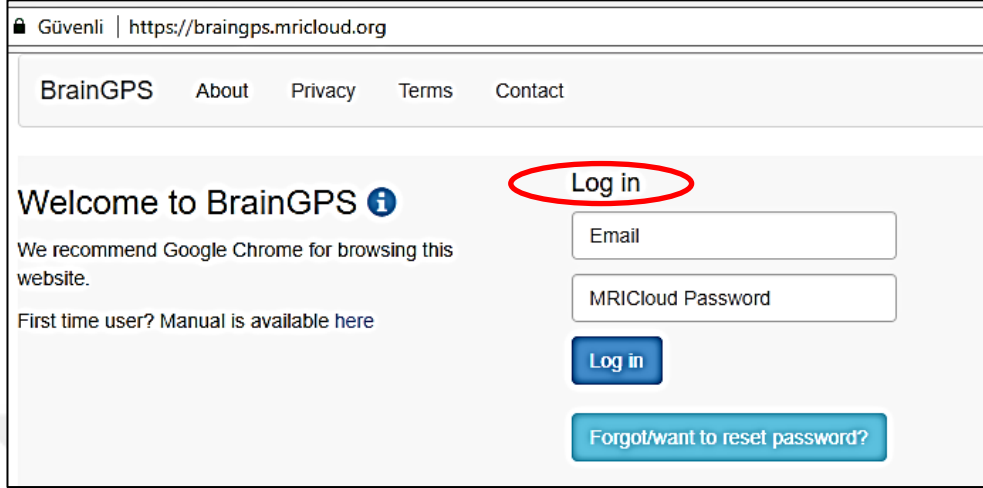
MRICloud Servisi ile beyin hesaplaması yapmak için yapılması gerekenler;  
1-MRICloud servisi web tabanlı çalıştığı için internetin olması gerekir. İnternete bağlandıktan sonra arama motoruna MRICloud yazıldı. <https://mricloud.org/> (13.04.2018) sayfasındaki “Select Your App-BrainGPS” seçildi (Şekil 3.12.).



Şekil 3.12. MRICloud servisinin açılması



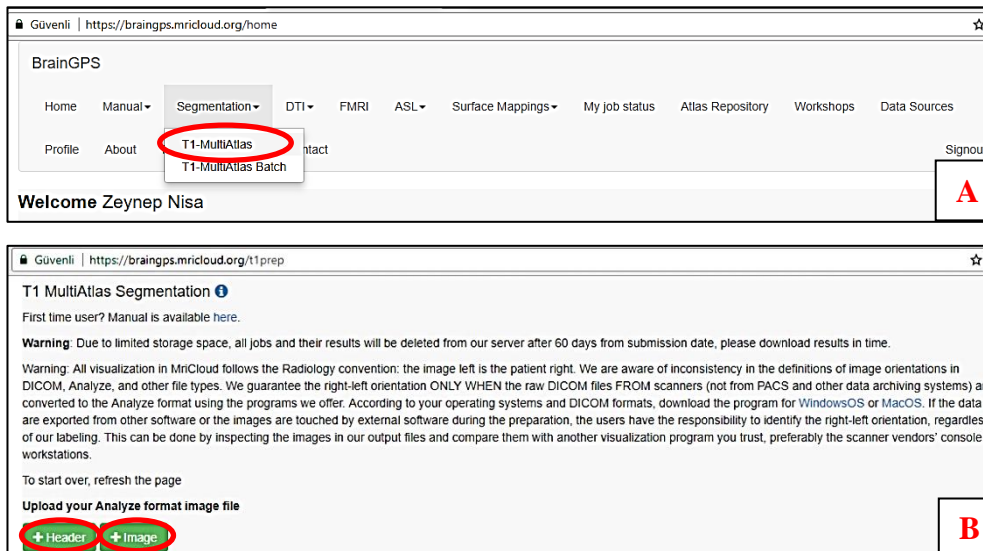
2-BrainGPS seçildikten sonra siteye kayıt olundu ve sonrasında “Log in (giriş)” yapıldı (Şekil 3.13.).



Şekil 3.13. Siteye kayıt olunması

3- Siteye giriş yapılırca “Segmentation-T1-MultiAtlas” seçildi (Şekil 3.14.).

4- T1-MultiAtlas seçilince çıkan sayfada DTI-Studio uygulaması ile oluşturulan hdr ve img dosyalarının yükleneceği “Upload your Analyze format image file-Header ve Image” kutuları görüldü. “Header” kısmına hdr dosyası, “Image” kısmına ise img dosyası yüklendi (Şekil 3.14.).



Şekil 3.14. A: Segmentasyon, B: hdr ve img dosyalarının yüklenmesi

5- T1-MultiAtlas seçilince çıkan sayfanın aşağısına bakıldığında hastaya ait bilgiler “Demographic Information (demografik veriler), Clinical Diagnosis

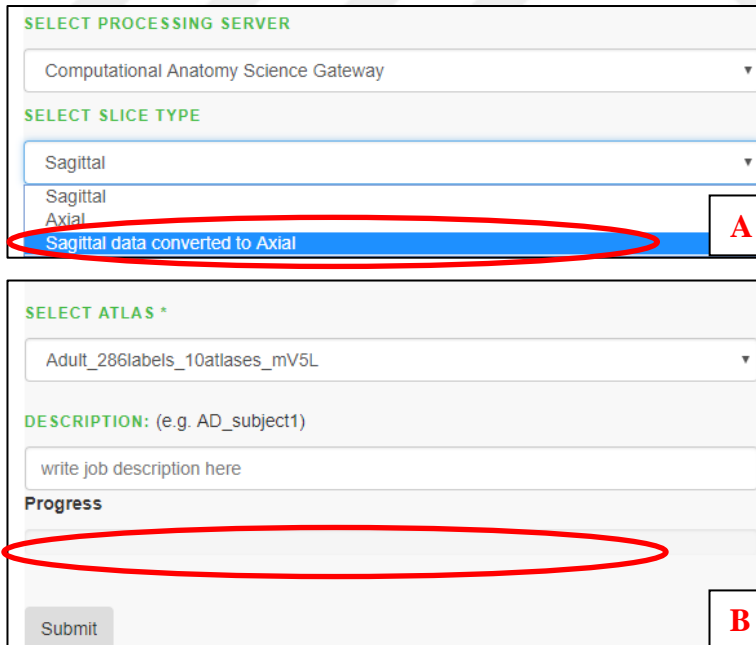
(klinik tanılar), Radiological Information (radyolojik bilgiler) ” eklendi (Şekil 3.15.).



The image shows a section titled "OPTIONAL INFORMATION FIELDS" with three blue buttons stacked vertically: "Demographics Information", "Clinical Diagnosis", and "Radiological Information".

Şekil 3.15. Hastaya ait ek bilgilerin eklenmesi

6- “Select Slice Type-Sagittal data converted to Axial” olarak seçildi (Şekil 3.16.).  
7-“Select Atlas” kişinin yaşına göre seçildi. “Description” hastalar karıştırılmayacak şekilde isimlendirildi, “Submit” tıklandı ve “Progress” kısmı mavi dolana kadar beklendi (Şekil 3.16.).

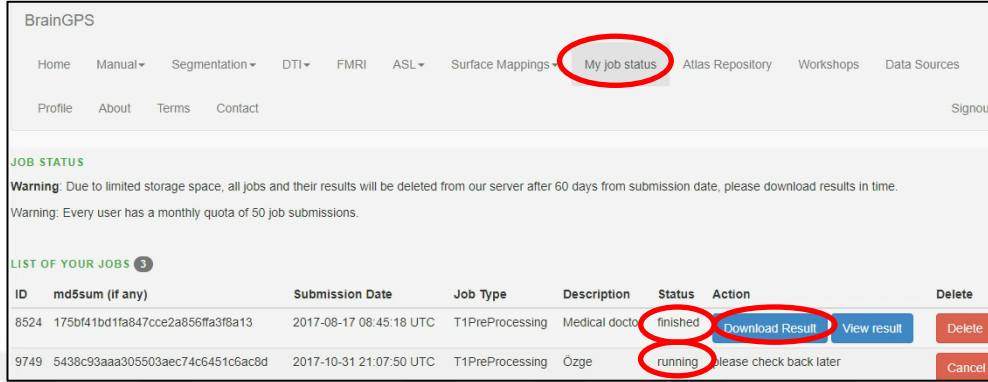


The image shows two sections of a web form. The top section, "SELECT PROCESSING SERVER", has a dropdown menu set to "Computational Anatomy Science Gateway". Below it, the "SELECT SLICE TYPE" section has a dropdown menu with "Sagittal data converted to Axial" selected and highlighted with a red oval. The bottom section, "SELECT ATLAS \*", has a dropdown menu set to "Adult\_286labels\_10atlases\_mV5L", a text input field for "DESCRIPTION: (e.g. AD\_subject1)" containing "write job description here", and a "Submit" button highlighted with a red oval. A red oval also highlights the "Progress" section below the description field.

Şekil 3.16. A: Kesit tipinin seçilmesi, B: Uygun atlasın seçilmesi

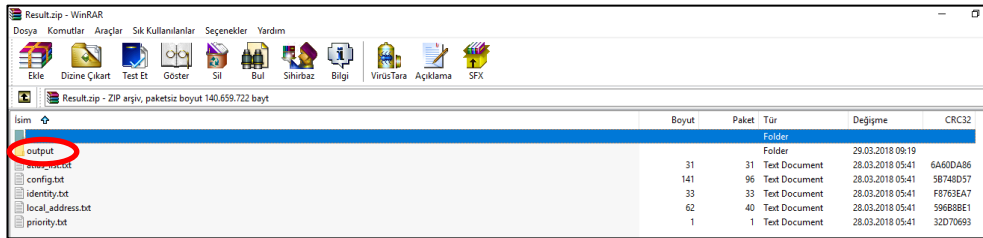
8- “Progress” tamamlandıktan sonra hacim hesaplama işlemi internet üzerinden otomatik olarak yapılması beklendi. Hacim hesaplama işleminin durumu “My job

status” kısmından takip edildi. My job status’ta bulunan “Status-finished” olduğu zaman “Download Result” seçildi. Sonuçlar WinRAR ZIP arşivi olarak indirildi (Şekil 3.17.).



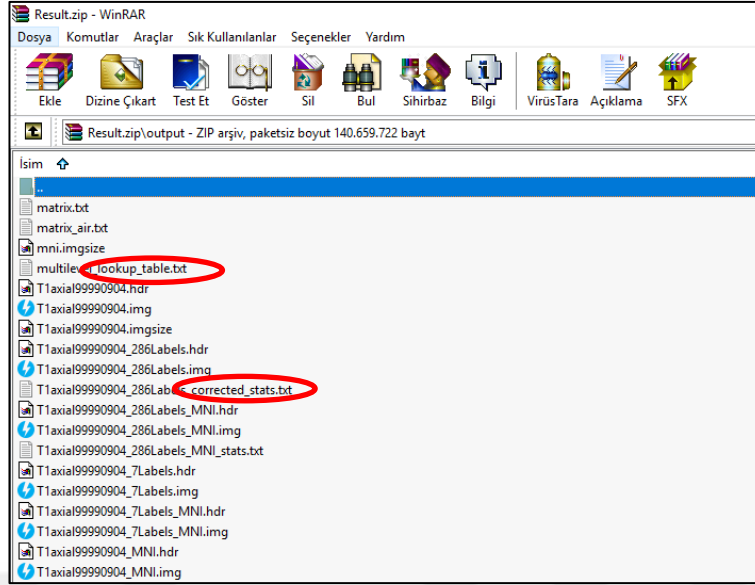
Şekil 3.17. Hacim hesaplama işleminin durumunun takibi

9- İndirilen WinRAR ZIP arşivi içerisinde output klasörü seçildi (Şekil 3.18.). Output klasörü içerisinde bulunan beyin hacimlerini içeren “corrected stats txt” ve “corrected stats txt” belgesinde bulunan kısaltmaların ne anlama geldiğini gösteren txt dosyası olan “lookup table txt” belgesi açıldı (Şekil 3.19.).



Şekil 3.18. WinRAR ZIP arşivi içerisinde bulunan output klasörü

10- “Corrected stats txt” belgesi açılınca bazal ganglion hacimleri milimetreküp olarak görüldü. Web üzerinden hizmet veren MRICloud Servisi ile hacim ölçme işlemi tamamlandı (Şekil 3.20.).



Şekil 3.19. Output klasörü içerisinde bulunan corrected stats txt ve lookup table txt belgeleri

Object	Volume_mm3
Caud_L	3344
Caud_R	3535
Put_L	3996
Put_R	4310
GP_L	1338
GP_R	1497
Snigra_L	323
Snigra_R	227

Şekil 3.20. Bazal ganglionların hacim sonuçlarının “corrected stats txt” belgesi açılınca görünümü

### 3.4. IBASPM Yazılımı ile Hacim Hesaplama İşlemi

IBASPM yazılımı beyin yapılarını otomatik olarak segmentasyonunu yapar ve bu yapıların hacimlerini ölçer. IBASPM yazılımının çalışması için grafiksel kullanıcı arayüzü MATLAB 7.0 veya üstü ile İstatistiksel Parametrik Haritalama (SPM-Statistical Parametric Mapping) programı gereklidir. SPM programı MATLAB (<https://www.mathworks.com/>)' da geliştirilmiştir. SPM paketi için ücretsiz bir araç kutusu şeklinde geliştirilen IBASPM yazılımı atlas tabanlı çalışır (112-115).

IBASPM yazılımı öncelikle standartlaştırılmış bir atlas kullanarak kişilerin manyetik rezonans görüntülerinin segmentasyonunu yapar. Kortikal yapıların segmentasyonu için (Montreal Neurological Institute (MNI) tarafından) ANIMAL

ve INSECT programlarından gelen bilgiyi birleştirir. ANIMAL programı bir resmi (nonlinear kayıt) daha önce etiketlenmiş olanla eşleştirirken, INSECT programı ise serebral dokuların segmentasyonunu beyin omurilik sıvısı, gri cevher ve beyaz cevher şeklinde yapar (Şekil 3.21.). Bu işlemler SPM programı ile gerçekleşir (112, 114).

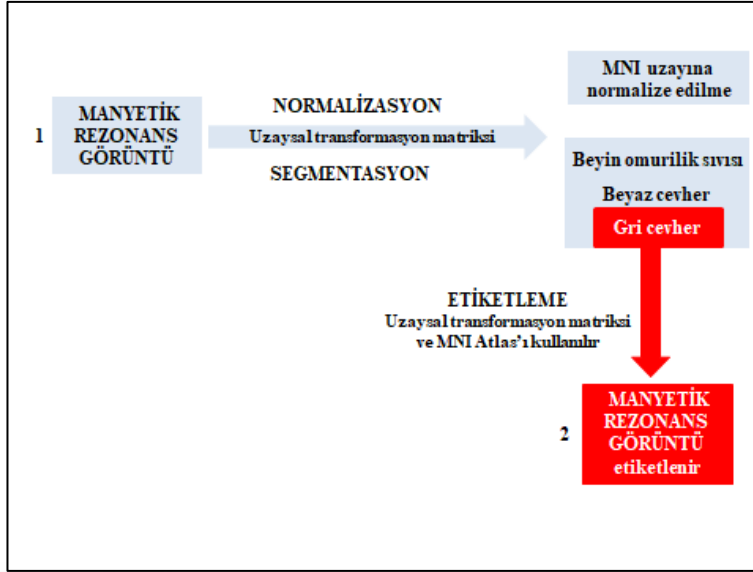
IBASPM yazılımı segmentasyon işleminden sonra uzaysal transformasyon matrisi elde etmek için T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünü MNI-152 şablonu kullanarak stereotaksik MNI uzayına normalize eder (112, 114) (Şekil 3.21.).

Etiketleme işlemi için üç temel öge kullanır: gri cevher segmentasyonu, normalizasyon transformasyon matrisi (vokselleri kişiye ait alandan standartlaştırılmış olana eşler) ve MaxPro MNI Atlas (Şekil 3.21.). Bu üç temel öge kortikal yapıların segmentasyonunu en iyi şekilde yapmak için birleştirir (112). Segmentasyon basamağında tanımlanan gri cevher vokselleri, normalizasyon sırasında üretilen transformasyon matrisinin tersine eşleştirir ve otomatik olarak anatomik etiketleme yapar (116).

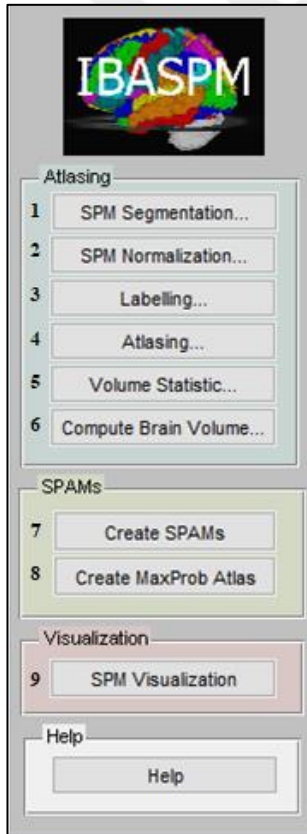
Etiketleme işleminden sonra atlaslama ve hacim istatistiği yapar. Tüm işlemler bittiğinde beyinde bulunan yapıların hacimlerini metin belgesi olarak verir (112, 114).

IBASPM yazılımını kurmak için;

<http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm> sitesine girilir ve kurulum basamakları takip edilerek kurulum tamamlanır. Program açıldığında çıkan sayfa ve özellikleri Şekil 3.22.'de anlatılmıştır.



Şekil 3.21. IBASPM yazılımı tarafından takip edilen aşamalara sahip akış şeması  
1-Manyetik rezonans görüntünün normalizasyon ve segmentasyonu 2-Etiketleme



Şekil 3.22. IBASPM yazılımının özellikleri

**1-SPM Segmentasyonu:** Üç farklı beyin dokusunun (beyin omurilik sıvısı, gri cevher ve beyaz cevher) ayrılmasını sağlayarak MR görüntülerinin segmentasyonunu gerçekleştirir (Şekil 3.22.).

**2-SPM Normalizasyonu:** Uzaysal transformasyon matrisi elde etmek için manyetik rezonans görüntüsü MNI uzayına normalize eder (Şekil 3.22.).

**3-Etiketleme:** Her bir gri madde voksel MNI anatomik atlası ve transformasyon matrisi esas alınarak etiketleme yapar (Şekil 3.22.).

**4-Atlaslama:** Her bir manyetik rezonans görüntü normalleştirilir, segmentlere ayrılır ve etiketlenir. Bu sayede manyetik rezonans görüntülerinden kişinin beyin atlasını oluşturur (Şekil 3.22.).

**5-Hacim İstatistiği:** Kişilerin beyin atlasları (önceden hesaplanmış) ile beyinde bulunan tüm yapıları için bazı istatistiksel ölçümler (ortalama ve standart sapma) yapar (Şekil 3.22.).

**6-Beyin Hacim Hesapla:** Elde edilen segmentasyon dosyaları kullanılarak beyin hacminin hesaplamasını yapar. Manyetik rezonans görüntüleri segmentlere ayrılmamışsa, segmentasyon ve beyin hacmi hesaplaması gerçekleştirir (Şekil 3.22.).

**7-SPAM'lar yaratın:** SPAM'leri voksel hesaplayarak oluşturur (Şekil 3.22.).

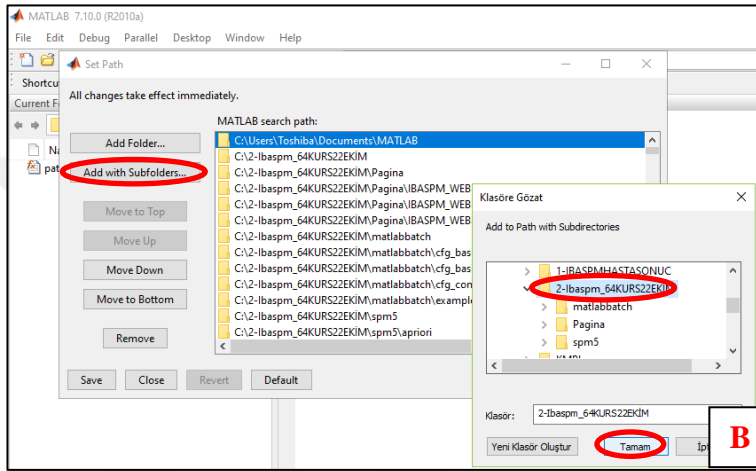
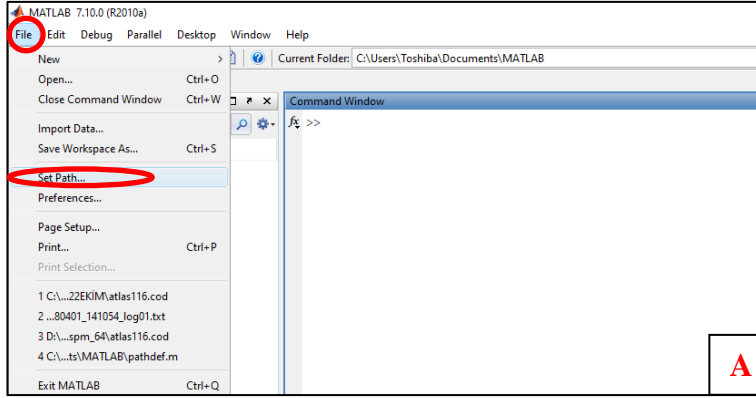
**8-MaxProb Atlas Oluştur:** Bu işlem SPAM dosyalarını temel alır. MaxProb Atlas'ın her bir vokseli, en olası yapının etiketini saklar (Şekil 3.22.).

**9-SPM Görselleştirme:** Otomatik olarak çalışmaz, görüntülemek istenen görüntüler seçilince görselleştirme işlemini yapar (Şekil 3.22.).

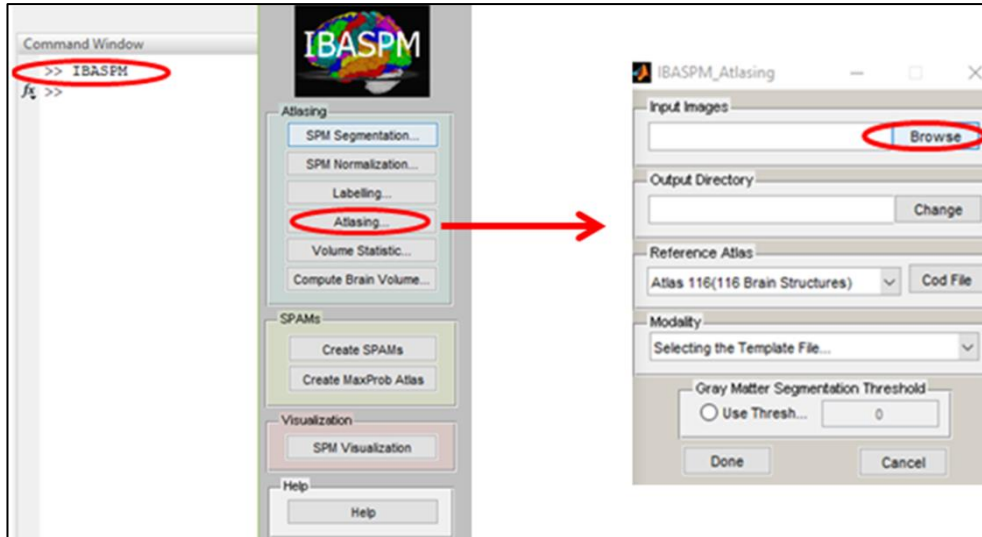
Çalışmada Matlab 7.10 (<https://www.mathworks.com/>) altında çalışan SPM-5 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) paketi için ücretsiz bir araç kutusu şeklinde geliştirilen IBASPM yazılımı (<http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>) kullanılmıştır. Beyin hacimleri path ölçülürken anatomik IBASPM atlaslarından atlas 69 kullanıldı.

IBASPM Servisi ile beyin hesaplaması yapmak için yapılması gerekenler;

- 1-MATLAB 7.10.0 uygulaması açıldı. “File-Set Path” seçildi (Şekil 3.23.).
- 2- “Add with subfolders” ve IBASPM klasörü seçildi (Şekil 3.22.).
- 3- “fx >>” bulunan yere IBASPM yazıldı ve “Enter” tuşuna basıldı. IBASPM’de “Atlasing” seçildi (Şekil 3.24.).
- 4- Çıkan sayfada bulunan “Input images-Browse” seçildi (Şekil 3.24.).



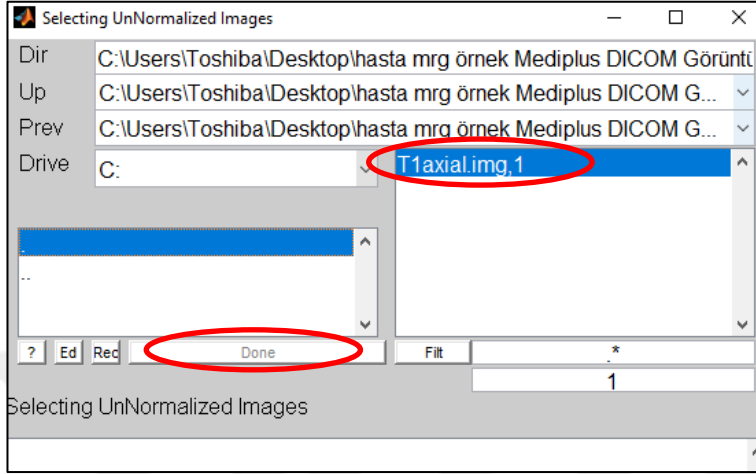
Şekil 3.23. A:Matlab ayarlarının yapılması B: Bir araç kutusu şeklinde geliştirilen IBASPM yazılımının Matlab'a eklenmesi



Şekil 3.24. IBASPM yazılımı ile "Atlaslama" işlemi

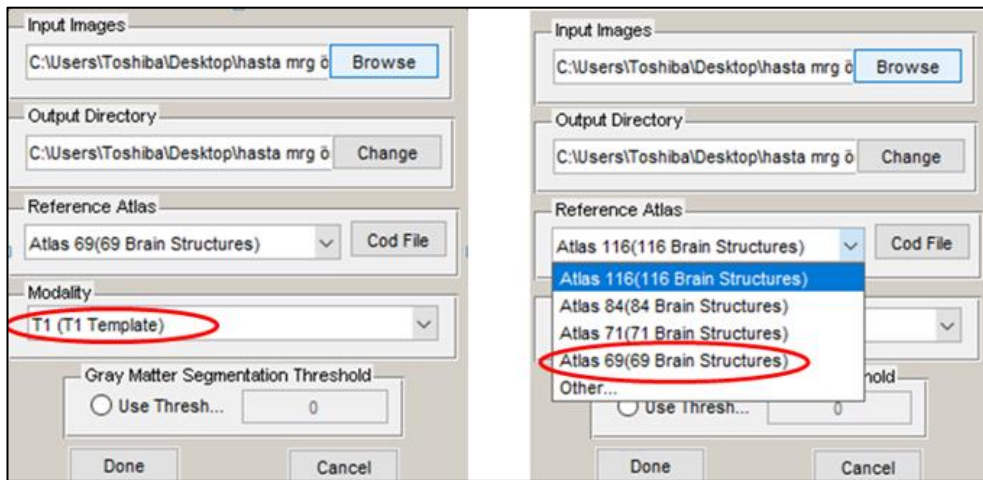


5- Browse'ye tıklandı, hdr ve img dosyalarını içeren klasörün içerisinde bulunan img dosyası seçildi (Bkz. 3.2.1. MediPlus DICOM Görüntüleyici ve 3.2.2. DTI-Studio Uygulaması ). Bu sayede “Input Images” seçilmiş oldu (Şekil 3.25.).



Şekil 3.25. Atlaslama yapılacak bireyin DTI-studio ile oluşturulan img dosyasının seçilmesi

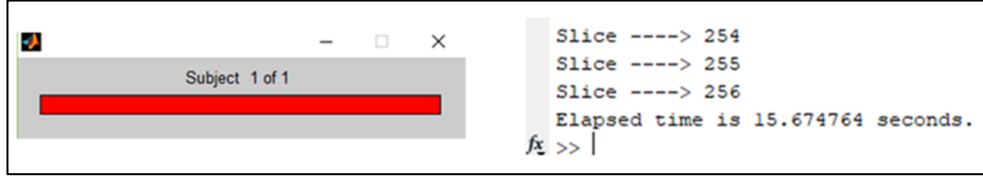
6- “Input Images” seçildikten sonra uygun “Reference Atlas” ve “Modality” seçildi. IBASPM klasörü açıldı, uygun atlas seçildi. (Atlas’ların neler içerdiği IBASPM klasörünün içerisindeki txt belgesinde yazmaktadır.) Bazal ganglion hacimlerini daha detaylı ölçen Atlas 69 olduğu için çalışmamızda Atlas 69 seçildi. T1 ağırlıklı görüntüler kullanıldığı için yaklaşım olarak “Modality-T1 Template” seçildi (Şekil 3.26.).



Şekil 3.26. Referans atlasın ve yaklaşımın seçilmesi

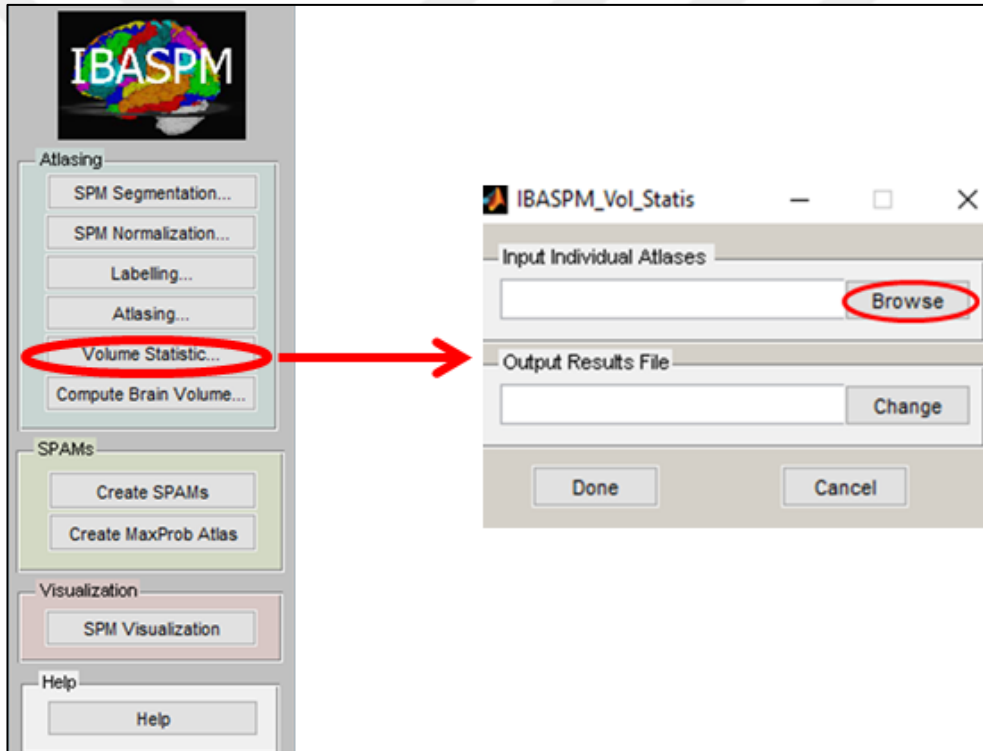
7-“Subject 1 of 1” işleminin bitmesi beklendi (Şekil 3.27.).

8-“Elapsed time” uyarısı beklendi (Şekil 3.27.).



Şekil 3.27. “Subject 1 of 1” ve “Elapsed time” uyarısı

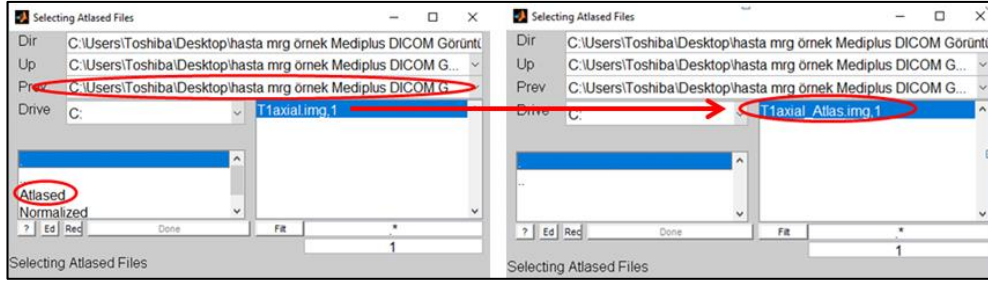
9- IBASPM yazılımında bulunan “Volume Statistic” seçildi. Çıkan sekmede bulunan “Input Individual Atlases-Browse” seçildi (Şekil 3.28.).



Şekil 3.28. IBASPM yazılımı ile “Hacim İstatistiği” işlemi

10-DTI-Studio uygulaması ile oluşturulan hdr ve img dosyalarını içeren klasör içerisindeki Atlased seçildi (Şekil 3.29.).

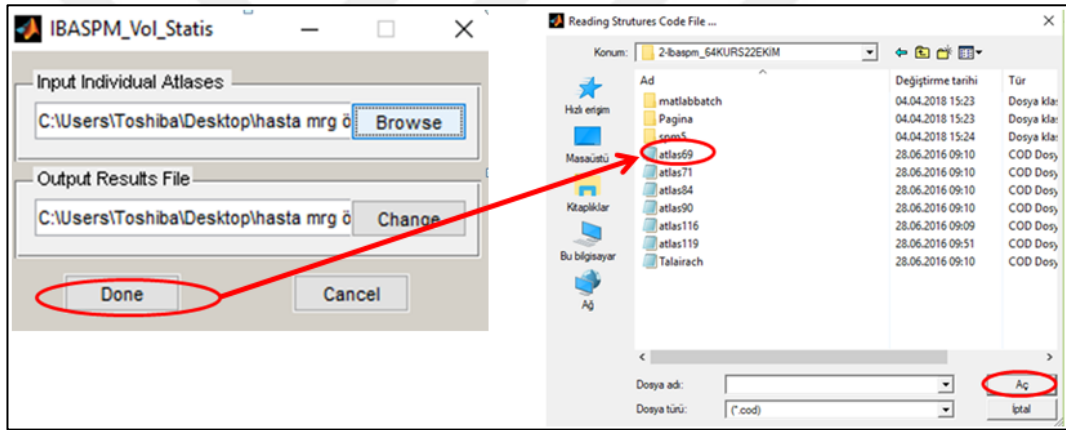
11-Atlased seçilince img dosyasının başına Atlas geldiği görüldü. Atlas.img dosyası seçildi (Şekil 3.29.).



Şekil 3.29. Hacim istatistiği yapılacak hastanın seçilmesi

12- “Input Individual Atlases” seçildi (Şekil 3.30.).

13-Atlasing yapılırken “Reference Atlas ” atlas 69 seçilmişti (Bakınız IBASPM yazılımı ile hacim hesaplama işlemi madde-6). Bu nedenle burada da IBASPM klasörünün içinde bulunan atlas 69 seçildi (Şekil 3.30.).



Şekil 3.30. Hacim istatistiği için uygun atlasın seçilmesi

14- IBASPM bu basamaktan sonra kapatılabilir. MediPlus DICOM Görüntüleyici uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını ayrıca DTI-Studio uygulaması ile oluşturulan hdr ve img dosyalarını içeren klasör açıldı. Bu klasörün içinde 3 yeni klasör olduğu görüldü. Bunlardan Atlased seçildi. Metin belgesi olan Results açıldığında beyin hacim ölçüm sonuçlarının santimetreküp olarak hesaplandığı görüldü (Şekil 3.31.).

Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )
globus pallidus right	0.0845
globus pallidus left	0.0067
putamen left	3.2837
putamen right	3.3771
subthalamic nucleus right	0.0000
subthalamic nucleus left	0.0011
caudate nucleus left	3.3883
caudate nucleus right	3.3404

Şekil 3.31. IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçları

### 3.5. VolBrain Servisi ile Hacim Hesaplama İşlemi

VolBrain (Automated MRI Brain Volumetry System) servisi çoklu atlas etiket füzyon teknolojisine dayanan, otomatik olarak volumetrik beyin analizi yapan, internet üzerinden (<http://volbrain.upv.es/>) çalışan, ücretsiz bir sistemdir (29).

Sisteme kayıt olmak için kullanıcının e-posta, isim, soyisim ve ait olduğu kurum adı gibi bazı kişisel bilgiler girilir. VolBrain ile T1 ağırlıklı Nifti formatındaki görüntüler işlenebilir. Günlük maksimum 10 kişinin manyetik rezonans görüntüsü ile çalışılabilir (29).

VolBrain servisi ile manyetik rezonans görüntüleri işlenirken gerekli homojenite için önce kaba bir şekilde sonra SPM ile düzeltmeler yapılır. Düzeltme yapıldıktan sonra MNI uzayına kayıt açılır ve yoğunluk normalizasyonu sağlanır. Sonra intrakraniyal kavite ekstraksiyonu, doku sınıflandırması, hemisfer ve subkortikal yapı segmentasyonu yapılır. VolBrain volumetrik analiz sistemi SaaS (Software as a Service-yazılımın bir servis olarak sunulması) modelini kullanarak bir web arayüzü aracılığıyla uzaktan çalışır. XAMPP web sunucusu tarafından desteklenmektedir. Matlab derlenmiş versiyonunu kullanarak Windows Server 2012 R2 Datacenter'ı çalıştıran özel bir kümede yürütülür. Sistem, iki işlemcili Intel Xeon E5-2620 (her makine için 12 çekirdek) ve her biri 64 GB RAM olan yedi makine DELL PowerEdge R720'den oluşan bir kümede çalışır. Sistem, 14 adede kadar eşzamanlı volBrain işi ile başa çıkmak için tasarlanmıştır ve günde 1200 vaka için teorik limite sahiptir (29).

Manjón ve Coupé'nin yapmış olduğu çalışmada 50 bireyin globus pallidus, putamen, nucleus caudatus hacimleri manuel olarak ve otomatik ölçüm yapan

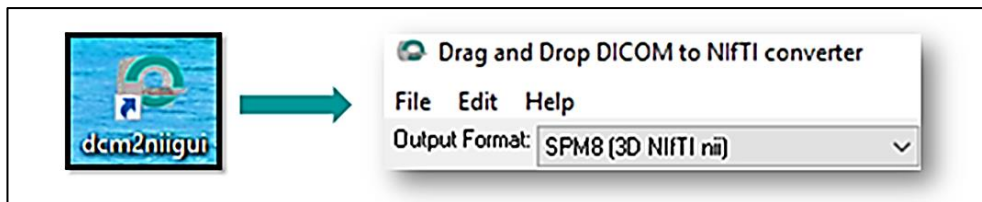
Freesurfer, FIRST ve VolBrain yöntemleri ile ölçülmüş ve sonuçlar manuel yöntemle karşılaştırılmıştır. VolBrain yönteminin altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile en yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (29).

Akudjedu ve ark. 281 kişinin sağ ve sol nucleus caudatus hacimlerini manuel olarak ve otomatik ölçüm yapan Freesurfer, FSL-FIRST ve VolBrain yöntemleri ile ölçmüş ve hacim sonuçlarını manuel yöntemle karşılaştırmıştır. Manuel yöntemle elde edilen hacim sonuçlarının daha büyük olduğunu ve bu farkın her yöntem için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Ancak çalışmada otomatik yöntemler içerisinde manuel yöntemle en yüksek korelasyon gösteren yöntemin VolBrain yöntemi olduğu sonucuna varmışlardır. Hacim ölçüm süreleri karşılaştırıldığında ise bir kişinin tek bir nucleus caudatus hacim ölçüm süresinin manuel olarak 40 dakika sürdüğünü, VolBrain yöntemiyle ise bu sürenin yaklaşık %15'i gibi kısa bir sürede ölçülebildiğini belirtmişlerdir. (28).

Literatüre bakıldığında altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile VolBrain yöntemi bazal ganglionların hacimlerini ölçmede yüksek korelasyon gösterdiği görülmektedir (28, 29). Manuel ölçüm çok zaman almasından dolayı manuel ölçüme en yakın sonuçlar veren VolBrain yöntemi çalışmamızda referans yöntem olarak kabul edilmiştir.

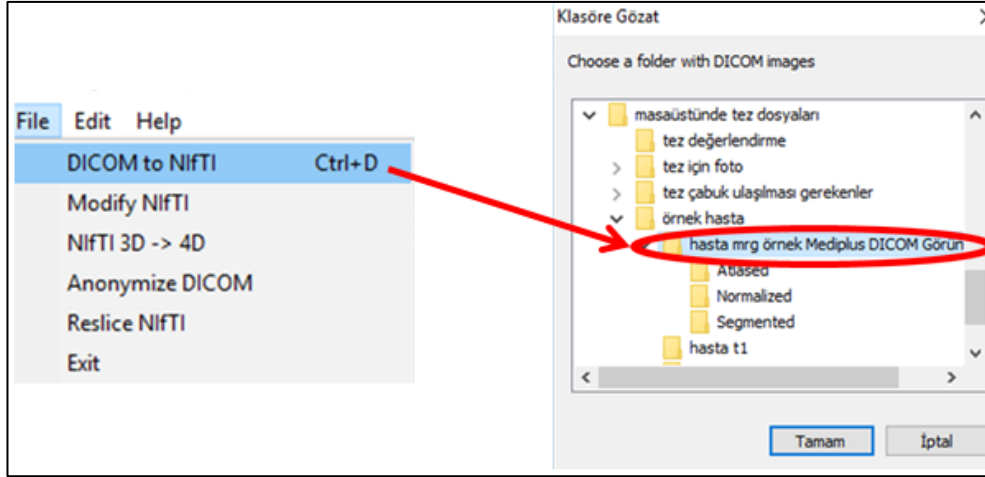
VolBrain Servisi ile beyin hesaplaması yapmak için yapılması gerekenler;

1-VolBrain NIFTI formatındaki görüntülerin WinRAR arşivine dönüştürülmüş görüntüleri üzerinden hacim hesaplaması yaptığı için "<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>" adresinden NIFTI formatına dönüştüren dcm2nii programı indirildi (Şekil 3.32.).



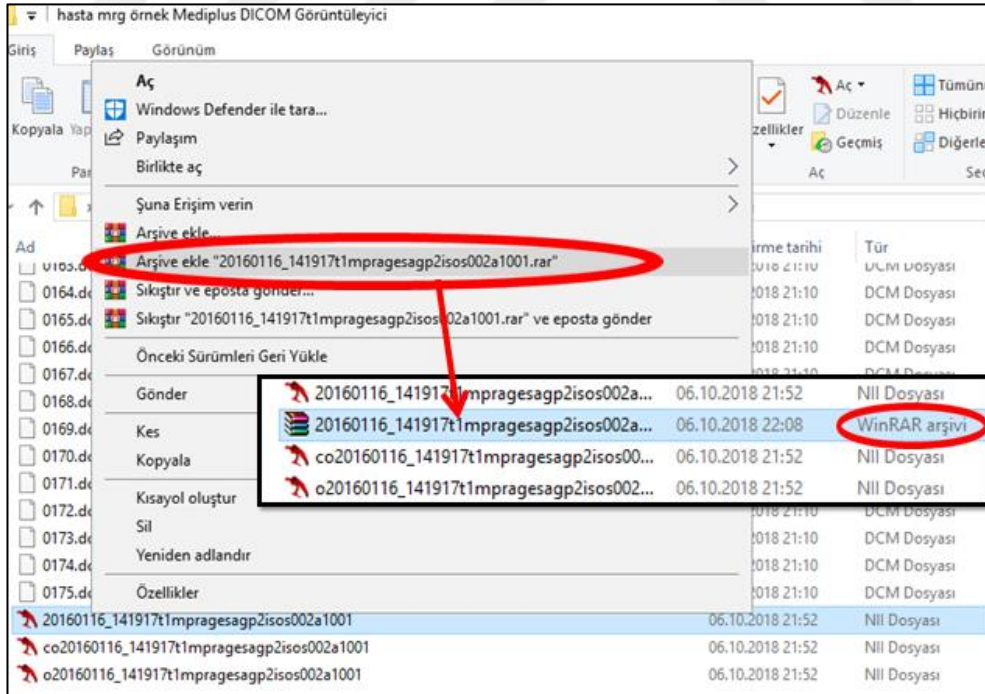
Şekil 3.32. DICOM formatını NIFTI formatına dönüştüren program

2- "File-DICOM to NIFTI" dendiikten sonra MediPlus DICOM Görüntüleyici Uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını içeren klasör seçildi (Bakınız MediPlus DICOM Görüntüleyici) (Şekil 3.33.).



Şekil 3.33. NIFTI formatına dönüştürülecek görüntülerin seçilmesi

3- Dönüştürme tamamlandı uyarısı çıkınca dönüşüm yapılan bireyin klasörü (MediPlus DICOM Görüntüleyici Uygulaması ile oluşturulan dcm dosyalarını içeren klasör) açıldığında üç tane NIFTI dosyası olduğu görüldü. Bunlardan ilkinde sağ tıklanıp arşive ekle denildi. Klasörün içerisine VolBrain için uygun olan NIFTI dosyasının WinRAR arşivinin olduğu görüldü (Şekil 3.34.).



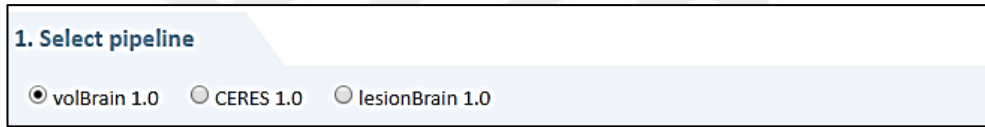
Şekil 3.34. NIFTI dosyasının WinRAR arşivinin oluşturulması

4- VolBrain servisi web tabanlı çalıştığı için internetin olması gerekir. İnternete bağlandıktan sonra arama motoruna VolBrain yazıldı. <http://volbrain.upv.es/> (13.04.2018) adresinde çıkan kayıt formu dolduruldu ve sonrasında “Log in (giriş)” yapıldı (Şekil 3.35.).



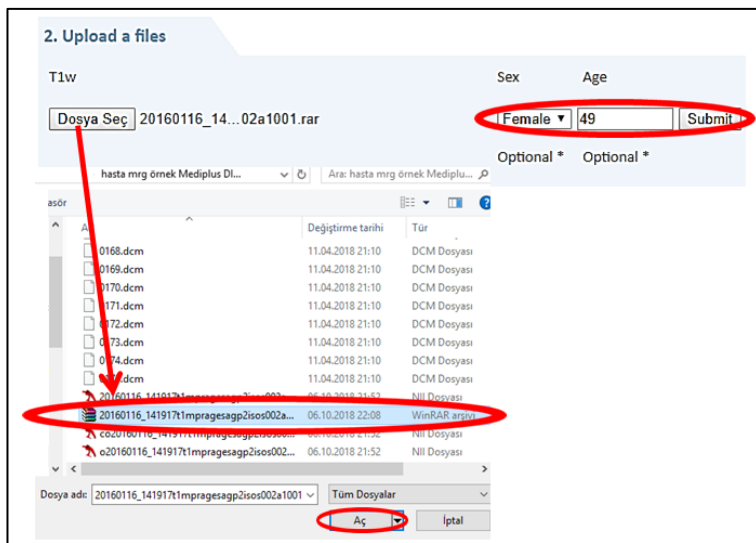
Şekil 3.35. VolBrain servisine giriş yapılması

5- Çıkan sayfada bazal ganglionlar değerlendirileceği için “User area” sayfasındaki Select pipeline-VolBrain 1.0” seçildi (Şekil 3.36.). CERES 1.0 cerebellum inceleneceğinde, lesionBrain 1.0 ise beyaz cevher hiperintens lezyonları inceleneceğinde kullanılır.



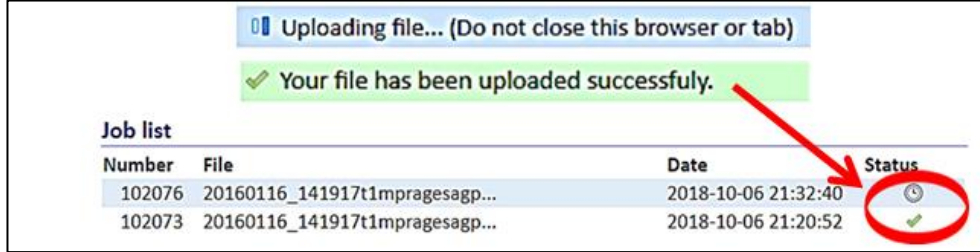
Şekil 3.36. VolBrain 1.0 seçilmesi

6- “Dosya seç” tıklandı ve hacim ölçümü için bireyin klasörünün içerisinde bulunan WinRAR arşivi seçildi. Bireyin cinsiyeti ve yaşı girildi (Şekil 3.37.).



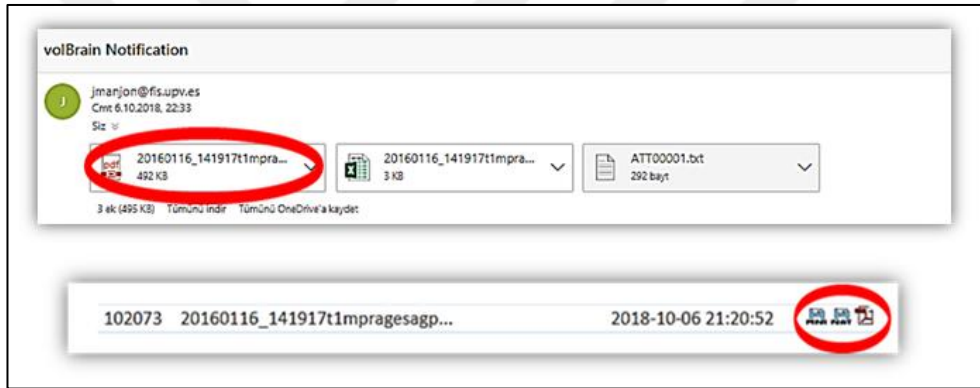
Şekil 3.37. Hacim ölçümü yapılacak bireyin seçilmesi

7- Yükleme tamamlandı uyarısından sonra otomatik olarak hacim ölçüm işleminin başladığı görüldü (Şekil 3.38.).



Şekil 3.38. Hacim ölçüm basamaklarının tamamlanması

8- Sonuçlar otomatik olarak hesaplanınca sonuçlar gelen mailden ya da VolBrain servisine giriş yapılarak indirildi (Şekil 3.39.).



Şekil 3.39. VolBrain ile elde edilen sonuçların indirilmesi

9-Sonuçları içeren pdf açıldığında  $cm^3$  olarak subkortikal yapıların hacimlerinin listelenmiş olduğu görüldü (Şekil 3.40.).

Structure	Total ( $cm^3/\%$ )	Right ( $cm^3/\%$ )	Left ( $cm^3/\%$ )	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	9.73 (0.70%) [0.00, 2.03]	4.95 (0.36%) [0.00, 1.02]	4.78 (0.35%) [0.00, 1.06]	3.4336 [-63.6523, 50.14]
Caudate	7.45 (0.54%) [0.41, 0.61]	3.76 (0.27%) [0.20, 0.31]	3.69 (0.27%) [0.20, 0.31]	1.8454 [-7.7500, 10.66]
Putamen	8.12 (0.59%) [0.48, 0.70]	4.07 (0.29%) [0.24, 0.35]	4.05 (0.29%) [0.24, 0.35]	0.5463 [-6.8798, 4.88]
Thalamus	11.25 (0.81%) [0.70, 0.91]	5.57 (0.40%) [0.34, 0.45]	5.68 (0.41%) [0.35, 0.46]	-1.8913 [-7.7210, 4.29]
Globus Pallidus	2.06 (0.15%) [0.13, 0.21]	1.03 (0.07%) [0.06, 0.11]	1.03 (0.07%) [0.06, 0.11]	-0.3593 [-14.6668, 14.38]
Hippocampus	8.77 (0.63%) [0.49, 0.66]	4.50 (0.33%) [0.25, 0.33]	4.27 (0.31%) [0.24, 0.33]	5.2561 [-8.7072, 10.77]
Amygdala	2.16 (0.16%) [0.09, 0.15]	1.12 (0.08%) [0.05, 0.07]	1.05 (0.08%) [0.05, 0.07]	6.4208 [-13.7834, 17.80]
Accumbens	0.65 (0.05%) [0.03, 0.07]	0.30 (0.02%) [0.01, 0.03]	0.35 (0.03%) [0.02, 0.04]	-17.6871 [-37.7225, 12.95]

Şekil 3.40. VolBrain servisi ile elde edilen bazal ganglionların hacimleri



### 3.6. İstatiksel Analiz

Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin MRICloud (M) servisi, IBASPM (I) yazılımı, VolBrain (V) servisi ile hesaplanan hacim sonuçlarına ait ortalama (ort.), standart sapma (SD), minimum-maksimum değerlerine bakıldı.

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının farklı oranlarda olup olmadığının incelenmesi amacı ile ki-kare analizi ve iki grup arasındaki hacim ölçümlerinin birbiriyle olan ilişkisini tespit etmek amacı ile Mann Whitney U testi kullanıldı.

MRICloud ve IBASPM yöntemi ile yapılan ölçümlerin farklı olup olmadığını incelemek amacı ile Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile yapılan ölçümlerin referans alınan VolBrain yönteminin referans değer ortalamasına göre tutarlı olup olmadığını test etmek amacıyla Wilcoxon tek örneklem işaret testi uygulandı.

MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile yapılan ölçümlerin kendi arasında ve VolBrain yöntemi ile olan ilişkilerinin incelenmesi için korelasyon testi, ayrıca MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile yapılan ölçümlerin VolBrain yöntemi ile çoklu düzeydeki ilişkilerinin modellenmesi amacı ile regresyon analizleri yapıldı. (f model)

Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapıldı. Çalışmamızda 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 43 Parkinson hastası ve kontrol grubu için primer santral sinir sistemi patolojisi olmayan 45 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntüleri dahil edildi. MRICloud servisi, IBASPM yazılımı, VolBrain servisi kullanılarak bazal ganglionların hacimleri otomatik olarak hesaplandı.

MRICloud, IBASPM ve VolBrain yöntemi ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından karşılaştırıldı. Her iki yöntemle elde edilen hacim değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı. MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi yapıldı. MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile arasındaki ilişkiye bakıldı. Elde edilen hacim değerlerinin referans yöntemine göre tutarlılığı incelendi.

Çizelge 4.1. Grupların özellikleri

Özellik	Kontrol Grubu	Parkinson Hastaları	p
n	45	43	
Kadın/Erkek	29/16	13/30	0,01*
% (Kadın/Erkek)	64,4/35,6	30,2/69,8	
Yaş (Ortalama±SD)	60,33±7,28	65,88±12,38	0,01*
Yaş aralığı	49-78	40-88	

n: Kişi sayısı      SD: Standart sapma      \*Anlamlı Fark

Çalışmaya dahil edilen Parkinson grubu hastaların % 30,2'si kadın ve % 69,8'i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda bulunan bireylerin % 64,4'ü kadın ve % 35,6'sı erkek hastalardan oluşmaktaydı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı homojen değildi, yapılan ki-kare analizine göre hasta grubunda daha yüksek oranda erkek ve kontrol grubun daha yüksek oranda kadından bulundu ( $p=0,01$ ). Çalışmamızda Parkinson ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının Parkinson grubu lehine daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,01$ ) (Çizelge 4.1.). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan yaş ve cinsiyet parametreleri önceden öngörülemedi.

#### 4.1. MRICloud Servisi ile Elde Edilen Hacim Sonuçları

MRICloud servisi ile Parkinson hastalarının ve kontrol grubunda bulunan bireylerin bazal ganglion hacimleri ölçüldü.

**Çizelge 4.2.** Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin MRICloud servisi ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm<sup>3</sup>)

Bazal Ganglion	Minimum	Maksimum	Ort.±SD	p	
GP-R	K	1071	1731	1386,62±158,32	0,39
	PH	945	1843	1419,28±193,85	
GP-L	K	943	1779	1356,38±178,38	0,80
	PH	930	1779	1346,28±201,22	
Putamen-R	K	3269	4897	3989,13±427,74	0,73
	PH	2498	4847	3955,19±499,45	
Putamen-L	K	2843	4295	3685,96±324,31	0,39
	PH	2480	4575	3758,70±460,32	
NC-R	K	2618	4155	3249,07±406,13	0,02*
	PH	2247	4459	3481,37±458,18	
NC-L	K	2427	4458	3165,11±417,00	0,03*
	PH	2522	4321	3381,67±456,76	
SN-R	K	113	309	226,13±40,08	0,99
	PH	138	314	226,07±39,88	
SN-L	K	233	398	308,13±38,94	0,40
	PH	197	413	316,09±48,83	

R: Right L: Left K: Kontrol grubu PH: Parkinson hastaları grubu  
\*Anlamlı Fark Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

MRICloud yöntemi ile ölçülen bazal ganglionların hacimleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında daha büyük olmak üzere sağ (p=0,02) ve sol (p=0,03) nucleus caudatus hacimlerinin anlamlı düzeyde farklı olduğu, diğer ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı (p>0,05) tespit edildi (Çizelge 4.2.).

#### 4.2. IBASPM Yazılımı ile Elde Edilen Hacim Sonuçları

IBASPM yazılımı ile beyin hacim ölçümü yapıldığında elde edilen sonuçların santimetreküp olarak hesaplandığı görüldü. Tüm değerler milimetreküpe dönüştürüldü.

IBASPM yazılımı ile Parkinson hastalarının ve kontrol grubunda bulunan bireylerin bazal ganglion hacimleri ölçüldü. Substantia nigra hacmi IBASPM

yazılımı ile ölçülemediği için çizelgelere eklenmedi. Nucleus subthalamicus hacim sonuçlarının çoğu sıfır çıktığı için çizelgelere eklenmedi.

**Çizelge 4.3.** Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm<sup>3</sup>)

Bazal Ganglion		Minimum	Maksimum	Ort.±SD	p
GP-R	K	37,8	1371,5	266,72±274,96	0,93
	PH	10	1158	272,19±318,43	
GP-L	K	3,3	997,8	124,46±222,72	0,54
	PH	2,2	925,5	154,34±231,64	
Putamen-R	K	2056,8	4847,7	3379,37±520,66	0,85
	PH	2199,1	5678,6	3402,53±590,18	
Putamen-L	K	2643	4801	3401,77±470,07	0,92
	PH	2179,1	6037,9	3414,06±679,89	
NC-R	K	729,7	3340,4	2574,25±587,03	0,17
	PH	905,5	3848,8	2362,10±842,02	
NC-L	K	1962,2	3879,9	3041,43±480,50	0,11
	PH	1281,4	4039	2823,67±743,71	

R: Right L: Left K: Kontrol grubu PH: Parkinson hastaları grubu  
Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

IBASPM yöntemi ile ölçülen bazal ganglionların hacimleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.3.).

#### 4.3. VolBrain Servisi ile Elde Edilen Hacim Sonuçları

VolBrain servisi ile beyin hacim ölçümü yapıldığında elde edilen sonuçlar santimetreküp olarak hesaplandığı görüldü ve iki yöntemi karşılaştırabilmek için VolBrain servisi ile elde edilen tüm değerler milimetreküpe dönüştürüldü.

VolBrain servisi ile Parkinson hastalarının ve kontrol grubunda bulunan bireylerin bazal ganglion hacimleri ölçüldü. Substantia nigra ve nucleus subthalamicus hacmi VolBrain servisi ile ölçülemediği için çizelgelere eklenmedi.

Volbrain servisi ile ölçülen bazal ganglionların hacimleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.4.).

**Çizelge 4.4.** Parkinson ve kontrol grubunda bulunan bireylerin VolBrain servisi ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması (mm<sup>3</sup>)

Bazal Ganglion		Minimum	Maksimum	Ort.±SD	p
GP-R	K	840	1420	1108,67±140,07	0,20
	PH	550	1560	1157,91±210,90	
GP-L	K	840	1440	1107,78±148,93	0,19
	PH	540	1590	1157,67±204,40	
Putamen-R	K	3050	5140	3883,11±461,84	0,76
	PH	2660	4620	3852,33±485,54	
Putamen-L	K	2990	5000	3865,33±476,24	0,59
	PH	2580	4650	3807,44±520,45	
NC-R	K	2660	4490	3327,56±384,08	0,77
	PH	2400	4460	3353,26±452,47	
NC-L	K	2560	4210	3252,00±382,32	0,66
	PH	2280	4630	3291,40±465,72	

R: Right L: Left K: Kontrol grubu PH: Parkinson hastaları grubu  
Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

#### 4.4. MRICloud Servisi ve IBASPM Yazılımı ile Elde Edilen Hacim

##### Sonuçlarının Karşılaştırılması

**Çizelge 4.5.** Parkinson hastalarının MRICloud servisi ve IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması

Bazal Ganglion		Ort.±SD	p	r	p
GP-R	M	1419,28±193,85	0,01*	0,02	0,92
	I	272,19±318,43			
GP-L	M	1346,28±201,22	0,01*	-0,11	0,48
	I	154,34±231,64			
Putamen-R	M	3955,19±499,45	0,01*	0,32	0,04*
	I	3402,53±590,18			
Putamen-L	M	3758,70±460,32	0,01*	0,39	0,01*
	I	3414,06±679,89			
NC-R	M	3481,37±458,18	0,01*	-0,13	0,39
	I	2362,10±842,02			
NC-L	M	3381,67±456,76	0,01*	-0,12	0,45
	I	2823,67±743,71			

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
\*Anlamlı Fark Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Hasta grup sağ ve sol globus pallidus, putamen, nucleus caudatus için MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu ve bu hacimler arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edildi. MRICloud yöntemi ile ölçülen sağ ve sol putamen hacim değerlerinin

IBASPM yöntemine göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Çizelge 4.5.).

MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü sol globus pallidus, sağ nucleus caudatus ve sol nucleus caudatus hacimleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Yöntemler arasında ölçüm ortalamaları yönünden farklılıklar olmasına rağmen MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü sağ ve sol putamen hacim ölçümleri arasında zayıf düzey güçte doğru orantılı ilişki olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.5.).

**Çizelge 4.6.** Kontrol grubunun MRICloud servisi ve IBASPM yazılımı ile elde edilen hacim sonuçlarının karşılaştırılması

Bazal Ganglion		Ort.±SD	p	r	p
GP-R	M	1386,62±158,32	0,01*	-0,08	0,82
	I	266,72±274,96			
GP-L	M	1356,38±178,38	0,01*	-0,06	0,71
	I	124,46±222,72			
Putamen-R	M	3989,13±427,74	0,01*	0,15	0,32
	I	3379,37±520,66			
Putamen-L	M	3685,96±324,31	0,01*	0,16	0,29
	I	3401,77±470,07			
NC-R	M	3249,07±406,13	0,01*	-0,06	0,70
	I	2574,25±587,03			
NC-L	M	3165,11±417,00	<b>0,13</b>	0,30	0,05*
	I	3041,43±480,50			

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
 \*Anlamlı Fark Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Kontrol grubunda sağ ve sol globus pallidus, putamen ve sağ nucleus caudatus için MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu tespit edildi ( $p=0,01$ ) (Çizelge 4.6.).

Kontrol grubunda sol nucleus caudatus ölçümleri için MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi. MRICloud yöntemi ile gerçekleştirilen ölçümler ile IBASPM yöntemine göre yapılan ölçümlerin benzer olduğu tespit edildi ( $p=0,13$ ) (Çizelge 4.6.).

Sağ globus pallidus, sol globus pallidus ve sağ nucleus caudatus arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edildi. Yöntemler arasında ölçüm ortalamaları yönünden farklılıklar olmasına rağmen MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin

ölçtüğü sol nucleus caudatus hacim ölçümleri arasında zayıf düzey güçte doğru orantılı ilişki olduğu tespit edildi (Çizelge 4.6.).

#### 4.5. MRICloud ve IBASPM Yöntemi ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının

##### Referans Yöntemle İlişki Düzeylerinin İncelenmesi

**Çizelge 4.7.** Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin korelasyon analizi ile incelenmesi

Bazal Ganglion		r	p	Referans yöntemle ilişkisi
GP-R	M	0,79	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	-0,16	0,32	Anlamli bir ilişki yok
GP-L	M	0,67	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	-0,14	0,37	Anlamli bir ilişki yok
Putamen-R	M	0,70	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,38	0,03*	Zayıf
Putamen-L	M	0,75	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,33	0,03*	Zayıf
NC-R	M	0,53	0,01*	Orta
	I	0,41	0,01*	Orta
NC-L	M	0,36	0,02*	Zayıf
	I	0,48	0,01*	Orta

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
 \*Anlamli Fark Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Çalışmamızda Parkinson hastalarının MRICloud yöntemi ile ölçülen sağ ve sol globus pallidus, putamen ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **yüksek düzeyde**, pozitif yönlü anlamli bir ilişki olduğu tespit edildi. Parkinson hastalarının MRICloud yöntemi ile ölçülen sağ nucleus caudatus ile VolBrain yöntemi ile elde edilen hacim sonuçları arasında **orta düzeyde**, pozitif yönlü anlamli bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r=0,53, p=0,01$ ). Parkinson hastalarının MRICloud yöntemi ile ölçülen sol nucleus caudatus ile VolBrain yöntemi ile elde edilen hacim sonuçları arasında **zayıf düzeyde**, pozitif yönlü anlamli bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r=0,36, p=0,02$ ) (Çizelge 4.7.).

Çalışmamızda Parkinson hastalarının IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ ve sol globus pallidus ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında anlamli bir ilişki olmadığı görüldü. Parkinson hastalarının IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus ile VolBrain yöntemiyle elde

edilen hacim sonuçları arasında **orta düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Parkinson hastalarının IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ ve sol putamen hacmi ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **zayıf düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (Çizelge 4.7.).

**Çizelge 4.8.** Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin korelasyon analizi ile incelenmesi

Bazal Ganglion		r	p	Referans yöntemle ilişkisi
GP-R	M	0,59	0,01*	Orta
	I	0,01	0,98	Anlamlı bir ilişki yok
GP-L	M	0,49	0,01*	Orta
	I	-0,12	0,44	Anlamlı bir ilişki yok
Putamen-R	M	0,81	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,35	0,03*	Zayıf
Putamen-L	M	0,72	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,22	0,15	Anlamlı bir ilişki yok
NC-R	M	0,65	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,41	0,01*	Orta
NC-L	M	0,65	0,01*	<b>Yüksek</b>
	I	0,61	0,01*	<b>Yüksek</b>

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
 \*Anlamlı Fark Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Çalışmamızda kontrol grubunun MRICloud Yöntemi ile ölçülen sağ ve sol putamen, nucleus caudatus hacimleri ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **yüksek düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Kontrol grubunun MRICloud Yöntemi ile ölçülen sağ ve sol globus pallidus hacimleriyle VolBrain yöntemi ile elde edilen hacim sonuçları arasında **orta düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (Çizelge 4.8.).

Çalışmamızda kontrol grubunun IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ globus pallidus, sol globus pallidus ve sol putamen ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Kontrol grubunun IBASPM Yöntemi ile ölçülen sol nucleus caudatus ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **yüksek düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r=0,61, p=0,01$ ). Kontrol grubunun IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ nucleus caudatus ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **orta düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi



( $r=0,41, p=0,01$ ). Kontrol grubunun IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ putamen ile VolBrain yöntemiyle elde edilen hacim sonuçları arasında **zayıf düzeyde**, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ( $r=0,35, p=0,03$ ) (Çizelge 4.8.).

#### 4.6. MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Referans Ölçüm Yöntemi ile Arasındaki İlişkinin Modellenmesi

**Çizelge 4.9.** Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile arasındaki ilişkinin modellenmesi

Bağımlı değişken (Y)	Bazal Ganglion	Bağımsız Değişkenler ( $\beta$ )			R <sup>2</sup>	F Model	
		Yöntem	$\beta$	p			
VolBrain GP-R	GP-R	M	0,79	0,01	0,61	64,83	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain GP-L	GP-L	M	0,68	0,01	0,45	34,38	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain Putamen-R	Putamen-R	M	0,70	0,01	0,51	40,16	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain Putamen-L	Putamen-L	M	0,71	0,01	0,54	41,58	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain NC-R	NC-R	M	0,59	0,01	0,72	87,05	p=0,01
		I	0,48	0,01			
VolBrain NC-L	NC-L	M	0,59	0,01	0,71	86,52	p=0,01
		I	0,48	0,01			

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi

Parkinson grubunda bulunan bireylerin MRICloud ve IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ globus pallidus, sol globus pallidus, sağ putamen, sol putamen hacim sonuçlarına bakıldığında; referans ölçüm yöntemi olan VolBrain ile MRICloud yönteminin ilişkili olduğu, IBASPM yöntemi ile ilişkili olmadığı tespit edildi (modelde yer almıyor). Elde edilen modelin gücünün yeterli düzeyde olduğu ( $R^2$ ) ve elde edilen modelin anlamlı olduğu tespit edildi. Sonuçlara göre MRICloud yöntemi ve VolBrain yönteminin ölçüm sonuçlarının değişimleri arasında ilişki olduğu tespit edildi (Çizelge 4.9.).

Çalışmada Parkinson grubunda VolBrain yöntemi ile sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus hacim ölçümlerinin MRICloud ve IBASPM yöntemi ölçümleri ile ilişkili olduğu tespit edildi. Elde edilen modelin gücünün yeterli düzeyde olduğu ( $R^2$ ) ve elde edilen modelin anlamlı olduğu tespit edildi. Sonuçlara göre MRICloud ve IBASPM yöntemi ile VolBrain yönteminin ölçüm sonuçlarının

değişimleri arasında ilişki olmasına rağmen MRICloud hacim değerlerinin referans ölçümle daha yüksek düzeylerde ilişkili olduğu tespit edildi (Çizelge 4.9.).

**Çizelge 4.10.** Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile arasındaki ilişkinin modellenmesi

Bağımlı değişken (Y)	Bazal Ganglion	Bağımsız Değişkenler (β)			R <sup>2</sup>	F Model	
		Yöntem	β	p			
VolBrain GP-R	GP-R	M	0,59	0,02	0,48	22,45	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain GP-L	GP-L	M	0,50	0,01	0,29	14,65	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain Putamen-R	Putamen-R	M	0,81	0,01	0,68	82,01	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain Putamen-L	Putamen-L	M	0,76	0,01	0,64	71,04	p=0,01
		I	Modelde yer almıyor				
VolBrain NC-R	NC-R	M	0,67	0,01	0,79	90,51	p=0,01
		I	0,45	0,01			
VolBrain NC-L	NC-L	M	0,60	0,01	0,71	86,75	p=0,01
		I	0,46	0,01			

R: Right L: Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi

Çalışmada kontrol grubunda bulunan bireylerin MRICloud ve IBASPM yöntemi ile ölçülen sağ globus pallidus, sol globus pallidus, sağ putamen, sol putamen hacim sonuçlarına bakıldığında; referans ölçüm yöntemi olan VolBrain ile MRICloud yönteminin ilişkili olduğu, IBASPM yöntemi ile ilişkili olmadığı tespit edildi (modelde yer almıyor). Elde edilen modelin gücünün yeterli düzeyde olduğu ( $R^2$ ) ve elde edilen modelin anlamlı olduğu tespit edildi. Sonuçlara göre MRICloud yöntemi ve VolBrain yöntemi ile ölçüm sonuçlarının değişimleri arasında ilişki olduğu tespit edildi (Çizelge 4.10.).

Çalışmada kontrol grubunda VolBrain yöntemi ile sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus hacim ölçümlerinin MRICloud ve IBASPM yöntemi ölçümleri ile ilişkili olduğu tespit edildi. Elde edilen modelin gücünün yeterli düzeyde olduğu ( $R^2$ ) ve elde edilen modelin anlamlı olduğu tespit edildi. Sonuçlara göre MRICloud ve IBASPM yöntemi ile VolBrain yönteminin ölçüm sonuçlarının değişimleri arasında ilişki olmasına rağmen MRICloud hacim değerlerinin referans ölçümle daha yüksek düzeylerde ilişkili olduğu tespit edildi (Çizelge 4.10.).

#### 4.7. MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile Elde Edilen Hacim Sonuçlarının Referans Değere Göre Tutarlılığının İncelenmesi

**Çizelge 4.11.** Parkinson hastalarının MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans değere (VolBrain) göre tutarlılığının incelenmesi

Bazal Ganglion		Ort.±SD	p	Tutarlılık
<b>GP-R</b> Xrf= 1158	M	1419,28±193,85	0,01	Tutarsız
	I	272,19±318,43	0,01	Tutarsız
<b>GP-L</b> Xrf= 1158	M	1346,28±201,22	0,01	Tutarsız
	I	154,34±231,64	0,01	Tutarsız
<b>Putamen-R</b> Xrf= 3852	M	3955,19±499,45	0,31*	<b>Tutarlı</b>
	I	3402,53±590,18	0,01	Tutarsız
<b>Putamen-L</b> Xrf= 3807	M	3758,70±460,32	0,22*	<b>Tutarlı</b>
	I	3414,06±679,89	0,01	Tutarsız
<b>NC-R</b> Xrf=3291	M	3481,37±458,18	0,07*	<b>Tutarlı</b>
	I	2362,10±842,02	0,01	Tutarsız
<b>NC-L</b> Xrf=3291	M	3381,67±456,76	0,12*	<b>Tutarlı</b>
	I	2823,67±743,71	0,01	Tutarsız

R: Right L : Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
\*Tutarlı Xrf: Referans değer Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Parkinson hastalarının MRICloud yöntemi ile sağ globus pallidus, sol globus pallidus hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. MRICloud yöntemi ile yapılan ölçümlerin referans değere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu görüldü (Çizelge 4.11.).

Parkinson hastalarının MRICloud yöntemi ile sağ putamen, sol putamen, sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. MRICloud yöntemi ile yapılan ölçümleri referans değere göre benzer olduğu görüldü (Çizelge 4.11.).

Parkinson hastalarının IBASPM yöntemi ile sağ globus pallidus, sol globus pallidus, sağ putamen, sol putamen, sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus, hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. IBASPM yöntemi ile yapılan ölçümlerin referans değere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük olduğu görüldü (Çizelge 4.11.).

**Çizelge 4.12.** Kontrol grubunun MRICloud ve IBASPM Yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans değere (VolBrain) göre tutarlılığının incelenmesi

Bazal Ganglion		Ort.±SD	p	Tutarlılık
<b>GP-R</b> Xrf= 1109	M	1386,62±158,32	0,01	Tutarsız
	I	266,72±274,96	0,01	Tutarsız
<b>GP-L</b> Xrf= 1108	M	1356,38±178,38	0,01	Tutarsız
	I	124,46±222,72	0,01	Tutarsız
<b>Putamen-R</b> Xrf= 3883	M	3989,13±427,74	0,01	Tutarsız
	I	3379,37±520,66	0,01	Tutarsız
<b>Putamen-L</b> Xrf= 3865	M	3685,96±324,31	0,01	Tutarsız
	I	3401,77±470,07	0,01	Tutarsız
<b>NC-R</b> Xrf=3328	M	3249,07±406,13	0,20*	<b>Tutarlı</b>
	I	2574,25±587,03	0,01	Tutarsız
<b>NC-L</b> Xrf=3252	M	3165,11±417,00	0,06*	<b>Tutarlı</b>
	I	3041,43±480,50	0,01	Tutarsız

R: Right L : Left M : MRICloud yöntemi I : IBASPM yöntemi  
 \*Tutarlı Xrf: Referans değer Ort.: Ortalama SD: Standart sapma

Kontrol grubunun MRICloud yöntemi ile sağ globus pallidus, sol globus pallidus, sağ putamen, sol putamen hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. MRICloud yöntemi ile yapılan ölçümlerin referans değere göre istatistiksel olarak anlamlı ve sol putamen hariç daha yüksek olduğu görüldü (Çizelge 4.11.).

Kontrol grubunun MRICloud yöntemi ile sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. MRICloud yöntemi ile yapılan ölçümleri referans değere göre benzer olduğu görüldü (Çizelge 4.12.).

Kontrol grubunun IBASPM yöntemi ile sağ globus pallidus, sol globus pallidus, sağ putamen, sol putamen, sağ nucleus caudatus, sol nucleus caudatus hacim ölçümlerinin referans değer ortalamasına göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. IBASPM yöntemi ile yapılan ölçümlerin referans değere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük olduğu görüldü (Çizelge 4.12.).

## 5. TARTIŞMA

Parkinsonizm; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, donma (motor blok) ve fleksiyon postürü gibi bulguların farklı kombinasyonlarda bulunmasıyla ortaya çıkan bir sendromdur (13). Parkinsonizm idiyopatik (primer), sekonder, parkinsonizm artı bozukluklar (patolojik olarak multisistem dejenerasyonu) ve heredodejeneratif bozukluklar şeklinde sınıflandırılır (56). En sık görülen biçimi ise Parkinson hastalığı olarak bilinen idiyopatik (primer) tiptir (13). PH gelişen teknolojiye, görüntüleme yöntemlerine ve laboratuvar testlerine rağmen tanısı halen klinik olarak koyulan bir hastalıktır (22).

Caslake ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında parkinsonizm tanısı almış hastalar 29 ay takip edilmiş ve takip sırasında %33'ünün tanısının değiştiği belirlenmiştir. Bu değişimin %82'sinin ilk 1 yılda olduğunu tespit etmişler ve elde edilen veriler doğrultusunda tanı kriterlerinin doğru tanı koymada bazen yetersiz olabileceğini bildirmişlerdir (117). PH tanısı koyarken kliniğe ek olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, daha yüksek doğruluk oranında tanı koyulmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (23, 118, 119).

Literatüre bakıldığında bazal ganglionların hacim hesaplamalarında farklı yöntemlerin (manuel, freesurfer, the regions of interest (ROIs), FSL-VBM gibi) kullanıldığı görülmüştür (25-27).

Hipokinetik hastalıklardan olan PH'da motor semptomlar substantia nigra'nın pars compacta'sındaki (SNc) dopaminerjik nöronların kaybı sonucu olur (5, 14, 15). Bununla ilgili olarak Menke ve ark. 10 Parkinson hastası ve 10 sağlıklı bireyin çekilen manyetik rezonans görüntülerinde substantia nigra hacimlerini manuel olarak ölçüp iki grubun sağ ve sol substantia nigra hacimlerini karşılaştırmışlar ve kontrol grubunda bulunan sağlıklı bireylerin sağ ve sol substantia nigra hacminin Parkinson hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirmişlerdir (23). Manuel ölçüm yapan Kosta (120), Geng (121) ve otomatik ölçüm yöntemleri kullanılan diğer çalışmalara bakıldığında Menke FSL-VBM (26), Li FSL-FIRST (122) ve çalışmamızda MRICloud ile yapılan ölçümlerde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Choi ve ark. 45 Parkinson hastası ve 45 kontrol grubunun çekilen manyetik rezonans görüntülerini Freesurfer ile (25), Menke ve ark. 20 Parkinson hastası ve

19 kontrol grubunun manyetik rezonans görüntülerinde FSL-VBM yöntemi ile (26), Rolinski ve ark. 32 erken evre Parkinson hastası ve 19 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerinde FIRST yöntemi ile (123), Mak ve ark. 25 orta derece bilişsel gerilemesi olan Parkinson hastası ve 65 bilişsel gerilemesi olmayan Parkinson hastasının manyetik rezonans görüntülerinde FIRST yöntemi ile (124), Li ve ark. 10 demansı olan Parkinson hastası, 31 nondemans Parkinson hastası, 27 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini FSL-FIRST yöntemi ile (122), Messina ve ark. 72 Parkinson hastası ile 46 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerinde FreeSurfer yöntemi ile (125), Nyberg ve ark. 21 Parkinson hastası ile 20 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini FreeSurfer yöntemi (126) ile globus pallidus, putamen, nucleus caudatus hacimleri ölçüldüğünde iki grubun hacim değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir. Çalışmamızda IBASPM ve referans yöntem olan VolBrain ile yapılan ölçüm sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunda globus pallidus, putamen, nucleus caudatus hacimleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Schulz ve ark. 11 parkinson hastası ve 16 sağlık bireye ait manyetik rezonans görüntülerini kullanarak nucleus caudatus ve putamen'i manuel olarak işaretledikten sonra otomatik bölge büyütme temelli segmentasyon yaptıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir (127).

Kosta ve ark. 40 Parkinson hastası ile 40 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini manuel olarak bazal ganglion hacimlerini ölçtüklerinde putamen ile nucleus caudatus hacimlerini istatistiksel olarak anlamlı Parkinson hastalarında daha büyük bulunmuştur (120). Sterling ve ark. ise 40 Parkinson hastası ve 40 kontrol grubuna ait manyetik rezonans görüntülerini AutoSeg yöntemi kullanarak nucleus caudatus ile putamen hacimlerini ölçmüş, Parkinson hastalarında bu alanların anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir (128). Çalışmamızda MRICloud yöntemi ile ölçülen sağ ve sol nucleus caudatus ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı olduğu, Parkinson grubu ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, diğer ölçüm sonuçları arasında ise istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir.

Lee ve ark. 49 Parkinson hastası (tedavi edilmemiş, erken evre, demansı bulunmayan) ile 53 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini voksel

tabanlı morfometri yöntemi ile (129), Nemmi ve ark. 31 orta evre Parkinson hastası ile 20 sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini FSL-FIRST yöntemi ile (130) nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen hacimlerini ölçtükleri çalışmalarında putamen hacimlerinin Parkinson hastalarında anlamlı olarak azaldığı, diğer alanlarda ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Vasconcellos ve ark. 41 Parkinson hastası ve 55 kontrol grubuna ait manyetik rezonans görüntülerini FreeSurfer yöntemi kullanarak kortikal ve subkortikal yapıların hacimlerini ölçmüş, sağ ve sol nucleus caudatus ile putamen hacimlerinin Parkinson hastalarında anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Sağ ve sol globus pallidus hacimlerinin gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (131).

Geng ve ark. 16 erken evre Parkinson hastası (H&Y 1-2), 8 ileri evre Parkinson hastası (H&Y 3-4) ve 8 sağlıklı bireyin nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra hacimlerini manuel olarak ölçmüş ve grupları kendi arasında karşılaştırmıştır. Erken ve ileri evre Parkinson hastalarının putamen hacimlerinin ileri evre Parkinson hastalarında anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Sağlıklı grup ile erken evre Parkinson hastaları arasında putamen hacimlerinin erken evre Parkinson hastalarında anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Sağlıklı grup ile ileri evre Parkinson hastaları arasında putamen ile globus pallidus hacimlerinin Parkinson hastalarında anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Diğer alanlar için gruplar arasında anlamlı bir farka rastlamamışlardır (121).

Garcia-Vazquez ve Rodriguez-Ruano'nun 20 şizofreni hastası ve 18 kontrol grubunun sağ ve sol nucleus caudatus'un caput'unun hacimlerini IBASPM yöntemi ve manuel olarak ölçmüş, manuel ve otomatik segmentasyon arasındaki örtüşen voksellerin maksimum ortalama oranını kontroller için % 71, hastalar için % 52 bulmuşlardır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda nucleus caudatus'un caput'unu ölçmek için IBASPM yöntemini kullanmanın düşük bir performans gösterdiğini belirtmişler, ancak manuel yöntemle harcanan eforu azaltmak için ilk adım olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (113). Çalışmamızda da IBASPM

ile yapılan hacim ölçümleri hasta ve kontrol grubunda hacim ölçüm sonuçlarının referans yöntem ile tutarsız olduğu bulunmuştur.

Ahsan ve ark. 30 (15 kadın, 15 erkek) sağlıklı bireyin manyetik rezonans görüntülerini kullanarak manuel olarak kortikal ve subkortikal yapıların hacimlerini ölçtüklerinde erkeklerin globus pallidus hacimlerinin kadınlara göre daha büyük olduğunu, sağ elini kullanan kişilerin putamen hacimlerinin solaklara göre daha büyük olduğunu bulmuşlardır (132).

**Çizelge 4.13.** Literatürde Parkinson hastalarının bazal ganglion hacimleri (23, 25, 26, 121, 123, 125, 126, 128-131)

ÇALIŞMA	YÖNTEM	KİŞİ	GLOBUS PALLIDUS		NUCLEUS CAUDATUS		PUTAMEN		SUBSTANTIA NIGRA	
			GP-R	GP-L	NC-R	NC-L	PUT-R	PUT-L	SN-R	SN-L
Ceng (2006)	FSL-FIRST	Erken evre-PH:16	2480±450	5600±440			5860±580		550±140	
		Geç evre PH:8	2150±410	5450±340			4940±740		520±160	
		K:8	2660±360	5830±300			6720±570		570±110	
Menke (2009)	Manuel	PH:10							437 ±48*	416 ±57*
		K:10							518 ±60*	488 ±59*
Messina (2011)	FreeSurfer	PH:72	3120±400	6920±1100			9340±1200			
		K:46	2930±300	6490±700			9010±1100			
Sterling (2013)	AutoSeg	PH:40		2280*			3060*			
		K:40		2450*			3300*			
Lee (2014)	VBM	PH:49	3162 ± 399	6696± 648			9049 ± 962*			
		K:50	3228± 320	6650 ± 660			9736 ± 1063*			
Menke (2014)	FSL-VBM	PH:20	1952±523	2063±539	5167 ± 611	4835 ±560	5997±782	6076 ±879	499±105	484 ± 112
		K:19	1922 ± 448	1955 ±388	5145 ± 611	4925 ±538	5817 ±4613	5966 ±730		556 ±144
Mak (2014)	FIRST	Orta derece BG-PH: 25	3720 ± 660				3720±660			
		BG olmayan-PH: 65	3600 ± 840				3600±840			
Choi (2015)	FreeSurfer	PH:45	2900±600	6800±100			9100±1400			
		K:45	3200±400	6600±500			8900±2100			
Rolinski (2015)	FIRST	PH:32	2300±300	4400±600			6000±600			
		K:19	2300±400	4500±400			5900±800			
Nemmi (2015)	FSL-FIRST	PH:31	3790±620	5910±460			8270±640*			
		K:20	3400±470	6100±760			8780±1020*			
Nyberg (2015)	FreeSurfer	PH:21	1502,3	1646,1	3371,1	3354,3	4833,8	5183		
		K:20	1447	1548,3	3513,4	3474,2	4926,6	5238,3		
Vasconcelos (2018)	FreeSurfer	PH:41	1000±200	1000±100	2200±200*	2000±200*	3100±500*	3000±400*		
		K:55	1000±100	1000±200	2400±300*	2400±300*	3400±400*	3400±400*		
Çalışmamızda (2018)	MIRICloud	PH:43	1419±193	1346±201	3481±458*	3381±456*	3955±499	3758±460	226±39	316±48
		K:45	1386±158	1356±178	3249±406*	3165±417*	3989±427	3685±324	226±40	308±38
		PH:43	272±318	154±231	2362±842	282±743	3402±590	3402±590		
		K:45	266±274	124±222	2574±587	304±480	3379±520	3401±470		
VolBrain	(Referans)	PH:43	1157±210	1157±204	3353±452	3291±465	3852±485	3807±520		
		K:45	1108±140	1107±148	3327±384	3252±382	3883±461	3865±476		

R: Right L: Left PH: Parkinson hastaları grubu BG: Bilşesl gerileme

\* Anlamli fark K: Kontrol grubu SD: Standart sapma

Ort.: Ortalama



## 6. SONUÇLAR

Yapılan çalışmalarda manuel ölçüm yönteminin hacim ölçümünde altın standart yöntem olarak kabul edildiği görülmektedir. Ancak manuel olarak ölçüm yapmak hem tecrübe hem de zaman gerektirir. Literatürde bazal ganglionların hacim ölçüm sonuçlarına bakıldığında manuel yöntemle en yakın ölçüm yapan otomatik yöntemin VolBrain yöntemi olduğu görülmüştür. Bu nedenle VolBrain yöntemi MRICloud ile IBASPM yöntemini ile elde edilen hacim ölçüm yöntemleri karşılaştırılırken referans yöntem olarak alınmıştır.

Otomatik ölçüm yapan VolBrain, MRICloud, IBASPM yöntemiyle atlaslarına tanımlanmadığı için bazı yapıların hacimleri ölçülememiştir. Bu nedenle substantia nigra hacmi sadece MRICloud yöntemiyle, nucleus subthalamicus hacmi ise sadece IBASPM yöntemiyle ölçülmüştür. Nucleus subthalamicus hacminin IBASPM yöntemiyle ölçülebileceği belirtilmiş olsa bile yapılan hacim ölçüm sonuçlarının çoğunun sıfır çıktığı görülmüştür. Bundan dolayı çalışmaya nucleus subthalamicus hacimleri dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda MRICloud servisi, IBASPM yazılımı, VolBrain servisi kullanılarak bazal ganglionların hacimleri otomatik olarak hesaplanmıştır. Volbrain ve IBASPM yöntemiyle bazal ganglionların hacimleri ölçüldüğünde iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. MRICloud yöntemiyle yapılan hacim ölçümlerine bakıldığında sağ ve sol taraf nucleus caudatus ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı olduğu, Parkinson grubu ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. MRICloud yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarında yapılan diğer ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir.

MRICloud ve IBASPM yöntemiyle elde edilen hacim değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; MRICloud yöntemi ile gerçekleştirilen ölçüm değerlerinin IBASPM yöntemine göre daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda iki yöntemin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü sol nucleus caudatus hacimleri dışında iki yöntemin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir.

MRICloud ve IBASPM yöntemi ile elde edilen hacim sonuçlarının referans ölçüm yöntemi (VolBrain) ile olan ilişki düzeylerinin incelenmesi amacıyla yapılan korelasyon analizi sonucuna göre MRICloud yöntemiyle elde edilen hacim sonuçlarının referans yöntem ile daha korele olduğu görülmüştür.

MRICloud ve IBASPM yöntemleri ile elde edilen bazal ganglion hacim sonuçlarının referans değere (VolBrain) göre tutarlılığı incelenmiştir. MRICloud ile yapılan hacim ölçümleri hasta grubunda globus pallidus dışında ölçüm sonuçlarının referans yöntem ile tutarlı olduğu, kontrol grubunda ise nucleus caudatus dışında referans yöntem ile tutarsız olduğu bulunmuştur. IBASPM ile yapılan hacim ölçümleri hasta ve kontrol grubunda hacim ölçüm sonuçlarının referans yöntem ile tutarsız olduğu bulunmuştur.

## 7. ÖZET

Bazal ganglionlar beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yerleşmiş motor kontrolden sorumlu subkortikal nukleus grubudur (9). Otomatik hacim ölçüm yöntemlerinin Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerdeki bazal ganglion hacim sonuçlarını incelemek, sonuçların birbiri ile olan ilişkisine bakmak, bu yöntemlerin sonuçları hakkında klinisyenlere bilgi vermek, PH tanısını desteklemek ve fayda sağlamak amaçlanmıştır (23, 26, 30).

Kasım 2015 ve Ekim 2017 tarihleri arasında 3D-T1 ağırlıklı MPRAGE sekansında, 1mm kesit kalınlığında çekilen 43 Parkinson hastası ve 45 sağlıklı bireye ait manyetik rezonans görüntüleri çalışmaya alınmıştır. İki grubun bazal ganglionlarının hacimleri IBASPM yazılımı, MRICloud servisi ve VolBrain servisi kullanılarak ölçülmüştür.

Volbrain ve IBASPM yöntemiyle bazal ganglionların hacimleri ölçüldüğünde iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. MRICloud yöntemiyle yapılan hacim ölçümlerine bakıldığında sağ ve sol taraf nucleus caudatus ölçümlerinin hasta ve kontrol grubu arasında (Parkinson hastalarında daha büyük olmak üzere) anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır, diğer ölçüm sonuçları arasında ise istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir. MRICloud yöntemi ile gerçekleştirilen ölçüm değerlerinin IBASPM yöntemine göre daha yüksek düzeyde ölçüm yaptığı bulunmuştur. Hasta grubunda iki yöntemin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise MRICloud ve IBASPM yöntemlerinin ölçtüğü sol nucleus caudatus hacimleri dışında iki yöntemin ölçtüğü hacimlerin istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Korelasyon analizine göre MRICloud yöntemiyle elde edilen hacim sonuçlarının referans yöntem ile daha korele olduğu görülmüştür.

Çalışmamız sonucunda otomatik ölçüm yöntemlerinin birbirinden istatistiksel olarak farklı sonuçlar verdiği görülmektedir. Manuel ve otomatik yöntemler ile hacim hesaplamaları yapıp birbiri ile olan ilişkileri değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme, Parkinson hastalığı, bazal ganglionlar, IBASPM, MRICloud, VolBrain

## 8. ABSTRACT

Basal ganglia are the subcortical nucleus group responsible for motor control located within the substantia alba, deep within the brain hemispheres (9). The aim of this study is to investigate the results of automatic volume measurement methods of basal ganglia volume in patients with Parkinson's disease (PD) and healthy individuals, to look at the relationship between the results, to inform clinicians about the results of these methods, to support the diagnosis of PD and to provide benefit (23, 26, 30).

Magnetic resonance images of 43 parkinson's disease patients and 45 healthy subjects, taken in the 3D-T1-weighted MPRAGE sequence, between November 2015 and October 2017, were used. The volumes of the basal ganglia of the two groups were measured using the IBASPM software, the MRICloud service and the VolBrain service.

When the volumes of basal ganglia were measured with Volbrain and IBASPM method, no significant difference was found between the two groups. When MRICloud volume measurements were considered, a significant difference was found in the right and left side nucleus caudatus measurements between the patient and control group (greater in Parkinson's patients), there was no statistical difference between other measurement results. It was found that MRICloud measurement was higher than IBASPM. In the patient group, it was determined that the volumes measured by two methods were statistically different. In the control group, the volumes measured by two methods were found to be statistically different, except for the left nucleus caudatus volumes measured by MRICloud and IBASPM methods. According to the correlation analysis, the volume results obtained by MRICloud method were more correlated with the reference method.

As a result of our study, it is seen that automatic measurement methods give statistically different results from each other. Volume calculations should be made by manual and automatic methods and their relations with each other should be evaluated.

**Keywords:** Magnetic resonance imaging, Parkinson's disease, basal ganglia, IBASPM, MRICloud, VolBrain

## 9. KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817.
2. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The New England journal of medicine 2003; 348: 1356-64.
3. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. American journal of epidemiology 2003; 157: 1015-22.
4. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology 2006; 5: 525-35.
5. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. Acta neurologica Scandinavica 2017; 136: 570-84.
6. Bolayır E, Taş A, Topalkara K, Akyüz A, Topaktaş S. Sivas İl Merkezinde Parkinson Hastalığı Prevalansı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 24: 65-8.
7. Torun S, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskişehir, Turkey. European journal of neurology 1995; 2: 44-5.
8. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2015; 36: 411-3.
9. Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. Frontiers in systems neuroscience 2014; 8: 1-18.
10. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2012; 2: 1-20.
11. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? Trends in neurosciences 2004; 27: 585-8.

12. Aziz T, Pereira EA. Basal ganglia. In: Crossman AR, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41 ed. Edinburgh, Churchill Livingstone: Elsevier; 2016. p. 364-73.
13. Fahn S, Jankovic J. Parkinsonizm Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı. In: Akbostancı MC, editor. *Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. p. 79.
14. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brainstem lesions in Parkinsonism. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1953; 16: 213-26.
15. Wu T, Wang J, Wang C, Hallett M, Zang Y, Wu X, et al. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. *Neuroscience letters* 2012; 524: 55-9.
16. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism & related disorders* 2009; 15: 237-40.
17. Ben-Shlomo Y, Sieradzan K. Idiopathic Parkinson's disease: epidemiology, diagnosis and management. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* 1995; 45: 261-8.
18. Rodriguez-Violante M, Zeron-Martinez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Archives of medical research* 2017; 48: 221-7.
19. Delenclos M, Jones DR, McLean PJ, Uitti RJ. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism & related disorders* 2016; 22: 106-10.
20. Mitchell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology* 2004; 127: 1693-705.
21. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; 64: 40-6.
22. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 368-76.
23. Menke RA, Scholz J, Miller KL, Deoni S, Jbabdi S, Matthews PM, et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *NeuroImage* 2009; 47: 435-41.
24. Sammet S. Magnetic resonance safety. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 444-51.

25. Choi SM, Kim BC, Chang J, Choi KH, Nam TS, Kim JT, et al. Comparison of the Brain Volume in Essential Tremor and Parkinson's Disease Tremor Using an Automated Segmentation Method. *European neurology* 2015; 73: 303-9.
26. Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Human brain mapping* 2014; 35: 1681-90.
27. Nair SR, Tan LK, Mohd Ramli N, Lim SY, Rahmat K, Mohd Nor H. A decision tree for differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease using 3-T MR imaging. *European radiology* 2013; 23: 1459-66.
28. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain imaging and behavior* 2018; 12: 1-18.
29. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in neuroinformatics* 2016; 10: 1-14.
30. Fioravanti V, Benuzzi F, Codeluppi L, Contardi S, Cavallieri F, Nichelli P, et al. MRI correlates of Parkinson's disease progression: a voxel based morphometry study. *Parkinson's disease* 2015; 2015: 1-8.
31. Strzelec B, Chmielewski PP, Gworys B. The Terminologia Anatomica matters: examples from didactic, scientific, and clinical practice. *Folia morphologica* 2017; 76: 340-7.
32. Sarikcioglu L, Altun U, Suzen B, Oguz N. The evolution of the terminology of the basal ganglia, or are they nuclei? *Journal of the history of the neurosciences* 2008; 17: 226-9.
33. Taner D. Bazal Ganglionlar (Nuclei Basales). In: Doğan T, editor. *Fonksiyonel Nöroanatomi*. Ankara: ODTÜ YAYINCILIK; 2015. p. 170-8.
34. Turner RS, Desmurget M. Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Current opinion in neurobiology* 2010; 20: 704-16.
35. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and cognition* 2000; 42: 183-200.

36. Arıncı K, Elhan A. Beyin hemisferlerinin gri cevheri (Substantia grisea encephali). *Anatomi*. 5 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 312-3.
37. Hirabayashi H, Tengvar M, Hariz MI. Stereotactic imaging of the pallidal target. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17: 130-4.
38. O'Gorman RL, Shmueli K, Ashkan K, Samuel M, Lythgoe DJ, Shahidiani A, et al. Optimal MRI methods for direct stereotactic targeting of the subthalamic nucleus and globus pallidus. *European radiology* 2011; 21: 130-6.
39. Bilgiç B. Bazal Ganglionlar: Anatomi, Fizyoloji ve İşlevleri. In: Emre M, editor. *Parkinson Hastalığı*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010. p. 27-35.
40. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural plasticity* 2003; 10: 107-20.
41. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23: 548-59.
42. Hall J, Guyton A. Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları. In: Yeğen Çağlayan B, editor. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 12 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 681-96.
43. Berke JJ. The claustrum, the external capsule and the extreme capsule of *Macaca mulatta*. *The Journal of comparative neurology* 1960; 115: 297-331.
44. Carpenter BM, Sutin J. *The Corpus Striatum*. Human Neuroanatomy. 8 ed. Baltimore, Maryland 1983. p. 579-611.
45. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR American journal of neuroradiology* 2004; 25: 356-69.
46. Lim SJ, Fiez JA, Holt LL. How may the basal ganglia contribute to auditory categorization and speech perception? *Frontiers in neuroscience* 2014; 8: 1-18.



47. Hara DMO, Kalia SK, Kalia LV. Emerging Disease-Modifying Strategies Targeting alpha-Synuclein for the Treatment of Parkinson Disease. *British journal of pharmacology* 2018; 175: 3080-9.
48. Pan PY, Zhu Y, Shen Y, Yue Z. Crosstalk between presynaptic trafficking and autophagy in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2018; 2018: 1-8.
49. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.
50. Kim SW, Jang YJ, Chang JW, Hwang O. Degeneration of the nigrostriatal pathway and induction of motor deficit by tetrahydrobiopterin: an in vivo model relevant to Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2003; 13: 167-76.
51. Mathai A, Smith Y. The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. So what? *Frontiers in systems neuroscience* 2011; 5: 1-10.
52. Strafella AP, Ko JH, Grant J, Fraraccio M, Monchi O. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study. *The European journal of neuroscience* 2005; 22: 2946-52.
53. Tritsch NX, Carter AG. Parkinson's Disease: A Thalamostriatal Rebalancing Act? *Neuron* 2016; 89: 675-7.
54. Wall NR, De La Parra M, Callaway EM, Kreitzer AC. Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron* 2013; 79: 347-60.
55. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998; 86: 353-87.
56. Przedborski S. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 79.
57. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2011; 22: 1-15.

58. Abbas MM, Koh WP, Tan EK, Tan LCS. Positive predictive value of different methods for identifying Parkinson's disease cases in an epidemiological study. *Parkinsonism & related disorders* 2018; 54: 119-120.
59. Fleury V, Brindel P, Nicastro N, Burkhard PR. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. *Parkinsonism & related disorders* 2018; 54: 30-39.
60. Gasparini F, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Metabotropic glutamate receptors for Parkinson's disease therapy. *Parkinson's disease* 2013; 2013: 1-11.
61. Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D, Jr. Hagg T, et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2007; 66: 329-36.
62. Litvan I, Halliday G, Hallett M, Goetz CG, Rocca W, Duyckaerts C, et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2007; 66: 251-7.
63. Weidong L, Shen C, Jankovic J. Etiopathogenesis of Parkinson disease: a new beginning? *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2009; 15: 28-35.
64. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2010; 23: 228-42.
65. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012; 2: 1-15.
66. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodriguez E, Menendez-Gonzalez M, Poppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International archives of medicine* 2010; 3: 1-6.
67. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006; 5: 235-45.
68. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 464-74.

69. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of neurology* 2006; 59: 591-6.
70. Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26: 775-83.
71. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23: 1799-807.
72. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; 81: 1008-13.
73. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24 : 656-64.
74. Maetzler W, Hausdorff JM. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2012; 27: 627-33.
75. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992; 55: 181-4.
76. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology* 2001; 124: 2131-46.
77. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of neurology* 1997; 41: 58-64.
78. Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain: a journal of neurology* 1980; 103: 301-14.
79. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Fung VS. Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24: 1344-51

80. Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1990; 53: 749-53.
81. Lee HJ, Lee WW, Kim SK, Park H, Jeon HS, Kim HB, et al. Tremor frequency characteristics in Parkinson's disease under resting-state and stress-state conditions. *Journal of the neurological sciences* 2016; 362: 272-7.
82. Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G. Provocation of Parkinsonian tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23: 1019-23.
83. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinson's disease* 2016; 2016: 1-18.
84. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21: 1856-63.
85. Pintor LP, Valdeoriola F, Fernandez-Egea E, Sanchez R, Rami L, Tolosa E, et al. Use of electroconvulsive therapy in Parkinson disease with residual axial symptoms partially unresponsive to L-dopa: a pilot study. *The journal of ECT* 2012; 28: 87-91.
86. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS. Postural instability in patients with Parkinson's disease. *Epidemiology, pathophysiology and management. CNS drugs* 2013; 27: 97-112.
87. Kegelmeyer DA, Kloos AD, Thomas KM, Kostyk SK. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Physical therapy* 2007; 87: 1369-78.
88. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30: 1591-601.
89. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kijes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with

- parkinson's disease. Archives of physical medicine and rehabilitation 2003; 84: 1669-74.
90. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2004; 19: 871-84.
  91. Singh R, Pentland B, Hunter J, Provan F. Parkinson's disease and driving ability. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2007; 78: 363-366.
  92. Vreeling FW, Jolles J, Verhey FR, Houx PJ. Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: methodological issues. Journal of neurology 1993; 240: 495-504.
  93. Vreeling FW, Verhey FR, Houx PJ, Jolles J. Primitive reflexes in Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1993; 56: 1323-6.
  94. Perju-Dumbrava L, Lau K, Phyland D, Papanikolaou V, Finlay P, Beare R, et al. Arytenoid cartilage movements are hypokinetic in Parkinson's disease: A quantitative dynamic computerised tomographic study 2017; 12: 1-17.
  95. Sabate M, Gonzalez I, Ruperez F, Rodriguez M. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. Journal of the neurological sciences 1996; 138: 114-9.
  96. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2002; 17: 445-54.
  97. Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2003; 18: 646-51.
  98. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain: a journal of neurology 2000; 123: 733-45.

99. Lohle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; 116: 1483-92.
100. Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2004; 17: 137-45.
101. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology* 2008; 15: 14-20.
102. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988; 51: 745-52.
103. Kauffman G. Nobel Prize for MRI Imaging Denied to Raymond V. Damadian a Decade Ago *The Chemical Educator* 2014; 19: 73-90.
104. Macchia RJ, Termine JE, Buchen CD. Raymond V. Damadian, M.D.: magnetic resonance imaging and the controversy of the 2003 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *The Journal of urology* 2007; 178: 783-5.
105. Karaoğuz RM, Oğuz D, Altuner Kayhan T. Manyetik rezonans ortamı için geliştirilmiş kalp pilleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012; 40: 69-75.
106. Herek D, Karabulut N. Manyetik Rezonans Görüntüleme. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1: 214-22.
107. Andrew ER. Nuclear magnetic resonance and the brain. *Brain topography* 1992; 5: 129-33.
108. Peden CJ, Menon DK, Hall AS, Sargentoni J, Whitwam JG. Magnetic resonance for the anaesthetist. Part II: Anaesthesia and monitoring in MR units. *Anaesthesia* 1992; 47: 508-17.
109. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia: JASS* 2009; 87: 127-51.
110. Sankara Narayanan S, Ramakrishnan M. Software As A Service: MRICloud Automated Brain MRI Segmentation And Quantification Web Services. *International Journal of Computer Engineering & Technology* 2017; 8: 38-48.

111. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, Li Y, Kolasny A, Vaillant MA, et al. MRICloud: Delivering High-Throughput MRI Neuroinformatics as Cloud-Based Software as a Service. *Computing in Science & Engineering* 2016; 18: 21-35.
112. Alemán-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernandez P, editors. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping; 2006 June 11-15, 2006; Florence, Italy: NeuroImage.
113. Garcia-Vazquez V, Rodriguez-Ruano A. Use of IBASPM Atlas-based Automatic Segmentation Toolbox in Pathological Brains: Effect of Template Selection. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; Dresden, Germany 2008.
114. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008; 50: 569-81.
115. Tzarouchi LC, Astrakas LG, Xydis V, Zikou A, Kosta P, Drougia A, et al. Age-related grey matter changes in preterm infants: an MRI study. *NeuroImage* 2009; 47: 1148-53.
116. Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, McCaffrey D, Harezlak J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *NeuroImage* 2010; 51: 1334-44.
117. Caslake R, Moore JN, Gordon JC, Harris CE, Counsell C. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 1202-7.
118. Li DH, He YC, Liu J, Chen SD. Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific reports*. 2016; 6: 1-9.
119. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between

- parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Archives of neurology* 2007; 64: 1635-40.
120. Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2006; 253: 26-32.
  121. Geng DY, Li YX, Zee CS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2006; 58: 256-62.
  122. Li DTH, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua SE, McAlonan GM, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *NeuroImage Clinical* 2018; 20: 365-73.
  123. Rolinski M, Griffanti L, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Wilcock GK, Filippini N, et al. Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease. *NeuroImage Clinical* 2015; 8: 126-32.
  124. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. *AJNR American journal of neuroradiology* 2014; 35: 2257-64.
  125. Messina D, Cerasa A, Condino F, Arabia G, Novellino F, Nicoletti G, et al. Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders* 2011; 17: 172-6.
  126. Nyberg EM, Tanabe J, Honce JM, Krmpotich T, Shelton E, Hedeman J, et al. Morphologic changes in the mesolimbic pathway in Parkinson's disease motor subtypes. *Parkinsonism & related disorders* 2015; 21: 536-40.
  127. Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Annals of neurology* 1999; 45: 65-74.



128. Sterling NW, Du G, Lewis MM, Dimaio C, Kong L, Eslinger PJ, et al. Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2013; 34: 2510-6.
129. Lee HM, Kwon KY, Kim MJ, Jang JW, Suh SI, Koh SB, et al. Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism & related disorders* 2014; 20: 622-6.
130. Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Peran P. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiology of aging* 2015; 36: 424-33.
131. Vasconcellos LF, Pereira JS, Adachi M, Greca D, Cruz M, Malak AL, et al. Volumetric brain analysis as a predictor of a worse cognitive outcome in Parkinson's disease. *Journal of psychiatric research* 2018; 102: 254-60.
132. Ahsan RL, Allom R, Gousias IS, Habib H, Turkheimer FE, Free S, et al. Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *NeuroImage* 2007; 38: 261-70.