

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SPİNO SEREBELLAR ATAKSİLİ OLGULARDA  
MRG İLE KANTİTATİF SEREBELLAR  
VOLÜM ÖLÇÜMLERİ VE KLİNİK KORELASYONU

Dr. Nurgül TUNÇÇEKİÇLER

Radyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2013



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLİ OLGULARDA  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE  
VOLÜM ÖLÇÜMLERİ VE KLİNİK KORELASYONU

Dr. Nurgül TUNÇÇEKİÇLER

Radyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr.Baki ADAPINAR

ESKİŞEHİR

2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurgül TUNÇÇEKİÇLER'e ait "Spinocerebellar ataksili olgularda manyetik rezonans görüntüleme ile volüm ölçümleri ve klinik korelasyonu" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: . .2013

Jüri Başkanı Prof.Dr.Baki ADAPINAR  
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Nevbahar Akçar DEĞİRMENCİ  
Radyoloji Anabilim Dalı

Yedek Üye Doç.Dr.Cüneyt ÇALIŞIR  
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nun tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana daima yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Baki ADAPINAR'a, uzmanlık tezimin hazırlanmasında her aşamada destek olan Nöroloji Anabilim Dalında görevli sayın hocam Prof. Dr. Belgin Demet ÖZBABALIK ADAPINAR'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri esirgemeyen Prof. Dr. Tamer KAYA'ya, Prof. Dr. Ragıp ÖZKAN'a, Prof. Dr. Mahmut KEBAPÇI'ya, Prof. Dr. Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ'ye, Doç. Dr. Cüneyt ÇALIŞIR'a, Yrd. Doç. Dr. Berat ACU'ya, Yrd. Doç. Dr. Suzan ŞAYLISOY'a, Yrd. Doç. Dr. Taylan KARA'ya; tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalında görevli değerli hocam Doç. Dr. Didem ASLANTAŞ'a desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim .

Eğitimim boyunca bana destek olan aileme, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde çalışan teknisyenlere ve yardımcı sağlık personeline de ayrıca teşekkür ederim.

## ÖZET

**Tunççekiçler, N. Spinoserebellar ataksili olgularda Manyetik Rezonans Görüntüleme ile volüm ölçümleri ve klinik korelasyonu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Mayıs 2011-Mart 2013 tarihleri arasında nöroloji ve radyodiagnostik anabilim dallarında gerçekleştirildi. Çalışmaya otuz SCA hastası ve otuz yaş eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü dahil edildi. Bu kişilerden 1,5 Tesla MR cihazıyla yüksek rezolüsyonlu 3D MR T1 ağırlıklı imajlar elde edildi. Görüntüler Osirix programı kullanılarak işlendi. Yarı otomatik volümetrik yaklaşımla yapılarak beyin sapı ve serebellum hacimleri elde edildi. SCA hastaların klinik disfonksiyonları SARA (Skala for the Assessment and Rating of Ataxia) ve MMSE (Mini Mental State Examination) ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 20 versiyonu kullanılarak hesaplandı. Bu çalışmanın amacı spinoserebellar ataksisi olanlarda serebellum ve beyin sapı hacimleri ile klinik bulguların korelasyonu araştırmaktır. SCA hastalarında serebellum ve beyin sapı hacmi kontrol grubuna oranla düşüktür. SARA skoru ile beyin sapı hacmi ve SARA skoru ile serebellum hacmi arasında anlamlı lineer azalma bulundu. SCA hastalarında duruş ve yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonu alt skorları yükseldikçe serebellum ve beyin sapı hacimleri düşmektedir. Beyin sapı ve serebellum atrofisinin her ikisi de SCA'daki klinik disfonksiyona bağımsız olarak katkıda bulunmaktadır. Tüm SARA skorları beyin sapı ve serebellum volümleri ile ters korelasyon göstermektedir. MMSE ile serebellum ve beyin sapı hacimleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Bunun dışında hastalık süresi ile beyin sapı ve serebellum hacimleri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur. Bizim çalışmamız MRG'nin SCA'nın şiddetini göstermede dikkat çekici bir belirteç olduğunu göstermek açısından güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Volümetrik MRG ölçümleri çok değerli bir hastalık göstergesi olabilir ve hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ataksi,atrofi, beyin sapı, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), klinik scala, serebellum, spinoserebellar ataksi (SCA). Volümetrik ölçüm

## ABSTRACT

**Tunçkeçiler, N. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Radiology. Medical speciality thesis, Eskisehir, 2013.** This study was performed prospectively in Eskişehir Osmangazi University Department of Radiology and Neurology between May 2011 and March 2013. Thirty cases with SCA (spinocerebellar ataxia) patient and age-matched thirty healthy volunteer included the study. In all subjects, high-resolution T1 weighted images were obtained with a 1.5 Tesla MR (Magnetic Resonance) imaging scanner. Image data processing was performed by using Osirix software. Individual cerebellar and brain stem volumes were calculated by semiautomated volumetry approaches. For all patients with SCA, clinical dysfunction was scored according to the SARA (Scala for the Assessment and Rating of Ataxia) and MMSE (Mini Mental State Examination). Statistical analyses were calculated with the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 20. The aim of this study was to investigate SCA patients cerebellar volume and brain stem volume correlation clinical dysfunction. Cerebellar and brain stem volume lower in patients with SCA compared with control. Significant linear dependencies were found between SARA and cerebellum volume and between SARA and brain stem volume. SCA patients higher posture and gait subscores, speech subscores, the limb kinetic subscore had smaller volumes of the brain stem and cerebellum. Both cerebellar and brain stem atrophy contributed independently clinical dysfunction in SCA. All subscores SARA was inversely correlated with the brain stem and cerebellar volumes. Significant correlation between MMSE and cerebellum volume and between MMSE and brain stem volume. Beyond this, we found an inverse correlation between disease duration and brain stem volume and between disease duration and cerebellum volume. Our data provide strong evidence that MRI is an attractive surrogate markers of disease severity in SCA. Volumetric MRI analysis may serve as a valuable surrogate disease marker and use to monitor disease progression.

**Key Words:** Ataxia, atrophy, brain stem, cerebellum, clinical scale, MRI (Magnetic Resonance Imaging), Spinocerebellar ataxia (SCA), Volumetric analysis.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebellum Embriyolojisi	2
2.2. Serebellum Histoloji	2
2.3.Serebellum Anatomisi	3
2.3.1.Serebellumun Bölümleri ve İşlevleri	6
2.4. Ataksi	10
2.4.1. Serebellar Ataksili Hastalarda Nörolojik Bulgular	11
2.4.2.Ataksilerin Etyolojik Sınıflaması	14
2.5.Manyetik Rezonans Görüntülemenin Temelleri	19
2.6.MRG’de kullanılan Temel İnceleme Sekansları	23
2.6.1.Spin Eko Sekanslar	23
2.6.2.Inversion Recovery Sekanslar	24
2.6. 3.Gradient EKO	25
2.6.4.Saturation recovery, partial saturation	25
2.6.5. Hızlı (Fast or Turbo) Spin Eko ( FSE, TSE) Sekanslar	25
2.6.6.Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	26
2.6.7.Ekoplanar Görüntüleme ( EPI)	26
2.7. Volüm Görüntüleme ve Volümetrik Ölçümler	27
2.8.Spinoserebellar Ataksilerde M RG Bulguları	26
	Sayfa



3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta popülasyonu	29
3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi	29
3.3. Görüntülerin ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	30
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
EK1: Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Skalası (SARA)	61
EK2: Standardize Mini Mental değerlendirme testi (MMSE)	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
CAG: Sitozin-Adenin-Guanin  
CA: Serebellar atrofi  
CMCT: Santral motor kondüksiyon zamanı;  
DRLPA: Dentato-rubro-pallido-luysian atrofi  
EA: Epizodik ataksi  
FA: Flip Açısı  
GRE: Gradient eko  
ICAR: İnternational Cooperatif Ataxia Rating Scala, Uluslararası Ataksi Değerlendirme Skalası  
MMR: Motor mental gerilik  
MMSE: Mini Mental State Examination, Mini Mental Durum Muayenesi  
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme  
MSA-C: Multipl Sistem Atrofi -C  
OPCA: Olivopontocerebellar atrofi  
PET: Pozitron Emisyon Tomografi  
PMCT: Periferik motor kondüksiyon zamanı  
PNP: Periferik nöropati  
SCA: Spinocerebellar ataksi  
SSS: Santral sinir sistemi  
SARA: Skala for the Assessment and Rating of Ataxia, Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Skalası  
TR (Time Repetition): Tekrarlama zamanı  
TE (Time Echo): Dinlenme zamanı  
TI (Time Inversion): 180 derece ve 90 derece pulslar arası geçen süre

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

- 2.1. Serebellum Anatomisi
- 4.1. Çalışma grubundaki kişilerin cinsiyete göre dağılım grafiği
- 4.2. SCA ve kontrol grubunda İndepedent Samples t-Testi ile volümetrik analiz grafiği
- 4.3. Serebellum hacmi ile total SARA skoru arasındaki lineer regresyon grafiği
- 4.4. Beyin sapı hacmi ile total SARA skoru arasındaki lineer regresyon grafiği
- 4.5. Serebellum hacmi ile MMSE skoru arasındaki lineer regresyon grafiği
- 4.6. Serebellum hacmi ile hastalık süresi arasındaki lineer regresyon grafiği

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa

- 4.1. Vaka ve kontrol gruplarının istatistiksel yaş analizi
- 4.2. SCA Hastalarının Volümetrik Verileri SARA Skoru Değerleri
- 4.3. SCA Hastalarının Volümetrik Verileri Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi Değerleri
- 4.4. SCA Hastalarının Volümetrik Verileri ve MMSE Skorları
- 4.5. SCA ve Kontrol Grubunun 3D MRG Ortalama Volümetrik Değerleri ve Klinik Bulguları
- 4.6. SCA Hastalarında Tüm Nonparametrik İstatistik Analizler
- 5.1. Spinocerebellar Atakside MRG’de Saptanan Atrofi Bulguları (Tablo Döhlinger ve arkadaşlarının Nisan 2008’de ‘The Cerebellum’ dergisinde yayınlanan makalesinden alıntıdır).
- 5.2. SCA Alt Tiplerinde Tipik Klinik Bulgular (Tablo Schöls ve arkadaşlarının Mayıs 2004 'te ‘Neurology’ dergisinde yayınlanan makalesinden alıntıdır).

## 1-GİRİŞ:

Spinocerebellar ataksiler (SCA) otozomal dominant geçiş gösteren, klinik ve genetik olarak heterojen yapıya sahip bir nörodejeneratif hastalık grubudur. SCA alt-tiplerinin klinik bulguları büyük oranda örtüşür. Şimdiye kadar bilinen ve çoğunun genetik özellikleri saptanmış yaklaşık otuz farklı tipte otozomal dominant herediter ataksi vardır ancak literatüre sürekli yeni tipleri eklenmektedir. Bunlardan biri kompleks form olan dentatorubropallidoluysian atrofi (DRPLA), ikincisi de epizodik ataksidir (EA). Diğerleri SCA olarak adlandırılır. Yaygın SCA alt-tipleri SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'dır, en yaygın SCA3'tür (1). Otozomal dominant serebellar ataksilerin görülme sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde bazı farklılıklar gösterir. Prevalansını bazı çalışmalar 1-4/100.000 aralığında bildirmektedir (2,3). Bununla birlikte etnik ve coğrafi özelliklere göre farklı dağılım gösterebilir. Spinocerebellar ataksiler, ataksiye eşlik eden diğer nöroanatomik yapıların etkilenip etkilenmemesine ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır (1).

Hastaların çoğunda dengesizlik atakları dışında nistagmus ve hafif serebellar bulgular saptanabilir, daha sonraki yıllarda kalıcı ataksi yerleşebilir. Spinocerebellar ataksilerin klinik özellikleri ve başlangıç yaşları büyük oranda birbirleri içine geçmiştir, sadece klinik bulgular ve nörogörüntüleme ile birbirlerinden ayırt edilmeleri sıklıkla güçtür. Ancak Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) in vivo ekstraserebellar tutulumu saptayabildiği onaylanmıştır. MRG SCA'daki nörodejenerasyonun kapsamının araştırılması için değerli bir yöntem haline gelmiştir (4). Bu çalışmanın amacı MRG'de ölçülen serebellum hacmi ile klinik arasındaki korelasyonun araştırılmasıdır.

## 2 -GENEL BİLGİLER

Serebellum beyin sapı ile birlikte posterior kranial fossada yer alır, dördüncü ventrikülün çatısını oluşturur ve pons ve medulla oblongatının dorsal yüzeylerini örter. Erişkinde serebellum yaklaşık 150 gr ağırlığında olup, tüm beynin yüzde onu kadar bir ağırlığa sahiptir. Serebral korteks ile karşılaştırıldığında serebellum yüzey alanı yaklaşık olarak serebral korteksin yüzde kırkı kadardır (5).

### 2.1. Serebellum Embriyolojisi

Embriyolojik yaşamın başında primer beyin vezikülleri denilen üç dilatasyon ortaya çıkar:) Prozensefalon (ön beyin),mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin), şeklindedir. Rombensefalon, myelensefalon (medulla oblongatayı oluşturur) ve metensefalon (serebellum ve ponsu oluşturur) olarak ikiye bölünür.

İntrauterin sekiz ila onuncu haftalar arasında rombensefalonun rostral ucunda yer alan dudaklarda posteriora doğru bir çıkıntı oluşur. Flokkulus orta hatta alt vermişin bir bölümü olan nodül ile birleşerek flokkülönodüler lobu oluşturur. İntrauterin onikinci haftada suboksipital yüzde primer fissür ile birlikte serebellumun diğer fissürleri ortaya çıkmaya başlar (5).

### 2.2. Serebellum Histolojisi

Serebellar korteks üç tabakadan oluşur. Bunlar;

Granüler hücre tabakası, pürkinje hücre tabakası, moleküler hücre tabakasıdır. Serebellum korteksinde üç tip nöron bulunur. İçte moleküler( pleksiform tabaka) dışta granüler (nükleer tabaka) ve ikisinin arasında pürkinje hücre katı(ganglioner tabaka) .

**Granüler Tabaka ( Nükleer tabaka) :** Medullaya (beyaz cevhere) komşu en iç tabakadır. İki tip nöron bulunur. Granüler nöron: En küçük nöronlardır. Dendritleri: üç ila altı kısa dendriti serebelluma giren mossy fibrillerin aksonlarıyla sinaplaşır. Bu sinaptik alanlara sinaptik glomerulus denir (6). Aksonu: myelinsizdir, en dıştaki moleküler tabakaya geçerek ikiye ayrılır. Bu dallar yüzeye paralel seyirlidir (paralel fibriller). Akson T harfi biçimindedir. Golgi nöronları (İç stellat

hücre): Granüler hücreler ile Purkinje hücreleri arasında bulunan yıldız şekilli nöronlardır.

**Purkinje Hücre Tabakası:** Büyük Purkinje nöronlarının bulunduğu tabakadır. Dendritlerinin dallanmaları bir düzlem üzerinde olduğundan yelpaze biçimindedir. Dışa doğru uzanarak granüler nöronların paralel fibrilleriyle sinaplaşır. Aksonu ak cevhere geçerek, büyük bir kısmı intraserebellar çekirdeklerde bir kısmı da kortekste sonlanır. Serebellum korteksinden dışarıya uyarı gönderen sadece purkinje hücreleridir. Bu uyarı inhibe edicidir Sinaptik noktalar dışında perikaryon tamamen glial hücre uzantıları ile kuşatılmıştır (6).

**Moleküler Tabaka:** Genellikle akson ve dendritlerden yapılmıştır. Az sayıdaki nöronlar yıldız biçimlidir. Yüzeysel stellat hücre ve derin stellat hücre olmak üzere ikiye ayrılır.

**Korteksteki Afferent Fibriller:** Mossy fibriller (yosun biçimli): Granüler tabakaya girince bol dallanmalarla üzüm şeklinde sinaptik sonlanma yaparlar ya da bunların merkezini oluşturduğu "serebellar glomerülü" şeklinde sonlanır. Mossy fibrilleri eksitatördür. Tırmanıcı fibriller: Dallanmadan granüler tabakayı geçer, tek bir Purkinje hücrelerine ulaşınca dallanmaya başlar, bu dallar Purkinje hücrelerinin dendritleri ile sinaplaşır. Mossy ve tırmanıcı fibriller kortekse duyuşal bilgi taşır, eksitatördür. Tırmanıcı fibriller tek bir Purkinje hücreleri ile sinaps yapar. Mossy fibriller yüzlerce granüler nöronu uyararak, Purkinje hücrelerini uyarmasını sağlar. Granüler nöronların dışında diğerleri (basket, Golgi, stellat ve Purkinje hücreleri) inhibitör etkili. Serebelluma gelen eksitatör uyarı inhibitör olarak çıkar (6).

**Beyaz cevher (Substansiya alba):** Kortekse gelen mossy ve tırmanıcı fibriller, korteksten çıkan Purkinje aksonu, beyaz cevherin başlıca fibrillerini oluşturur. Dört çekirdek (intraserebellar nukleuslar) alba içinde yer alan gri cevher adacıkları şeklindedir .

### 2.3.Serebellum Anatomisi

Serebellum bir hemisferden diğerine devamlılık gösteren kompakt bir beyaz cevher kitlesi (korpus medullare) ve onu çevreleyen serebellar korteks ile kaplıdır. Serebellar korteks büyük ölçüde katlanmış bir gri cevher tabakasından oluşur.

Serebrumun aksine serebellar sulkuslar daha derindir. Serebellar kortekse doğru giden afferent projeksiyonlardan, serebellar korteksten gelen efferent projeksiyonlardan ve daha az miktarda serebellumun çeşitli merkezlerini birleştiren assosiyasyon liflerinden korpus medullare oluşur. Bunun dallanma biçimi anatomik çalışmalarda yaşam ağacı (arbor vitae) olarak isimlendirilmiştir. Bu nedenle serebellumdaki kortikal katlantılara folia adı verilmiştir. Serebrumun aksine giruslara karşılık gelen foliolar birbirlerine paralel ve aynı büyüklüktedir (5).

Serebellum orta hattaki vermis ve iki lateral hemisferden oluşur. Vermis serebellar hemisferleri birbirine bağlar. Serebellar hemisferlerin vermise komşu bölümleri paravermian bölge olarak adlandırılır. Vermisin süperiordaki rostral ucuna lingula, ventrikül sınırındaki kaudal ucuna nodul adı verilir. Korteksinde bulunan enlemesine seyirli folyalar tarafından oluşturulan beş derin fissürle lob ve lobüllere ayrılmıştır (5).

**Dentat Çekirdek:** Derin serebellar nükleusların en büyüğü olan dentat nükleus dallanan dendritleri olan büyük multipolar nöronlardan oluşur. Dentat çekirdekte düzensiz şekilde kıvrılmış gri madde yapısal olarak tam bir daire çizmez ve nükleusun dorsomedialinde hilus adı verilen bir açıklık oluşturur. Süperior serebellar pedünküle giden projeksiyonların büyük bir kısmı bu açıklıktan çıkar. Dentat çekirdek serebellar hemisferin alt vermise yakın olan beyaz cevher içinde yer alır. Dentat çekirdek filogenetik olarak daha eski bir dorsomedial bölüme (paleodontat) ve daha yeni ve büyük bir ventrolateral bölüme (neodontat) ayrılır. Dentat çekirdeğin projeksiyonlarının çoğu daha eski dorsomedial parçadan (paleodontat) çıktıktan sonra daha önce özetlendiği gibi süperior serebellar pedünkül üzerinden talamusun karşı taraftaki ventrolateral nükleusuna uğrar ve motor kortekse ulaşır (7).

Dentat çekirdek projeksiyonlarının küçük bir kısmı talamusun intralaminer çekirdeğine (santral lateral nükleus), kırmızı çekirdeğin ( nükleus ruberin) rostral üçte birlik bölümüne ve süperior serebellar pedünkül inen kısmı üzerinden retikülotegmental çekirdek ve inferior oliver çekirdeğe ulaşırlar. Projeksiyonların bir kısmı nükleus ruber üzerinden spinal kord ile bağlantılar sağlar. Dentat çekirdeğin daha büyük olan ventral parçası (neodontat) motor kortekse ek olarak prefrontal

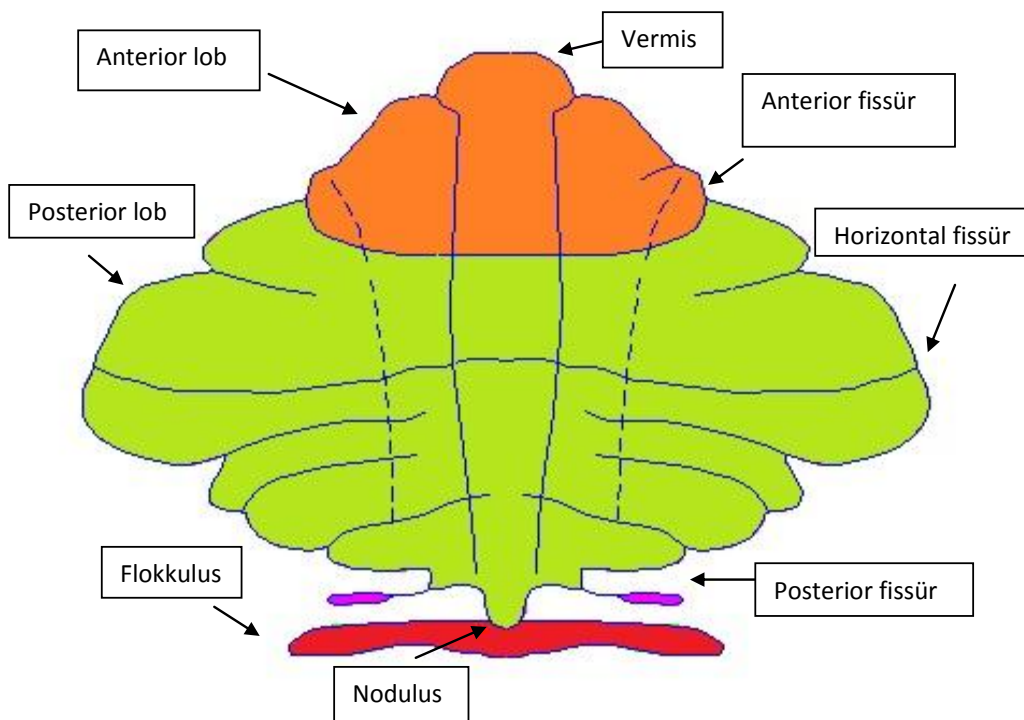


korteksle de bağlantılara sahiptir. Bu bölümün motor fonksiyonu dışında bir işleve sahip olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur (8).

**Fastigial Çekirdek:** Fastigial çekirdek dördüncü ventrikül çatısında globoz çekirdeğin medialinde yer alır. Dentat ve interpoze çekirdeklerin gelen efferentler projeksiyonların aksine, fastigial çekirdeğin efferentleri süperior serebellar pedünkül üzerinden yol almazlar. Fastigial çekirdek kaynaklı efferent projeksiyonların büyük kısmı serebellum içinde çapraz yapar ve süperior serebellar pedünkülün lateral yüzünde aşağıya doğru inerken serebelluma ait uncinat fasikulusu (fasikulus uncinatus serebelli) oluşturur. Bu projeksiyonların büyük bölümü vestibüler çekirdekte ve pons ve medulla oblongatada retiküler formasyonda sonlanırlar. Vestibüler çekirdeklere giden fastigial projeksiyonlar bilateraldir. Çapraz yapmayan fastigial lifler inferior serebellar pedünküle katılırlar (8).

**İnterpoze(Ara) Çekirdekler:** Emboliform çekirdek dentat nükleus hilusunun medialinde, globoz ise onun hemen medialinde yer alır. İnterpoze çekirdeklerin projeksiyonları serebellumu süperior serebellar pedünkül aracılığı ile terk eder ve projeksiyonların çoğu kırmızı çekirdeğin (nükleus ruber) rubrospinal traktı oluşturan kaudal üçte iki bölümüne uzanır. İnterpoze çekirdeklerin projeksiyonlarının daha küçük bir kısmı talamusun ventrolateral nükleusuna ve süperior serebellar pedünkül inen kısmı üzerinden inferior oliver çekirdeğe ulaşır (8).

**Şekil 2.1. Serebellum Anatomisi**



### 2.3.1 Serebellumun Bölümleri ve İşlevleri

Serebellumun lobları ve bölümleri anatomik, işlevsel ve filogenetik olarak üç ana parçaya ayrılabilir. Arkiserebellum (vestibuloserebellum, flokkülönodüler lob); nodulus, bir çift flokkulus ve bunların pedinküler bağlantılarından (flokkülönodüler lob) oluşur ve serebellumun evrimsel olarak en eski kısmı olduğu düşünülmektedir. Bu kısmın vestibüler sistem ile yakın bağlantıları vardır ve vestibuloserebellum olarak da adlandırılır. Temel işlevi dengenin denetimi ve sağlanması ile göz hareketlerinin kontrolüdür (7).

Paleoserebellum (spinoserebellum, vermis, paravermis), primer fissürün hemen üstündedir ve spinoserebellar traktus yolu ile gerilme reseptörlerinden uyarılar alır. Vermis başın ve gövdenin proksimal kısımlarından görsel, işitsel ve vestibüler uyarılar almakta olup göz hareketleri ile birlikte postür ve lokomasyonu denetimini yapar. Paravermis, hemisferler ile serebellar vermis arasındaki bölgeyi kapsar ve vermis gibi omurilikten somatik duyu uyarılarını alır. Emboliform ve globoz çekirdekler İnterpoze çekirdekleri oluşturur ve paravermis yerleşimlidir. Serebelluma uzanan kortikal efferent uyarılar paravermal bölge Purkinje hücreleri ve interpoze çekirdekler tarafından denetlenir. Buradan kalkıp talamusun ventrolateral çekirdeğine uzanan uyarılar birincil motor kortekse ulaşır. Kol ve bacaklar ve parmakların uç kaslarının kontrolünü sağlar ve hareketlerin isteğe uygun, doğru yapılmasında görev alır (8).

Neoserebellum yapısal olarak en büyük ve filogenetik olarak en yeni kısımdır. Hem vermis hem de hemisferlerin primer ve posterolateral fissürleri arasındaki bölgeyi kaplar. Bu bölge karşı hemisferin neokortikal bölgelerinden kaynaklanan ana afferentlerini, orta serebellar pedinkül üzerinden pons ve inferior olivar nükleusta bulunan ileti çekirdeklerinden alır (7).

Yoğun kortikopontin bağlantıları nedeni ile serebroserebellum veya pontoserebellum adı da verilir. Temel çıktısı dentat çekirdektir. Efferentleri üst serebellar pedinkülden karşı taraf ventrolateral talamusa ve ruber çekirdeğinin hücreden fakir kısmına (parvosellüler) uzanır. Ruber çekirdeğine ulanan nöronlar buradan inferior olivar nükleusa ve buradan da karşı serebelluma uzanarak bir döngü

oluştururlar. Parvosellüler nöronlar lateral premotor alanlardan da girdiler alır. Serebroserebellum, hareket hatalarının otomatik olarak düzeltilmesinden sorumludur. Lezyonları motor planlamayı bozar ve tepki süresinin uzamasına yol açar. Motor planlamanın bozulması, planlanan hareketin ardışık ve iç içe hareketlerden kesintisiz yapılması yerine bileşenlerine dağılmasına neden olur. Serebellumun anılan bölgeleri üç çift pedinkül ile omurilik, beyin sapı ve sinir sisteminin daha üst bölgelerine bağlanır (9).

Serebellum afferentleri esas olarak orta ve alt serebellar pedinkülden gelirler. Bunlar spinoserebellar, küneoserebellar, olivoserebellar, vestibüloserebellar ve pontoserebellar ve daha küçük birtakım yolakları içerirler. Ek olarak folyaları ve aynı taraftaki korteks bölgelerini birbirine bağlayan lifler de vardır. Serebellar korteks içinde afferent lifler miyelin kılıflarını yitirirler ve yosunsu (mossy) veya tırmanıcı liflere dönüşürler. Her iki lif serebellar çekirdeklere uzanır. Bu uzanımlar serebellar çekirdekleri uyarır. Buna birincil serebellar devre adı verilir. Birincil serebellar devrenin çalışması serebellar korteksin (ikincil serebellar devre) inhibe edici etkisi ile düzenlenir. Serebellumun her iki taraftaki beyaz cevherinin içinde dört çift çekirdek yapısı bulunur. Bunlar; fastigial, globoz, emboliform ve dentat çekirdeklerdir. Dentat çekirdek ayrı bir yapı olarak yalnızca memelilerde bulunur. İnsanda oldukça büyüktür. Her ikisinde daha eski dorsomedial kısım (paleodontat), daha büyük ve yeni ventrolateral kısım (neodontat) olarak ikiye ayrılabilir. Bu çekirdek evrimsel olarak en son gelişen yapıdır ve talamusa en yoğun uzantılar gönderen serebellum kısmıdır. Bu efferentler somatotopik olarak talamusun parvosellüler ventral posterolateral ve ventral lateral çekirdeklerine ve oradan da birincil motor kortekse uzanır (10). Lateral serebellar bölgelerin (serebroserebellum veya neoserebellum) girdileri serebral korteksten kaynaklanır. Bu girdiler önce pons çekirdeklerine uğrar ve burada da orta serebellar pedikül yolu ile karşı taraf dentat çekirdeğe yönelir ve lateral serebellar kabukta yosunsu lifler olarak sonlanırlar. Lateral serebellar korteksin Purkinje nöronlarının aksonları dentat çekirdeğe uzanır. Dentat aksonların çoğunluğu da serebellumu üst serebellar pedikülden terk eder. Bu liflerin iki ana sonlanma bölgeleri vardır. Bunlardan ilki karşı taraf ventrolateral talamustur ki bu bölge interpoze çekirdeklerden de lifler alır. Bu hücreler serebral korteks premotor ve primer motor bölgelerine uzantılar verir. Dentat çekirdeklerin

ikinci ana sonlanma noktası ise karşı taraf parvosellüler ruber çekirdeğidir. Bu bölge interpositus çekirdeklerinden uzanım almayan ruber çekirdeği bölgesidir. Bu bölge nöronları inferior olivarius çekirdeğine uzanır ve buradan da karşı taraf serebelluma tırmanıcı lifler ile uzanarak bir geri-besleme döngüsü oluştururlar. Parvosellüler nöronlar dentat çekirdeğin yanı sıra lateral premotor alanlardan da uzantılar alır (11).

Serebellumun santral sinir sisteminin (SSS) denge-motor işlevleri ile ilgili olduğu düşünülmekte idi. Ancak son yıllarda yapılan anatomik çalışmalar ve fMRG çalışmaları serebellumun prefrontal korteksin dorsolateral ve dorsomedial bölgelerine olan bağlantıları aracılığı ile öğrenme, dikkat, zamanlama, yürütme ve planlama gibi yüksek beyin işlevlerinden de sorumlu olduğu konusunda bulgular içermektedir. Öncelikle hayvan çalışmaları serebellum ile prefrontal korteks arasındaki bağlantıları ortaya çıkarmıştır (12).

İnsanda prefrontal bölge ile serebellum bağlantısının ilk örnekleri prefrontal lobotomi veya lökotomi yapılan olgular ile prefrontal korteks travması olgularının post-mortem çalışmalarıdır. Dejenere olan sinir liflerinin izlenmesi sonucu serebro-serebellar bağlantılar belirgin olarak gösterilmiştir. Özellikle primatlarda yapılan çalışmalar serebellumun yüksek kortikal işlevlerinin de anatomik temelini oluşturan, serebello-dorsomedial ve dorsolateral prefrontal bağlantı (Arnold demeti) başta olmak üzere serebellumun superior temporal polimodal medial mamiller, arka pariyetal-temporal (Türk demeti) , posterior parahipokampal, dorsal prestriat ve singulat girus gibi diğer beyin bölgeleri ile olan bağlantıları ortaya koymuştur (11,12). Serebellum septal çekirdekler ve hipokampus içinde olmak üzere limbik devreye de katılır (10). Anatomik olarak serebellum, dikkat ve uzaysal algının nöral bileşenleri olan; dorsolateral ve dorsomedial prefrontal korteks, posterior pariyetal bölge, üst temporal polimodal bölge ve singulat girus ile bağlantılıdır (11,14-17). Ayrıca serebellumun septal çekirdekler ve hipotalamusa doğrudan ve karşılıklı bağlantıları vardır. Bütünleştirici korteksler serebellumun en son evrimleşen lateral hemisferleri ile karşılıklı etkileşirler (12).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları da özellikle sol dentat çekirdeğin hipotalamus, inferior pariyetal ve frontal bölge ile bağlantılarının olduğunu göstermiştir (18,19). Benzer fMRG çalışmaları sağ dentat çekirdeğin hipotalamus; üst, orta ve medial frontal giruslar ve singulat girus ile

bağlantılarını göstermiştir (20). Serebroserebellar devrenin bu yapısı nedeni ile serebellumun, diğer yüksek kortikal işlevlerin yanı sıra, dikkat ve görsel-uzaysal becerilerin gerçekleştirilmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (15,16,21).

Bilişsel işlevler, ağırlıklı olarak frontal lob işlevi olarak tanımlanmasına karşın, tüm merkezi sinir sisteminin eşgüdümü ve işbirliği ile olanaklıdır (22). Merkezi sinir sisteminin nöronları esas olarak aşağıdaki üç işlemde görev almaktadır, dışarıdan ve içeriden duyuşsal enformasyonu kabul etmek (girdi), motor hareketleri planlamak ve yürütmek (çıkı), ve girdi ile çıkı arasındaki işlemlere aracılık etmek. Düşünce, dikkat, dil, bellek ve hemen hemen tüm bilişsel işlevler, öncelikle limbik ve bütünleştirici alanlarda yer alan, girdiler ile çıkı arasındaki işlemlere aracılık eden nöral ağların ürünleridir (23).

Serebellumun neokortikal yapılar ile olan anatomik bağlantılarının olması yüksek bilişsel işlevleri olduğunu göstermektedir. Serebellumun tam yokluğu bireylerde mental retardasyon ile seyreden bir klinik tablo oluşturur. Ancak kısmi yokluğunda bireyler entelektüel açıdan normal görünmektedirler. Serebellum, konuşma, dil ve öğrenme işlevlerine de katkıda bulunur.

Spinocerebellar Ataksi Tip 1 olgularında yapılan çalışmalar da, sözel bellekte gerileme olduğunu göstermiştir (24). Sağ serebellar hemisferin aynı zamanda sözel işleyen bellek ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Buna göre, neocerebellar hemisferlerin süperioru sözel işleyen belleğin artikülasyon bileşenine katkıda bulunur.

İnferior yerleşimli hemisferal lobül ise fonolojik depo işlevi görmektedir (25). Dil ile ilgili öğrenme devresi için önerilen yapı ise inferior olivar çekirdek, dentat çekirdek, ruber çekirdeği, inferior olivar çekirdeği içeren döngüdür. Ruber çekirdeği kortikal konuşma alanları ile bağlantılı olduğu için, bu devrenin konuşmanın motor kısmına katkı yapmanın yanı sıra, dil öğrenme devresi de olabileceği bildirilmiştir (26). Serebellar hasar ile birlikte öğrenme bozukluğu da tanımlanmıştır.

#### **2.4. Ataksi**

Ataksi genellikle serebellum ve onun bağlantılarından kaynaklanan hastalıklar sonucu yürüyüşün, ekstremitelerin ve konuşmanın etkilendiği dengesizlik

ve hareketler arasında uyumun bozukluğu ile giden bir sendromdur (26,27). Ayrıca primer motor işlevlerdeki bir kayba bağlı olmaksızın ortaya çıkan hareket koordinasyon bozukluğu olarak da tanımlanır. Sıklıkla geniş tabanlı dengesiz yürüyüşü tarif etmekte kullanılır. Ataksi terimi Yunanca ‘komut vermek’ anlamında olan ‘taksis’ kelimesinden köken almıştır. Ataksi serebellum ve bağlantılarındaki tutulumlardan, omurilik lezyonlarından, periferik duyu kayıplarından veya bu üç durumun kombinasyonundan kaynaklanabilir. Klinik yaklaşım duysal (sensöriyel) ataksiden, serebellar nedenlerin ayırt edilmesi olmalıdır.

Ataksi, hareketlerde koordinasyon bozukluğu ile karakterize bir klinik bulgudur ve pek çok nörolojik hastalığa eşlik edebilir. Hemisferik, serebellar, vestibüler ve santral ve periferik duysal nedenlerle ortaya çıkabilir. Her istemli hareketi etkilediği gibi pek çok refleks hareketi de etkiler. Postüral stabilite, yürüme, ekstremitelerin koordinasyonu, konuşma ve göz hareketleri ataksi nedeniyle belirgin ölçüde bozulabilir. Serebellumun kronik progresif hastalıkları uzun süreli ve sürekli denge kaybına yol açabilmektedir. Semptom ve bulguların büyüklüğü serebellumdaki lezyonun lokalizasyonu ile de ilişkilidir. Primer ‘‘spinoserebellar organ olan vermisin lezyonlarında göreceli olarak ekstremitelerin korunduğu gövdesel ve yürüyüş ataksisi izlenir. Neoserebellar lezyonlar daha şiddetli apendikular ataksiye neden olur (28).

Ataksik yürüme bozuklukları dört ayrı grupta incelenir.

- 1) Serebellar ataksi
- 2) Serebello-spastik ataksi
- 3) Vestibüler ataksi
- 4) Duysal ataksi

#### **2.4.1.Serebellar Ataksi**

Serebellum veya santral sinir sistemindeki bağlantılarının hastalıklarında serebellar ataksi ortaya çıkar. Serebellar hastalığı olanlar ayaklarını birbirinden açarak dayanma yüzeyini genişletir (26). Ayaklar bitiştilince dengesini sağlamakta güçlük çeker, hatta düşebilir. Gözlerin açık veya kapalı oluşu durumu değiştirmez. Yürüyüş dengesiz olup yalpalama ve sendelemeler görülür, sarhoş yürüyüşüne benzetilir. Düz bir çizgi üzerinde yürüme güçtür. Hasta topuğunu öbür ayağın

burnuna değdirerek yürüyemez (Tandem yürüyüş). Tek taraflı serebellum lezyonlarında hasta ayaktayken o tarafa düşme eğilimi gösterir. Serebellumun lökomotor ve postural yanıtların gücünü ve zamanlamasını ayarlamaktadır. Serebellumu alınmış hayvanlarda bu yanıtların başlatılmasının koordinasyonsuz ve dismetrik olduğu gözlenmektedir (27).

#### **2.4.2.Serebello –Spastik Ataksi**

Piramidal ve serebellar sistemi birlikte tutan hastalıklarda görülür. Multipl sklerozlu hastalarda oldukça sık rastlanan bir yürüyüş şeklidir. Serebello-spastik yürüyüş kombine yürüyüş bozukluğunun en sık görülenidir (27). Hasta ayaklarını açarak dengesiz yürür.

#### **2.4.3.Vestibüler Ataksi**

Vestibuler sistem postüral reaksiyonların baslatılması ve ayarlanması ile vestibulospinal refleks yoluyla başın stabilizasyonundan sorumludur. Ayrıca,vücudun vertikal pozisyonu algılamasına yardımcı olur. İç kulak, N.vestibularis ve santral bağlantılarının hastalığında vestibüler ataksi görülür. Baş dönmesiyle birlikte. Denge bozulmuştur, hasta lezyon tarafına düşme eğilimi gösterir (27).

#### **2.4.4.Duyusal Ataksi**

Derin duyu taşıyan duysal sinir, arka kök ve arka kordon lezyonlarında görülür. Arka kordon ataksisinde derin duyu bozukluğu vardır. Arka kordon ataksisi ilk önce tabes dorsaliste tesbit edildiği için “tabetik ataksi” adıyla da anılır. Ancak arka kordonu tutan diğer hastalıklarda da ortaya çıkar. Hasta gözlerini kapattığında dengesini koruyamaz. Ayaklarını bitştirerek ayakta dururken gözlerini kapattıkları zaman oldukları yerde sallanır, hatta düşerler ki buna “Romberg belirtisi” adı verilir. Yalnız duysal sinir liflerini tutan polinöropatilerde de arka kordon hastalıklarındakine benzeyen yürüme ve denge kusurları görülür (28).

#### **2.4.5.Serebellar Ataksili Hastalarda Nörolojik Bozukluklar**

Serebellar lezyonların etkilerini bildiren erken dönem çalışmalara rağmen serebellar

defisitlerin ilk tanımlaması Gordon ve Holmes tarafından yapılmıştır. Serebellum lezyonları yürüme ve denge bozukluklarına ekstremitelerin koordinasyonunda, kas tonusunda, konuşma ve okulomotor sistemde bozukluklara neden olur (27).

**Duruş ve Yürüyüş:** Serebellar hastalığı olanlarda ayaklar bitişik olduğu zaman ayakta durma güçleşir ve sallanma hareketi izlenir. Gövde bir tarafa devrilebilir (lateropulsion). Daha şiddetli semptomu olan hastalar artmış dengesizlikleri nedeniyle ayaklarını geniş açarak normal bir duruş sağlayabilirler. Sağlıklı kişilerde normal duruş için ayakların en az 12 cm birbirinden ayrı olması gerekirken serebellar hastalığı olanlar tam dengede durabilmek için ayaklarını daha geniş açma eğilimindedir (27,28). Serebellar ataksili hastalarda Romberg testi genellikle pozitif olmasına rağmen proprioseptif veya vestibüler lezyonlarda bu bulgu daha önde gelmektedir. Hastaların çoğunda gövde ve başta titübasyon hareketi olarak bilinen sallanma hareketi görülmektedir. Ataksik yürüyüş bozukluğu erken dönemde tandem yürüyüşü testi ile saptanabilir (27).

**Ekstremitte İnkordinasyonu:** Serebellar lezyonlarla ilişkili tremor varlığında ve ekstremitte inkordinasyonunda ‘‘parmak burun testi’’ gibi klinik testler yapılmalıdır. Bu hastalarda ardışık hızlı alterne hareketlerin yapılması da bozulmuştur (28).

**Disdiadokokinezi:** Bu terim hızlı alterne hareketlerin ritm ve amplitüdlerindeki düzensizliği ifade etmektedir. İşaret parmağının başparmak üzerine veya ayağın yere basit vurma hareketlerinde ritm bozuklukları saptanabilir (28).

**Dismetri:** Bu terim hareketin yetersiz kalarak ya arzulanan hedefe ulaşamaması ya da aşmasını ifade etmektedir. Dismetri ‘‘parmak takip’’ ve ayakta ‘‘parmak-parmak’’ testi ile değerlendirilebilir. Holmes dismetriyi sıklıkla hareketin hız, sınır ve gücünün bir bozukluğu olarak tanımlamıştır. Ele bir ağırlık eklenerek dismetri arttırılabilir (28).

**Kinetik (İntensiyon) Tremor:** Serebellar lezyonu olan hastalarda tipik olarak istemli hareket sırasında hedefe ulaşırken artan amplitüdde sallanma hareketi ortaya çıkar. Bu sallanma proksimalde belirgin ve hareketin eksenine dikeydir (27).



**Aksiyon Tremoru:** Serebellar lezyonlarda ekstremiteler belli bir pozisyonda gergin tutulduğunda veya parmakların hedefe ulaşmaları durumunda ortaya çıkan postural tremordur.

**Tremorun Diğer Tipleri:** Ataksik hastalarda baş ve omuzu içeren aksiyel tremor izlenebilir. Serebellar çıkan yolların hastalıklarında üst ekstremitelerde hem intensiyonel hem de postural komponentli tremor görülebilir. Bu ‘rubral tremor’ veya ‘kanat-çırpma’ tremoru olarak adlandırılır. Bu serebellar çıkan yollara ait tremor sıklıkla multipl skleroz, Wilson hastalığı ve orta beyin inmelerinde görülür (27).

**Kas Gücü ve Tonus Anormallikleri:** Akut serebellar hipotoni görülmekle birlikte çoğu serebellar hastalıkta major bir bulgu olarak klinik oluşturmaz. Serebellar lezyonlar güç kaybına neden olmamakla birlikte hastaların çoğu güç harcanan elde gücü devam ettirmekte sorun yaşar (28).

**Okulomotor Bozukluklar:** Hızlı göz hareketlerinin muayenesiyle serebellar hastalıkların çoğu saptanabilir. Hastadan muayene eden kişinin burnu ile uzakta duran elinin parmak ucu arasında hızlı kayan göz hareketleri yapması istenir. Bu şekilde sakkadlar değerlendirilir. Optokinetik nistagmus ve vestibulo-oküler refleks muayenesiyle daha sofistike değerlendirme mümkündür (28).

**Takip Bozuklukları:** Göz takip hareketlerinde normal bireylerde bile küçük kare dalga hareketi görülebilir. Kare dalga sıçramalar dakikada on dereceyi geçerse SSS bozukluğuna işaret eder. Serebellar hastalıklarda da hareketli hedefe sakkadlarla yetişmek için takip hareketleri yavaşlar.

**Sakkadların Bozuklukları:** Serebellar hastalıklarda hipometrik veya hipermetrik sakkadlar görülebilir. Paraneoplastik ve postenfeksiyöz serebellar hastalıklarda özellikle hem flutter hem de optoklonus görülebilir (28).

**Nistagmus:** Bakışla uyarılan nistagmus ve rebound nistagmus serebellar hastalıklarda görülür. Aşağı bakış nistagmusu daha çok Arnold- Chiari malformasyonunda olduğu gibi kraniovertebral bileşke anormalliklerinde görülür (28).

**Konuşma ve Bulbar Fonksiyonlar:** Serebellar hastalıklarda konuşma hızında yavaşlama, kelimelerin çıkarılmasında bozukluk, kekeleme, duraklamalar ve

gereksiz heceleri vurgulama vardır. Nefes kontrolünde yetersizlik ses düzeyi ve tonlamada bozukluk dikkati çeker. Bunların sonucunda disartri oluşur. Posterior fossa cerrahisi yapılan çocuklarda geçici mutizm tanımlanmıştır. İlimli disfaji de serebellar hastalıklara bağlı ortaya çıkabilen nadir olmayan bir bulgudur (27,28).

SARA (Skala for the Assessment and Rating of Ataxia) ekstremiteler hareketleri, kinetik fonksiyonlar, postür ve yürüme bozuklukları, konuşma ve okülomotor bozukluklarını kapsayan ataksi değerlendirilmesinde uluslararası kabul görmüş ve bilimsel çalışmalarda sık kullanılan bir skaladır.

#### **2.4.6.Serebellar Ataksilerin Etyolojik Sınıflaması**

Ataksiler basitçe herediter ve edinsel ataksiler olarak ikiye ayrılabilir. Herediter ataksiler sıklıkla yavaş, ilerleyici, spinal ve/veya serebellar atrofinin eşlik ettiği hastalıklardır.

**Sporadik Serebellar Ataksiler:** Serebrovasküler hastalıklar, alkolizm, ilaçlar, vitamin eksiklikleri, toksik nedenler, endokrin hastalıklar, multipl skleroz, primer veya metastatik tümörler, paraneoplastik sendromlar gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak görülen ataksilerdir. Genellikle edinsel olarak ortaya çıkar. Bazen genetik geçiş niteliğinin henüz saptanamadığı, yeni mutasyonların yol açtığı sporadik ataksiler görülebilirse de bu durum oldukça nadirdir (27).

**Otozomal Resesif Herediter Ataksiler:** Otozomal resesif ataksilerin de hepsinde değişmez bulgu ilerleyici ataksidir. Friedreich ataksisi, ataksi telanjektazi, Marinesco-Sjögren sendromu, infantil başlangıçlı spinoserebellar atrofi ve vitamin E eksikliğiyle birlikte giden ataksi, otozomal resesif geçişli herediter ataksilerdir (27). Diğer otozomal resesif ataksiler oldukça nadirdir.

**Hereditör Serebellar Ataksiler:** Hereditör ataksiler bir grup genetik hastalık olup, yavaş ilerleyen ataksi ile karakterizedirler. Ayrıca konuşma, göz ve ekstremite hareketlerinde de koordinasyon bozuklukları görülebilir. Serebellumda atrofi sıklıkla izlenir. Genetik geçiş özelliğine ve hastalığa neden olan gen veya kromozom lokusuna göre sınıflanırlar (29). Tanıda aile öyküsü, nörolojik muayene ve nöroradyoloji, bir çok tipi için ise genetik inceleme yardımcıdır.

Hereditör serebellar ataksiler olarak dört gruba ayrılabilir.

1. X'e Bağlı Serebellar Ataksiler
2. Mitokondrial Serebellar Ataksi
3. Otozomal Resesif Hereditör Ataksiler
4. Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler

**X'e Bağlı Serebellar Ataksiler:** Adrenolökodistrofide %5-10 vakada serebellar ataksi görülebilir. Adrenokortikal fonksiyon bozukluğu ve bazen kognitif bozukluk eşlik eder. Özellikle parietookspitalde beyaz cevher tutulumu izlenir. Plazmada çok uzun zincirli yağ asitlerinin artmış olması tanı koydurucudur. Progresif spastik paraparezi, sfinkter ve seksüel disfonksiyonla seyreden adrenomiyelonöropati subtipi görülebilir. Diğer X'e bağlı ataksiler; sideroblastik anemi, Frajil-X tremor ataksi sendromu ve X'e bağlı serebellar ataksidir (27).

**Mitokondrial Serebellar Ataksi:** Mitokondrial hastalıklarda da serebellar ataksi görülebilir. Ataksinin eşlik ettiği mitokondrial bozukluklar arasında; Kearns Sayre sendromu (ataksi, retinopati, progresif eksternal oftalmopleji, kardiyak ileti defekti), Leigh sendromu (gelişme geriliği, nöbetler, optik atrofi, retinitis pigmentoza, progresif eksternal oftalmopleji, laktik asidoz, hipotoni), NARP (nöropati, ataksi, retinitis pigmentoza), MELAS, MERRF ve May-White sendromu (miyoklonus, ataksi, sağırılık) sayılabilir.

**Otozomal Resesif Hereditör Ataksiler:** Otozomal resesif ataksilerin de hepsinde değişmez bulgu ilerleyici ataksidir. Friedreich ataksisi, ataksi telanjektazi, Marinesco-Sjögren sendromu, infantil başlangıçlı spinoserebellar atrofi ve vitamin E eksikliğiyle birlikte giden ataksi, otozomal resesif geçişli hereditör ataksilerdir (27). Diğer otozomal resesif ataksiler oldukça nadirdir.

**Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler:** Otozomal dominant serebellar ataksiler hereditör nörodejeneratif hastalıklar olup daha çok spinoserebellar ataksiler

(SCA) olarak bilinir. Genetik geçiş normu nedeniyle Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia (ADCA) olarak da adlandırılırlar. Dentato-rubro-pallido-luysian atrofi (DRPLA) ve epizodik ataksi (EA) otozomal dominant geçiş görülen diğer ataksilerdir

Otozomal dominant serebellar ataksilerin görülme sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde değişiklikler gösterir. Prevalansı yaklaşık 1-4/100000) olarak bildirilmektedir (2,3,28). Prevalans farklı ülkelerde ve bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Spinocerebellar ataksilerin klinik özellikleri ve başlangıç yaşları büyük oranda birbirleri içine geçmiştir. Büyük bir kısmı 3. ve 4. dekattan sonra başlar. Ancak erken çocukluk çağlarında ve 2. dekatta başlayan tipleri de vardır. Ekstremitelerde, gövde ve yürüme ataksisi, dizatri, okülomotor bozukluklar, optik atrofi, retinopati, kognitif bozukluklar epilepsi, spastisite, ekstrapiramidal hareket bozuklukları, periferik nöropati ve sfinkter bozuklukları eşlik eden bulgulardır. Çoğu SCA tipine sitozin-adenin-guanin (CAG) trinükleotid tekrar sayısındaki artmalar neden olur. Bu yüzden bu hastalıklar trinükleotid tekrar hastalıkları, poliglutamin hastalıkları olarak da tanımlanırlar. CAG tekrar sayısındaki artışın saptanması tanıda önemlidir. CAG tekrarı arttıkça hastalığın başlangıç yaşı küçülmektedir. Genellikle CAG tekrarı arttıkça hastalığın şiddeti ve seyri de kötüleşmektedir (28).

SCA genetik ve klinik olarak heterojen bir otozomal dominant hastalık grubudur. Hem tekrarlayan nükleotid dizilerinin artışı hem de nokta mutasyonları otozomal dominant ataksilerle ilgili bulunmuştur. Yaygın alt tipleri olan SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'da genetik olarak CAG triplet tekrar ekspansiyonları ile bağlantılıdır. CAG şifresi glutamini kodladığından mutant genin oluşturacağı protein fazla miktarda glutamin içerir. Bu nedenle yol açtığı hastalıklar poliglutamin hastalıkları olarak da adlandırılır. CAG artışı ile giden hastalıklarda tekrar sayısı artışı ile hastalığın başlama yaşı arasında ters yönde ilişki mevcuttur. Tekrar ne kadar fazlaysa posterior fossa yapılarında atrofi ve hastalığın progresyonu o kadar hızlı olur. Aynı genotipteki hastalardaki klinik heterojenliğin tekrar sayısı, hastalık süresi, çevresel ve bilinmeyen genetik faktörlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (29).

SCA1'deki gen mutasyonu 6.kromozomda ataksin 1 genindeki kararsız bir CAG artışıdır. Erken dönemde üst motor nöron bulgularıyla beraber serebellar bir sendrom hakimdir (1). Sonra ekstrapiramidal bulgular gelişebilir. Disatri erken bir

semptomdur, sonradan belirgin disfaji ortaya çıkar. Fasiyal myokimi görülebilir. Kognitif değişiklikler gelişir ve hastalığın ortaya çıkışından 15-20 yıl sonra ölümler sonuçlanır.

SCA2 ilk kez Küba'nın doğusunda gen alışverişine kapalı geniş bir popülasyonun genetik araştırılması sırasında tanımlanmıştır. Mutasyon 12. kromozomdaki ataksin 2 genindeki CAG tekrarlarının artışıdır. SCA1'e benzemekle birlikte daha geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Hastalığın erken döneminde yavaş sakkadların varlığı, jeneralize arefleksi ve periferik distoni SCA2'ye işaret edebilir (29). Distoni, parkinsonizm ve kognitif yıkım SCA2'nin diğer bulgularıdır (30).

SCA3 Machado-Joseph Hastalığı olarak da adlandırılır. Mutasyon 14. kromozomun ataksin 3 genindeki kararsız CAG artışıdır. Son dönemde 45 tekrarlı bir alel rapor edilmiştir (31). Azores'daki genetik programlarında orta büyüklerde alleller bulunmuştur (32). Hastalık başlangıç ve seyri SCA1'den çok farklı değildir. SCA2'ye benzer bir şekilde geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Hastalarda serebellar bulguların dışında fasiyal ve dil fasikülasyonları, myokimi, fasiyal atrofi, dil fasikülasyonları, disfaji gibi beyin sapı bulguları gelişir. Yavaş sakkadlar, diskonjuge hareketler, oftalmoparezi, pitoz gibi serebellar olmayan göz bulgularına rastlanmıştır. Bir çok hastada klinik tabloya ekstrapiramidal özellikler hakimdir (33). Geç başlangıçlı olgular ataksi, amiyotrofi, periferik nöropati ve arefleksi ile ortaya çıkabilir. SCA3'ün diğer özellikleri arasında huzursuz bacaklar, uyku bozuklukları, serebellar kognitif yıkım ve otonomik kusurlar yer alır (34-37). Sıcaklığın ayırt edilmesinde bozukluk Machado-Joseph Hastalığının bir bulgusu olabilir (38).

SCA5 Lincoln ataksisi adıyla da anılır ki ilk kez Başkan Lincoln'ün paternal büyük babasının neslinde tanımlanmıştır. Fransız ve Alman ailelerinde de rapor edilmiştir (21).  $\beta$ -III Spektrin geninde mutasyonlar gösterilmiştir (39). Hafif piramidal bulguların eşlik ettiği ancak serebellar ağırlıklı yavaş progresif bir hastalıktır.

SCA6'da başlangıç yaşı 4.-5.dekatlardadır. Yaşam süresi çoğunlukla normaldir. Nöronal kalsiyum kanalını kodlayan gende CAG tekrarları ile ortaya çıkan hastalık genellikle saf serebellar bulgularla karşımıza çıkmaktadır (40). Ancak zaman zaman minör piramidal bulgular da görülebilir. Pozisyonel vertigo ve aşağı çakan nistagmus sık görülür (41).

SCA7 klinik ve görüntüleme bulguları açısından SCA1, SCA 2 ve SCA 3 ile benzerlik göstermekle birlikte makulopatiye bağlı görme kaybının olduğu tek SCA tipidir. Serebellar ataksinin ve spastisite olduğu oldukça uç bir kombinasyondur (28). Ekstrapiramidal bulgular ve periferik nöropati nadir görülürken yavaş sakkadlara sık rastlanır. Erken yaşlarda başlayanlarda görme kaybı ataksiden önce ortaya çıkarken, geç başlangıçlı olgularda ataksi görme kaybından önce gelişebilir (1). Hastalığa 3.kromozomun üzerinde yer alan ataksin 7 genindeki CAG artışı neden olur. Ebeveyni semptomatik olmadan önce prezente olan çocukluk çağı başlangıçlı olgular bildirilmiştir. Bu olgularda kognitif değişiklikler ve nöbetlerin de görüldüğü daha hızlı seyirli bir klinik ortaya çıkar. Çok sayıda tekrar artışlarının yol açtığı kötü seyirli infantil bir tipi de vardır.

Sadece Meksikalı ve Brezilyalı ailelerde tanımlanmış bir tip olan SCA10'da 22. kromozomda pentanükleotid tekrarları saptanmıştır. Başlangıç yaşı 14-45 yaş civarındadır. Prograsif ataksi ve epilepsi ile karakterizedir. Jeneralize ve kompleks parsiyel nöbetler görülür. Piramidal bulgular, periferik sinir etkilenimi ve nöropsikiyatrik özellikleri olabilir (42).

Genellikle 4.dekatta başlayan bir ataksi tipi olan SCA12 ilk olarak alman ailelerde tanımlanmıştır. Ancak daha sonra Hindistandan çok sayıda olgu bildirildi (43,44). Ellerde ve başta aksiyon tremoru, bradikinezi, hafif ataksi ve aksiyon tremorunun yanı sıra psikiyatrik bozukluklar da görülür.

SCA 17 kliniği çok değişken bir hastalık olup otozomal dominant kalıttır ancak sporadik olgular da bildirilmiştir (45-47). Ataksi, üst motor nöron bulguları, distoni, diskinezi, parkinsonizmin yanı sıra davranış değişiklikleri ile birlikte ağır bir kognitif yıkım gelişir.

DRPLA Japonya' da sık görülen bu hastalık 12.kromozomda atrofin geninde kararsız bir CAG artışı ile karakterizedir. Başlangıç yaşı oldukça değişkendir ve buna bağlı olarak klinik çok farklılık gösterir. Geç başlayanlarda klinik Huntington hastalığıyla benzerlik gösterir.

SCA1, SCA 2, SCA 7'de esas olarak serebellumda purkinje hücrelerinin, pontin nöronların ve oliver nöronların kaybını da içeren yaygın bir patoloji mevcuttur (48). SCA3'de serebellar Purkinje hücreleri göreceli olarak korunmuştur ancak pontin nöronlarda, Clarke'nin sütun hücreleri ve nigral hücrelerde ciddi tutulum

mevcuttur. Spinal motor nöronlarda vestibüler çekirdeklerde de etkilenim olur. SCA17 ve daha az oranda da SCA2’de serebral kortikal nöron kaybı gözlenir. Hücre içinde biriken mutant proteinler nörodejenerasyondan sorumlu tutulmaktadır.

Tüm SCA alt tiplerinde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır ancak hastanın yaşı arttıkça klinik ağırlaşmaktadır. Bazı deneysel tedavi çalışmaları da vardır. Poliglutamin toksisitesini engellemek için kaspasların inhibisyonu, şaperon upregülasyonu, ataksin1’in çekirdeğe taşınmasının korunması gibi tedavi yöntemleri araştırılmaktadır ( 49-51). Genetik danışmanlık verilmelidir.

En yaygın alt tipleri olan SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6’da genetik olarak CAG triplet tekrar ekspansiyonları ile bağlantılıdır (1). Bu alt tiplerin temel özelliği serebellum dejenerasyonuna bağlı progresif ataksidir. Histopatolojik çalışmalar ve görüntüleme çalışmaları bazı alt tiplerinde santral ve periferel sinir sisteminin başka bölümlerinde de tutulum olabildiğini göstermiştir (1,52). Özellikle, MRG’nin in vivo ekstraserebellar tutulumu saptayabildiği onaylanmıştır. Genel olarak üç boyutlu MRG vivo SCA’daki nörodejenerasyonun kapsamının araştırılması için değerli bir yöntem haline gelmiştir.

## **2.5.Manyetik Rezonans Görüntülemenin Temelleri**

Manyetik Rezonans olgusu ilk olarak 1946 da Felix Bloch ve Edward Purcell tarafından birbirlerinden habersiz olarak tanımlanmış ve 1952 yılında her iki araştırmacı bu buluşlarından ötürü Nobel Fizik Ödülü almıştır. 1970 li yıllarda Paul C Lauterbur ve Peter Mansfield nükleer manyetik rezonansı görüntülemeye kullanmak için ilk çalışmaları yapmışlar ve bu çalışmalarından dolayı 2003’de Nobel ödülü almışlardır. Damadian 1971’de farklı dokuların ve tümörlerin relaksasyon zamanlarının farklı olduğunu gösterdi. İnsanda ilk görüntüler 1977 yılında elde edilmiştir. 1980 Yılında Hawkens MRG’nin multiplanar görüntüleme özelliğini ortaya çıkarmış ve bu yöntemle ilk lezyonu saptamıştır (53).

Klinik MRG’de 0,2-4 Tesla kullanılmakta olup dünyada en yaygın 1,5 Tesla MR cihazı kullanılır. Bir Tesla, 10 000 Gauss’a eşittir. Bir kıyaslama yapmak gerekirse, dünyanın manyetik alanı yarım Gauss düzeyindedir. Bir buçuk Tesla MR cihazında dünyanın manyetik alan gücünün yaklaşık otuz bin katı bir manyetik alan

kullanılmaktadır. Bu çok güçlü manyetik alan kontrol altında çalışır. Görüntülerin hepsi dijital ortamda oluşur. MRG yumuşak doku çözünürlüğü en yüksek görüntüleme yöntemidir. Multiplanar ve yüksek yumuşak doku kontrastı olan görüntülemeye olanak sağlar (53).

Atom çekirdeğinin temel yapısı proton ve nötronlardan oluşur. Proton ve nötronlar kendi eksenleri etrafında devamlı olarak bir dönüş hareketi göstermektedirler. Bu dönüş hareketine spin hareketi adı verilir. Tek sayıda proton bulunan çekirdeklerde doğal manyetizasyon (manyetik dipol) oluşmaktadır. Çift sayıda olduklarında birbirinin spin hareketini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyon ortaya çıkmaz. MRG de görüntüleme elde etmek için biyolojik dokularda kullanılacak atomlar hidrojen, karbon, fosfor ve sodyumdur. Hidrojen çekirdeğinde tek bir proton bulunması ve biyolojik dokularda bol miktarda bulunması nedeniyle MRG'de sinyal kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Normalde dokulardaki protonlar rastgele yönlerde dönerler dolayısıyla oluşturdukları manyetik dipollerin yönleri de rasgele olur. Bu durumda zıt yönlerdeki dipoller birbirinin etkisini yok edeceğinden net bir manyetik alan vektörü oluşmaz. Doku güçlü bir manyetik alan etkisi altında kalırsa protonların oluşturdukları manyetik dipol ya manyetik alan yönünde (paralel) yada ters yönde (antiparalel) olacak şekilde protonlar dizilim göstermeye zorlanırlar. Paralel ve antiparalel dizilim gösteren protonlar manyetik alan gücüne bağlı olarak denge halindedir. Bu dinamik bir denge olup zamanla antiparalel olan paralel, paralel olan antiparalel konuma geçebilir. Ancak paralel/antiparalel oranı sabit kalır. Dış manyetik alanın gücüne bağlı olarak paralel dizilim gösteren proton sayısı artar. Paralel antiparalel proton sayısı karşılaştırıldığında daha düşük enerji seviyesi gerektirmesi nedeniyle milyonda birkaç tane fazla sayıda proton paralel dizilim gösterir. Paralel ve antiparalel dizilen protonların manyetik dipolleri birbirini nötralize edeceğinden çok az sayıda nötralize edilmemiş proton kalır (54). Bu dokuda dış manyetik alan yönünde ve ona oranla çok küçük bir net bir manyetizasyon oluşmasını sağlar. Bu çok manyetizasyon çok küçük olmakla birlikte MRG incelemesini olanaklı kılan temel fenomendir.

Protonlar manyetik alanda paralel ve antiparalel olarak dizilirken bir yandan kendi etraflarındaki spin hareketini sürdürürken bir yandan da içinde buldukları manyetik alanın gücü ile orantılı olarak değişen salınım hareketi (presesyon) gösterir.



Presesyon hareketi ana manyetik alan gücüyle ilişkili olarak Larmor frekansı denen frekansta gerçekleşir. Bu hidrojen için 42,6 MHz/Tesla'dır (53).

Manyetik alana paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde ve Larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan 90° radyofrekans pulsu (RF) vermek gereklidir. Bu temin edildiği takdirde longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektör manyetik alana dik düzleme yatırılmış olacaktır (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artar. Bu arada protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu bozulmaya başlar ve net vektöryel büyüklük her an değişime uğrar. Bu değişim FID (free induction decay) yani indüksiyonun kendi kendine azalımı olarak ifade edilir. Rezonans gösteren protonlardan sinyal kaydı bu safhada gerçekleşir. FID sinyali transvers manyetizasyonun tamamlanmasını takiben maksimum düzeyde iken giderek azalmaktadır. Zaman içerisinde sürekli azalarak değişen bu manyetizasyon alıcı sargılar tarafından algılanır. Alternatif akıma dönüştürülür ve bilgisayar yardımı ile görüntüye çevrilir. MR da veri toplama ve görüntünün oluşturulmasında en çok kullanılan yöntem Fourier transformasyonudur (54).

**Fourier Transformasyonu ve K Alanı:** K boşluğu dokulardan gelen MR sinyallerinin Fourier transformasyondan sonra uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yerdir (53). Fourier transformasyonu ise kompleks bir sinyalin frekanslarına göre aritmetiksel olarak çözümlenmesi olarak ifade edilmektedir. K alanındaki sinyallerin iki ekseninde çözümlenmesine 2D FT, üç ekseninde çözümlenmesine 3D FT adı verilmektedir.

K alanı ne kadar büyük tutulursa görüntünün spasiyal rezolüsyonu o denli artacaktır. K alanının küçülmesi rezolüsyonu azaltmaktadır ancak görüntünün kendisinde boyut azalmasına neden olmaz. Düşük spasiyal frekanslı sinyaller K alanının orta kesiminde yüksek frekanslı sinyaller ise periferinde toplanır. K alanının merkezinde toplanan veri kontrast rezolüsyonundan, periferde toplananlar ise uzaysal rezolüsyonundan sorumludur.

**Frekans Kodlama Gradienti:** Kesite paralel sinyalin hangi vokselde geldiğini belirler. Frekans kodlama ile kesit içindeki kolonlar birbirlerinden ayırt edilmiş olurlar.

**Faz Kodlama Gradienti:** Frekans kodlama gradienti ile sinyalin hangi vokselde geldiği belirlendikten sonra sıraların belirlenmesi ve matrisin oluşturulması için sinyalin hangi sıralardan kaynaklandığının da bilinmesi gerekmektedir. Bunun için 3. Bir boyut olarak faz kodlama gradienti kullanılır.

**Half-fourier Transformasyonu:** Dataların yarısından biraz fazlasının toplandığı, geri kalanın ise bilgisayar tarafından tamamlanarak görüntünün oluşturulduğu bir görüntüleme tekniğidir. Bu görüntüleme türü tetkik süresini kısaltmakta ancak sinyal gürültü oranının azalmasına bağlı olarak doku kontrastına ve geometrik rezolüsyona olumsuz etki göstermektedir (53).

**Relaksasyon zamanları:** Önce RF dalgası ile protonlara enerji aktarılır. RF dalgasının sonlandırılmasından sonra protonlar bu enerjiyi çevreye aktarır. Ötellenmiş doku manyetizasyon vektörü (Mo) eski konumuna döner. Bu süreç relaksasyon adını alır ve T1 ve T2 relaksasyonu adıyla iki ayrı komponent olarak incelenir.

Eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun  $90^\circ$  RF pulsu verildikten sonra %63'ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. Ana manyetik alan gücüne ve dokuların iç yapısına göre değişiklik gösterir. Bu süre yağ dokusunda 150-250 milisaniye gibi çok düşüktür. BOS için bu süre 2000-3000 milisaniyedir. Bu nedenle T1 ağırlıklı görüntülerde BOS hipointens yağ hiperintens görülür.  $90^\circ$  RF pulsu verildikten sonra maksimum düzeye ulaşan transvers manyetizasyonun %63'ünün kaybedilmesi için geçen süre T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. Ana manyetik alan gücünden etkilenmez.

T1 relaksasyonu protonların çevreye enerji transferlerinin bir fonksiyonudur. T2 relaksasyonu manyetik alan homojenitesi-inhomojenitesinin bir fonksiyonudur. Su molekülleri küçük ve hızlı hareket ettiklerinden uyarıldıklarında enerjilerini kolayca çevreye transfer edememekte, T1 ve T2 relaksasyon süreleri uzun ve yaklaşık birbirine eşittir. Genelde dokuların T2 süresi T1'den daha kısadır. T2/T1 oranı bire ne kadar yakınsa incelenen doku sıvıya, bu oran birden ne kadar küçükse incelenen doku katıya benzerdir.

T\* Relaksasyon zamanı; GRE sekansındaki transvers manyetizasyonun azalışının süresini belirler.

## 2.6.MRG'de kullanılan Temel İnceleme Sekansları

Sekans: MR da kesit görüntüsünün elde edilebilmesi için uygulanması gereken teknikler dizgesidir. İstenilen özellikte görüntü oluşturabilmek için, cihazda istenilen ünitelerin uygun parametrelerle çalıştırılması ve sinyal ölçüm tekniklerini içerir. Dört temel puls sekansı kullanılmaktadır, diğer sekanslar bunların modifiye edilmesi ile oluşturulmuşlardır.

- 1-Spin eko(SE) sekanslar
- 2-İnvertion recovery (IR) sekanslar
- 3-Gradient eko(GRE)
- 4-Saturation recovery, partial saturation

### 2.6.1.Spin Eko Sekanslar

Klinik MRG'de en yaygın kullanılan sekanstır. Önce bir 90°RF pulsu gönderilir. Daha sonra 180° pulsu gönderilerek sinyal toplanmaya başlanır, 90° lik pulslar arasındaki zaman TR olarak tanımlanır. 90° RF pulsundan sinyal alım süresine kadar geçen süre ise TE süresi olarak bilinir.

**T1A Görüntüler:** TR süresi kısa (700 msn'nin altında) ve TE süresi kısa (30 msn'nin altında) tutulur. TR görüntünün T1 ağırlığından sorumludur. T1 ağırlıklı incelemelerde TR düşük değerlerde tutulduğundan inceleme süresi içinde ancak hızlı longitudinal manyetizasyona sahip oluşumlar maksimum longitudinal manyetizasyona ulaşacaklarından dokuların anatomik detayı çok yüksek düzeydedir. TR süresi uzadıkça dokunun T1 ağırlığı azalacak S/N oranı artacaktır. T1 relaksasyon zamanı uzun olan dokular hipointens T1 relaksasyon zamanı kısa olan dokular hiperintens görünmektedir. Yağ ve yüksek protein içeriği olan lezyonlar bu sekansta hiperintens izlenirken, BOS hipointens izlenmektedir.

**Proton Dansite Görüntüler:** TR süresi uzun (2000 msn'nin üzerinde), TE süresi kısa (20 msn'nin altında) tutulur. Proton dansite görüntüler, T2 sekanslarla birlikte aynı süre içerisinde elde edilir. Aynı bir süre ve sekans gerektirmez. Yumuşak doku kontrastı görece düşük düzeydedir. BOS hipointens

karakterdedir bu nedenle ventriküle komşu lezyonların ayırt edilmesinde yararlıdır (55).

**T2A Görüntüler:** TR süresi uzun ( 2000 ms'nin üzerinde ) TE süresi uzun (70-80 ms'nin üzerinde) tutulur. TE değeri görüntünün T2 ağırlığından sorumludur. Doku karakterizasyonunu belirlemede ve patolojik olayları saptamada duyarlıdır.

### **2.6.2. Inversion Recovery Sekanslar**

Inversion Recovery (IR) sekansları ile T1 A artırılarak ve dolayısıyla anatomik detay daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konabilmektedir. 90 ° pulsundan önce 180 ° pulsu gönderilmektedir. İlk 180° pulsu ile 90° pulsu arasındaki geçen süre inversiyon zamanı ( TI ) olarak adlandırılır. 180° pulslar arasındaki süre TR yi gösterir.

### **STIR (Short Tau Inversion Recovery )**

Yağdan gelen parlak sinyallerin baskılanarak altta yatabilecek patolojik doku sinyallerinin ortaya çıkarılması amaçlanır. Yağ baskılanması için TI değeri 300 ms'nin altında tutulmalıdır (ortalama 150 ms ).

### **FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery)**

Uygun TI değerleri kullanılarak sıvılar baskılanabilmektedir. Bu sekans ile BOS sıvısı baskılanarak özellikle kortikal ve periventriküler lezyonların tespit edilebilirlik şansı artırılmaktadır. Subaraknoid kanamaların gösterilmesinde sıklıkla kullanılan T2 ağırlıklı bir sekansdır. Anatomik rezolüsyonu konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden yüksektir.

### **2.6. 3.Gradient EKO**

180° puls yerine gradient uygulamaları ile manyetizasyon vektörü yönlendirilir. RF sinyali manyetizasyon vektörünü 90°den daha düşük açılar ile uyarır. Gradient eko sekanslarda transvers manyetizasyon manyetik alan inhomojenitelerinden etkilendiğinden relaksasyon zamanı daima T2 den kısadır ve T2\* olarak ifade edilir.

T1A görüntüler elde etmek için Flip açısı yada vuruş açısı  $45^\circ$  ve üzerinde TE süresi ise 30 msn ve altında tutulmalıdır. T2A görüntüler elde etmek için ise flip açısı  $20^\circ$  ve altında TE süresi 60 msn ve üzerinde tutulmalıdır. Flip açısı  $20^\circ$  altında ve TE kısa tutulduğunda ise görüntülerde proton dansite ağırlığı söz konusu olacaktır. Eski hemorajik odaklardaki hemosiderin ve ferritin depozitleri spin eko ile görünmezken gradient ekoda hipointens saptanır (53). Gradient ekonun en önemli avantajı hızlı çekim tekniği olmasıdır.

#### **2.6.4.Saturation recovery, partial saturation**

Ard arda  $90^\circ$  RF pulsu verilmesi ve FID sinyallerinin toplanması şeklinde uygulanan sekans şeklidir. TR süresi uzun seçilirse protonların relaksasyonu için yeterli süre geçer ve elde edilen görüntü proton dansite ağırlıklı olur (saturasyon recovery). Eğer TR kısa seçilirse protonların relaksasyonu için yeterli süre oluşmadığından, T1 ağırlıklı görüntüler oluşur (partial saturasyon).

#### **2.6.5. Hızlı (Fast or Turbo) Spin Eko ( FSE, TSE)**

##### **Sekanslar**

Konvansiyonel spineko sekansından temel farkı  $90^\circ$  lik RF Pulslarından sonra K alanına birden fazla faz çizgisi doldurulmasında yatmaktadır. Hızlı spin eko sekansında ETL (echo train length) ve ES (echo spacing) ile ifade edilen yeni parametre bulunmaktadır. ETL her TR süresinde K boşluğunda taranan satır sayısıdır. Bu sayı 2 ile 32 arasında olup görüntü oluşturmak için harcanan süre bu değerlerin katı kadar azalmaktadır. Hızlı spin eko sekansında ETL değerinin uzun tutulması teknik suresinin kısılması ve T2 kontrastının artması bakımından avantaj oluşturmakla beraber görüntü netliğinin sinyal gürültü oranının ve kesit sayısının azalması gibi dezavantajları da beraberinde getirmektedir (53).

#### **2.6.6.Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme**

Standart sekanslar dokuların mikroskobik düzeyde oluşan değişikliklerini ayırt etmede yetersiz kalır. Herhangi bir sekansı difüzyona hassalaştırmak için  $180^\circ$  RF pulsundan sonra güçlü gradientler uygulanır. Uygulanan gradientler yüksek amplitüdü ve kısa süreli olmalıdır. Burada sinyalin difüzyon ağırlığını 'b' değeri,

yani uygulanan ekstra gradientin gücü ve süresi belirler. ADC (apparent diffusion coefficient) biyolojik dokularda görünüşteki difüzyon katsayısı kullanılır.

Difüzyon Vektörel Görüntüleme (Diffusion Tensor Imaging, DTI) ;difüzyon görüntüleme 3x3 matriks ve 9 vektörle yapılır. Vektörel difüzyon görüntülemeye en az 6 vektörün yönü saptanmalıdır, bu nedenle zaman alan bir görüntüleme değildir. Belli bir hacim içerisinde maksimum difüzyon yönü beyaz cevher demetleri doğrultusundadır. Her bir voksel için lokal demet yönü ve anizotropi derecesi hesaplanır. Maksimum difüzyon gösteren vokseller birleştirilerek beyaz cevher demetlerinin renkli haritaları oluşturulur (55).

### **2.6.7.Ekoplanar Görüntüleme ( EPI)**

Günümüzde en hızlı MRG tekniği olup bir kardiyak siklusa kalbin sine görüntülemesini tamamlayabilmektedir. Bu yöntemle serebral kan akımı ve oksijenasyonu real- time olarak incelenebilmektedir. EPI'yi diğer sekanslardan ayıran en önemli özellik kesit görüntüsünün tek RF pulsu ile yaratılmasıdır. Tek bir 180° RF pulsu uygulandıktan sonra frekans kodlama gradientinin hızlı bir biçimde açılıp kapanması ile K-alanı yani data matriksi doldurulmakta her gradient eko ayrı ayrı faz eksenine şifrelenmektedir. Bu teknikte standart bir sistemdekinden çok güçlü ve hızlı magnet ve gradientler kullanılır (55).

### **2.7. Volüm Görüntüleme ve Volümetrik Ölçümler**

Üç boyutlu (3D) görüntülemeye sinyaller iki boyutlu görüntülemeye göre farklı teknikler uygulanarak elde edilir. Bu yöntemde bildiğimiz anlamda kesit belirleme tekniği yerine kalın bir doku kalıbını uyaracak gradient ve geniş frekans spektrumlu RF puls kombinasyonu kullanılır. 3D görüntü ek bir yönde daha gradient eklemekle elde olunur. Bir frekans kodlama, iki faz kodlama ile 3D görüntüsü elde edilir. 3D görüntüleme teorik olarak tüm sekanslarda uygulanabilir. Ancak seçilen doku hacminin her iki yöndeki faz kodlama gradient sayılarının çarpımına eşit sayıda uyarılması gerektiğinden inceleme süresi artmaktadır. Bu nedenle kısa TR süresi olan görüntüleme sekansları tercih edilir (54).

Kesit kalınlığı bir milimetrenin altına inebilmektedir ve kesit aralığı (slice gap) olmaksızın sürekli tarama ile görüntüleme yapılır. Bu nedenle çok küçük

lezyonlar dahi saptanabilir olması nedeniyle avantajlıdır. Gap olmaması ve her vokselin simetrik (izotropik) olması nedeniyle, her açıdan eşit rezolüsyonda MPR incelemeye olanak verir ve hacim hesaplaması da in vivo yapılabilir (56,57). Konvansiyonel görüntüleme kesit kalınlığı, sinyal gürültü oranını etkiler. Volüm görüntüleme sinyal gürültü oranı yüksek olduğundan düşük NEX kullanılabilir.

Konvansiyonel spin eko sekanslardan daha uzun tarama zamanı olması 3D görüntülemenin dezavantajıdır. Bu nedenle genellikle daha hızlı puls sekansları beraberinde kullanılır.

Kesitler 'slice encoding' olarak bilinen bir teknikle bölümlenir. Faz kodlama basamaklarının sayısının artması konvansiyonel spin eko sekanslarda tarama zamanını artırır. Tarama zamanı kesit sayısı ve TR'ye bağlı olarak artar. Böylece; inceleme zamanı:  $TR \times NEX \times \text{faz kodlama sayısı} \times \text{kesit kodlama sayısı}$  olmaktadır.

Volüm inceleme ligamentler gibi imaj planını çaprazlayan yapıları değerlendirmede oldukça yararlıdır. Bu teknik çok küçük lezyonları saptamak için kullanılabilir birçok sistemde kesit kalınlığı bir milimetrenin altına kadar indirilebilmesi nedeniyle çok iyi bir çözünürlük elde etme olanağı vardır.

## **2.8.Spinoserebellar Ataksilerde MRG Bulguları**

MRG spinoserebellar ataksilerde ortaya çıkan atrofinin görüntülenmesinde geniş kullanım alanı bulmuştur. T1 ağırlıklı görüntüler serebellum ve beyin sapındaki atrofinin saptanmasında kullanılırken T2 ağırlıklı görüntüler ise oluşan sinyal değişikliklerinin saptanmasında kullanılır. İnce kesit kalınlığı parsiyel volüm etkisini azaltır. 2D görüntüler atrofinin kantitatif ölçümü için yeterli değildir. İn vivo olarak kantitatif veri elde edilmesinde MRG voksel bazlı morfometri kullanılır. Posterior fossa oluşumları ve bazal ganglionlardaki hacim kaybını 3D görüntüler üzerinden yapılan voksel bazlı morfometri en iyi şekilde ortaya koyar (4).

SCA 1 MRG'de tipik olivo-ponto-cerebellar atrofi (OPCA) görülür. Bu bulgu SCA2 ile benzer olmakla birlikte onun kadar şiddetli değildir (4,58,59). SCA2'de serebellar hemisferler, vermis, pons, mezensefalon, talamus ve korteksde hacim kaybı olur (60). Beyin sapı SCA2'de SCA1 ve SCA3'e oranla daha şiddetli etkilenir (4,28,58). Pons ve serebellumdaki volüm kaybı klinikte görülen yetersizlik ile korelasyon göstermektedir (61). SCA3'de voksel bazlı morfometri ile serebellar

vermiş ve hemisferlerde beyin sapında ve orta serebellar pedinkülde atrofi ortaya konulmuştur (62). Ponto-serebellar atrofi SCA2'deki kadar şiddetli olmamakla birlikte SCA1'e benzer özellik gösterir (4,23). Volümetrik ölçümler sonucunda SCA3'de kaudat çekirdekte atrofi saptanmıştır ancak SCA1 ve SCA2'de böyle bir bulgu yoktur (58). Süperior serebellar pedinkül, pallidum, frontal lob ve temporal lob etkilenimi de bildirilmiştir (63). SCA4'de ise ciddi atrofi ve diğer beyin yapılarının etkilenmesiyle ilgili bilgi yoktur (4). SCA5'de MRG'de sadece serebellar atrofi görülmektedir. Serebellar vermiş ve serebellar hemisferler etkilenmesine karşın beyin sapı ve supratentorial oluşumlar etkilenmez (40,64). SCA6'da orta ve şiddetli düzeyde vermiş atrofisi pek çok kez rapor edilmiştir. Cerebellar hemisferlerde hafif atrofi görülmekle birlikte diğer posterior fossa oluşumlarında atrofi görülmez (39,66). Bazı hastalarda hafif düzeyli kortikal atrofi görülebilir (65). Bazı araştırmacılar pons ve orta serebellar pedinkül çaplarında hafif azalma bildirmişlerse de bu asla SCA1, SCA2, SCA3 veya SCA7'deki gibi ciddi değildir (4). SCA7'de ciddi pontin ve serebellar atrofi MRG volümetrik ölçümleri ile belgelenmiştir (67). Araştırmalara göre SCA7'deki pontin atrofi SCA2'deki kadar şiddetlidir (4). SCA8'in MRG bulguları serebellar hemisferler ve vermiste atrofi ile karakterizedir, beyin sapı ve serebral hemisferler etkilenmez (68). SCA10'da serebellum ağırlıklı etkilenim söz konusu olup MRG'de serebellar hemisferler ve vermiste atrofi görülmektedir (69,70). SCA11'de MRG verileri sınırlıdır, dört hastada izole serebellar atrofi bildirilmiştir (4). SCA12'de orta düzeyde serebellar ve kortikal atrofi görülmekte olup beyin sapı etkilenmemiştir. Bir SCA13 hastasında serebellar vermiste belirgin atrofi ve beyin sapında hafif atrofi bildirilmiştir (71). SCA14'da MRG incelemeleri serebellar vermiste ve hemisferlerde atrofiyi göstermektedir, diğer beyin yapılarında etkilenme yoktur (72). SCA21 de serebellar atrofünün yanı sıra hafif düzeyde pons atrofisi mevcuttur. SCA23 yavaş ilerleyen bir hastalık olup sadece bir hastada ciddi cerebellar atrofi bildirilmiştir. Altmış yaşındaki bu hastada beyin sapı ve diğer beyin yapıları etkilenmemiştir (73). SCA25 hastalarında beyinsapı atrofisi olmaksızın ciddi serebellar atrofi görülmektedir. SCA26 belirgin düzeyde serebellar ve hafif düzeyde beyin sapı atrofisi mevcuttur. SCA27 ve SCA28'de serebellar atrofi görülmekle birlikte beyin sapı ve diğer beyin oluşumlarında hacim kaybı saptanmamıştır (74, 74).



Ayrıca bazı SCA alt tiplerinde posterior fossada bazal ganglionlarda ve serebral kortekste proton dansite ve T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal izlenmektedir. SCA20'de ise dentat çekirdekte kalsifikasyonlar görülür. Multipl Sistem Atrofi - C (MSA-C) hastalığı için tipik kabul edilen ponto-serebeller fiberlerdeki hiperintesite (cross-sign) SCA2 ve SCA3 hastalarında da görülebilmektedir (74,4).

MRG bulguları dışında saptanabilen görüntüleme bulgusu Pozitron Emisyon Tomografide de SCA3 hastalarında beyin sapı, serebellum ve oksipital kortekste azalmış glukoz tüketimidir ( 77).

**Tablo 2.1 Spinocerebellar Atakside MRG'de Saptanan Atrofi Bulguları (4)**

SCA	ATROFİ			
	Serebellar hemisfer	Vermis	Pons	Beyin sapı
1	++	++	++	++
2	++	++	+++	++
3	+	++	+	++
4	+	+		
5	++	++	-	-
6	++	+++		
7	++	++	+++	
8	++	++	-	-
10	++	++		
11	+	+		
12	+	+	-	-
13		+	+	+
14	++	++	(+)	
15	+	+	-	-
16	+	++	-	-
17	+	+		
18	+	+		
19/22	+	+		
20	++	++		
21	+	+		
23	+	+		
25	++	++	-	-
26	++	++	-	-
27	++	++	-	-
28	+	++	-	-

(+) hafif/belirsiz, + hafif, ++ orta, +++ şiddetli, - atrofi yok, boş alanlar rapor edilmemiş

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta popülasyonu:

Üniversitemizin etik kurulu 13.05.2011 tarihli ve 2011/125 sayılı karar ile çalışmamızı onayladı. Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Mayıs.2011-Mart.2013 tarihleri arasında nöroloji ve radyodiagnostik anabilim dalına başvuran hastalarda yapılan MRG incelemelerinin volümetrik değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. İlk grup nöroloji anabilim dalı tarafından SCA tanısı konulmuş olan otuz kişi ikinci grup sağlıklı kontrol grubu otuz kişiden oluşmaktaydı. SCA grubunda on üç erkek, on yedi kadın olmak üzere otuz kişi, kontrol grubunda on yedi kadın, on üç erkek olmak üzere, yaş otuz kişiye ait 3D MR görüntülerinden ölçümler yapıldı.

#### 3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi:

İki grupta MRG incelemesi Siemens Magnetom Vision Plus VB 330 1,5 Tesla MR cihazı ile yapıldı. Görüntüleme sırasında kontrast madde kullanılmadı. Vaka ve kontrol grubunda posterior fossa oluşumlarının 1.5 T MRG cihazı ile yüksek rezolüsyonlu 3D T1 ağırlıklı imajları elde edildi. Ayrıca standart beyin MRG sekans ve planlarında görüntüleme yapıldı.

Posterior fossa oluşumlarının volümetrik ölçümleri dört yıllık deneyime sahip radyoloji uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. Osirix MD programı yarı-otomatik volümetri yaklaşımları kullanılarak 3D T1 ağırlıklı görüntülerden beyin sapı ve serebellum hacimleri hesaplandı. Beyin sapı üst sınırı posterior komissür ve mamiller cisimden geçen düzlem, alt sınırı 12.kranial sinirin bulbustan çıktığı düzlem, arka sınırı ise obex(\*) ve posterior komissürden geçen düzlem kabul edildi. T1 ağırlıklı 3D MR görüntülerinden elde edilen her kesitten sulkusları ve fissürleri dışarıda bırakacak şekilde yapılan yarı otomatik alan ölçümleri toplanıp kesit kalınlığı ile çarpılarak hacimler hesaplandı.

3D T1 ağırlıklı sekans değerleri; kesit kalınlığı 1,48 mm, TR 1140 ms, TE 4,4 ms, FA 10 °, matriks 256x256, FOV 230, NEX 2 olarak alınmıştır.

( \*Obex: Dördüncü ventrikül tabanının kaudal ucunda foramen Magendi'nin anteriorunda yer alır.)

### **3.3. Görüntülerin ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi:**

Standart beyin MRG sekans ve planlarında elde edilen görüntüler 20 yılın üzerinde deneyime sahip bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi ve tanı ile radyolojik görünüm arasında uyum olduğu saptandı. Bir gözlemci yüksek rezolüsyonlu 3D T1 ağırlıklı imajlardan Osirix programı yardımıyla yarı otomatik volümetrik ölçümler yaptı ve beyin sapı ve serebellum hacimleri elde edildi.

SARA araştırmalarda kullanılan, yeni geliştirilen ve doğrulanmış bir skaladır (78). Çalışmamızda SCA hastalarının klinik bulguları, fonksiyon kayıpları bu skala ile puanlandı. Bu skalada en yüksek toplam puan 40' dır. Normal bireylere uygulandığında yani ataksi yokluğunda ise bu değer sıfırdır. SARA skalasının skorlama ayrıntıları ekte belirtilmiştir (Ek 1 ). MMSE yönelim, kayıt hafızası, lisan, hatırlama, dikkat ve hesap yapma, şekil çizme gibi bilişsel yetileri değerlendiren bir testtir (Ek 2) . Hastaların bilişsel kaybı MMSE (Mini Mental State Examination) testi ile değerlendirildi. Bu testte maksimum puan 30 olup bu sağlıklı bir bireyi tanımlar. Hastaların SARA ve MMSE skorlaması deneyimli bir nörolog tarafından yapıldı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılım uygunluğu İndepedent Samples t-Testi ile ortaya konuldu. Oluşturulan apraz tabloların analizinde Pearson extract ki-kare analizi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonun belirlenmesinde nonparametrik korelasyon analizi için Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı ve lineer regresyon analizi grafiklerle gösterildi. P değeri 0,05'in altında olduğunda istatistik yönünden anlamlı kabul edildi. P değerinin 0,01 altında olması durumunda çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.

#### 4-BULGULAR

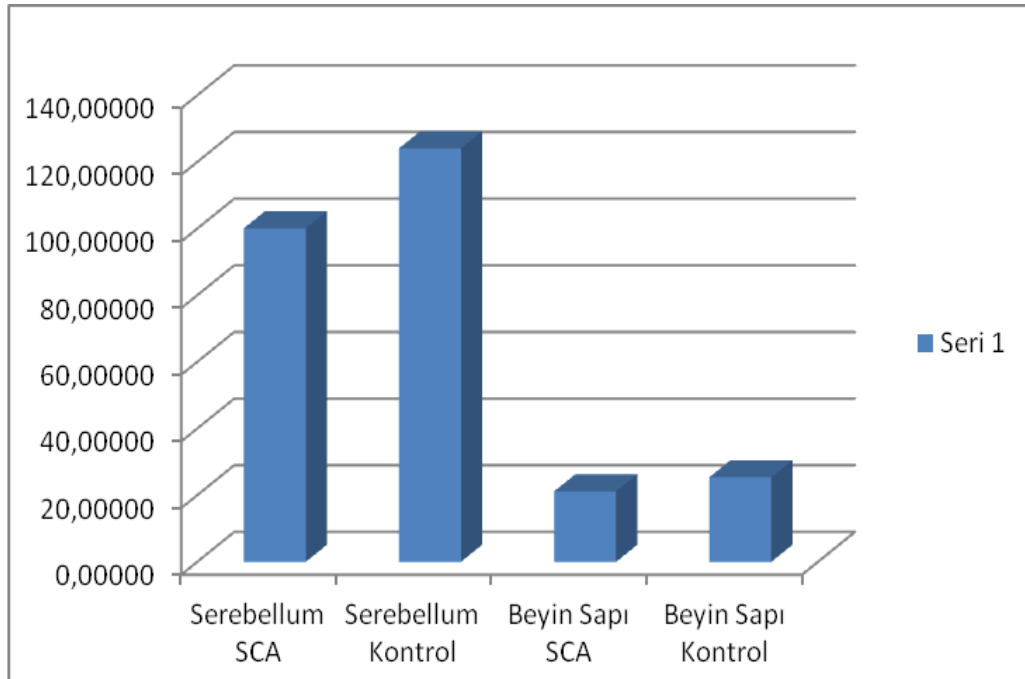
Çalışma grubu 34 kadın 26 erkek toplam 60 kişiden oluşuyordu. SCA grubunda on üç erkek(%43), on yedi kadın(%57) olmak üzere, yaş ortalaması  $39,63 \pm 12,71$  olan otuz kişi, kontrol grubunda on yedi kadın(%57), on üç erkek(%43), olmak üzere, yaş ortalaması  $41,27 \pm 10,14$  olan otuz kişiye ait 3D MR görüntülerinden volümetrik ölçümler yapıldı. Olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı yoktu ( $p > 0.05$ ). Yaş ortalaması kontrol grubunda  $41.27 \pm 10.14$  yıl  $39.63 \pm 12.71$  yıl idi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. SCA ve kontrol gruplarının istatistiksel yaş analizi**

	Yaş (X ± SD)	
Olgu	$39.63 \pm 12.71$	t: 0.55
Kontrol	$41.27 \pm 10.14$	p:0.58

Çalışmamıza dahil ettiğimiz SCA olgularında hastalık başlangıç yaşı  $29,63 \pm 12,67$ , hastalık süresi  $10 \pm 7,07$  olarak tespit edildi. SCA grubunda ortalama serebellar hacim  $100,09 \pm 21,65$  cm<sup>3</sup> beyin sapı hacmi ise  $21,14 \pm 2,65$  cm<sup>3</sup> ölçüldü. Kontrol grubunda serebellar hacim  $124,06 \pm 8,84$  cm<sup>3</sup>, beyin sapı hacmi  $25,36 \pm 2,3$  cm<sup>3</sup> olarak saptandı. İndependent Samples t-Test sonuçlarına göre SCA ve kontrol grubu arasında beyin sapı ve serebellum hacimleri arasında anlamlı fark mevcuttur(Şekil 4.1).

**Şekil 4.1. SCA ve kontrol grubunda İndependent Samples t-Testi ile volümetrik analiz grafiği**



SCA hastalarından elde ettiğimiz veriler: serebellum, beyin sapı hacimleri, yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi SARA ve MMSE puanları ayrıntılı olarak tablo 4.2, 4.3 ve 4.4' de gösterilmektedir. SARA alt skorları duruş ve yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonları ayrı ayrı puanlanmıştır.

**Tablo 4.2. SCA Olgularının Hacim Ölçümleri ve Klinik Parametreleri**

E/K	HACİM (cm <sup>3</sup> )		SARA				Hastalık Süresi	MMSE
	Serebellum	Beyin sapı	Total	Duruş yürüyüş	Konuşma	Ekstremiteler fonksiyonu		
K	96,23	23,13	33	17	4	12	5	29
K	55,91	17,39	22	16	6	12	7	26
E	114,24	16,75	30	14	4	12	9	26
K	132,99	24,55	26	15	2	9	2	28
K	79,26	23,64	24	15	3	12	9	21
K	89,27	19,70	23	14	3	9	13	22
E	91,24	20,01	26	12	4	10	12	28
E	88,52	23,00	29	13	4	12	12	27
E	87,89	18,34	31	14	5	12	6	27
E	90,41	16,44	28	12	4	12	9	26
K	84,97	21,13	30	13	5	12	8	28
K	121,53	23,79	25	9	4	12	13	30
K	119,87	20,90	13	8	2	3	3	28
K	123,63	23,93	23	8	3	12	2	29
E	103,67	23,90	16	9	1	6	5	28
E	106,91	20,22	23	11	3	9	7	27
K	50,92	16,68	38	17	5	16	16	27
K	65,24	22,10	34	16	4	14	25	20
K	127,52	23,61	13	7	3	3	2	20
K	98,73	20,94	23	11	3	9	18	15
K	112,94	20,99	16	8	2	6	22	15
E	90,53	17,38	29	13	4	12	17	17
K	102,93	20,59	23	10	4	9	16	25
E	125,89	23,77	15	7	2	6	3	26
K	91,15	18,22	31	14	5	12	12	25
K	107,11	22,32	19	10	3	6	5	27
E	102,77	21,91	23	11	3	9	13	27
E	138,49	26,18	10	5	2	3	1	29
E	119,92	22,82	17	9	2	6	1	27
E	96,23	23,13	33	17	4	12	27	27

**Tablo 4.3. SCA ve Kontrol Grubunun 3D MRG Ortalama Volümetrik Değerleri ve Klinik Bulguları**

Demografik Özellikler		SCA	Kontrol
	Sayı (Erkek/Kadın)	30 (13/17)	30 (13/17)
	Yaş (yıl)	39,63±12,71	41,27±10,14
	Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	29,63±12,67	-
	Hastalık süresi (yıl)	10±7,07	-
SARA	Toplam SARA Skoru *	26,5 (9-31)	0
	Duruş ve Yürüyüş *	12 (5 -17)	0
	Konuşma *	3,5 (1-6)	0
	Ekstremitelerin Kinetik Fonksiyonu*	11 (3-16)	0
MRG	Beyin sapı hacmi (mm3)	21,14±2,65	25,36±2,3
	Serebellum hacmi (mm3)	100,09±21,65	124,06±8,84
	MMSE *	25(15-29)	30

\*MMSE ve SARA puanları medyan, minimum ve maksimum olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki SCA hastalarının ortalama toplam SARA skoru ortanca değer 26,5 minimum değer 9 maksimum değer 31 olarak, MMSE medyan değer 25, minimum 15, maksimum 29 olarak saptandı. SARA alt skorlarında ise medyan değerleri ile minimum ve maksimum değerler; duruş ve yürüyüş alt skoru için 12 (5 -17), konuşma alt skoru için 3,5 (1-6), ekstremitelerin kinetik fonksiyonu alt skoru için 11 (3-16) olarak saptandı.



**Tablo 4.4 SCA Hastalarında Tüm Nonparametrik İstatistik Analizler**

		<b>Serebellum Hacmi</b>	<b>Beyin Sapı Hacmi</b>
<b>SARA</b>	<b>Toplam SARA Skoru</b>	P<0,01 r=-0,671**	P<0,01 r=0,686**
	<b>Duruş ve Yürüyüş</b>	P<0,01 r=-0,702**	P<0,01 r=-0,694**
	<b>Konuşma</b>	P<0,01 r=-0,695**	P<0,01 r=-0,728**
	<b>Ekstremitelerin Kinetik Fonksiyonu</b>	P<0,01 r=-0,688**	P<0,01 r=-0,687**
	<b>MMSE</b>	P<0,01 r=0,614**	P<0,01 r=0,74**
<b>Demografik Özellikler</b>	<b>Hastalık Süresi(yıl)</b>	P<0,05 r=-0,506*	P<0,05 r=-0,392*
	<b>Hastalık Başlangıç Yaşı(yıl)</b>	P>0,05 r=0,164 (AD)	P>0,05 r=0,099 (AD)
	<b>Yaş(yıl)</b>	P>0,05 r=-0,193 (AD)	P>0,05 r=0,79 (AD)
	<b>Cinsiyet</b>	P>0,05 r=0,177 (AD)	P>0,05 r=0,164 (AD)

\*Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı

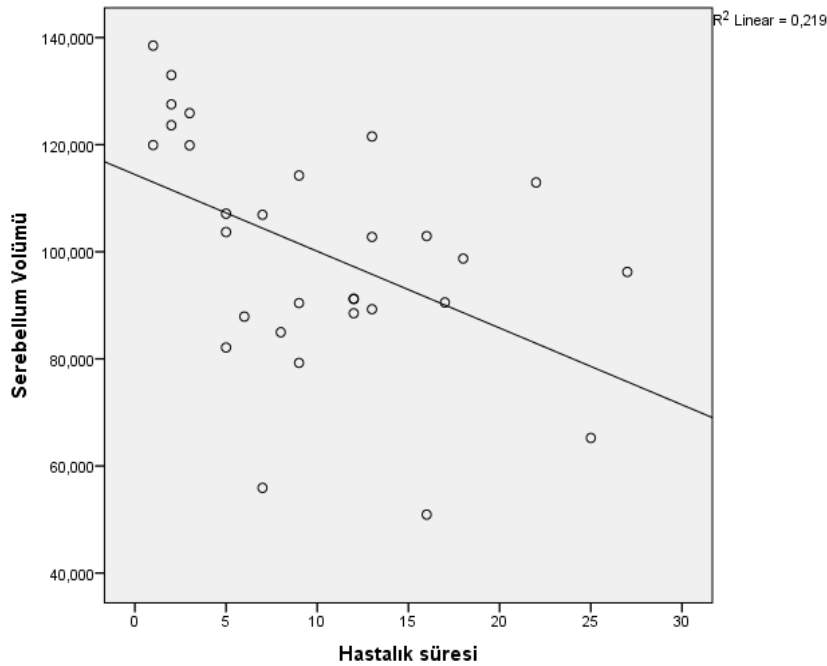
\*\* Güçlü korelasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı

AD: İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Serebellum hacmi ile total SARA skoru arasında kuvvetli negatif yada ters korelasyon mevcuttur (P<0,01, r=-0,671). Serebellum hacmi ile duruş ve yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonu değerlendirdiğimiz SARA alt skorları arasında, benzer şekilde beyin sapı hacmi ile tüm SARA skorları arasında kuvvetli ters korelasyon saptanmış olup P değerleri P<0,01, r değerleri ise -0,686/-0,728 arasında ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre serebellum ve beyin sapı hacimleri

azaldıkça hastaların kliniğinde ciddi etkilenme olmakta ve SARA skorları artmaktadır. Duruş, yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonu bozulmaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz SCA hastalarında hastalık süresi  $10 \pm 7,07$  olup serebellum ve beyin sapı hacimleri ile anlamlı ters korelasyon göstermektedir. Beyin sapı hacmi ile total SARA skoru arasında negatif korelasyon mevcuttur ( $P < 0,01$ ,  $r = -0,686$ ). Hastalık süresi ile serebellum hacmi arasında çok önemli düzeyde negatif korelasyon mevcuttur ( $P < 0,01$ ,  $r = -0,468$ ). Serebellum hacmi, beyin sapı hacmi ile MMSE arasında kuvvetli pozitif korelasyon mevcuttur ( $P < 0,01$ ,  $r = 0,614$ ,  $r = 0,74$ ). Hastalık süresi ile serebellum hacmi ve MMSE arasında kuvvetli negatif korelasyon vardır ( $P < 0,01$ ,  $r = -0,468$ ,  $P < 0,05$ ,  $r = -0,506$ ). Hastalık süresi ile beyin sapı hacmi arasında negatif korelasyon vardır ( $P < 0,05$ ,  $r = -0,392$ ). Yaş, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Beyin sapı ve serebellum hacimleri arasında da anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttur.

**Şekil 4.2 Serebellum hacmi ile hastalık süresi arasındaki lineer regresyon grafiği**



## 5-TARTIŞMA

Spinocerebellar ataksiler (SCA) otozomal dominant geçiş gösteren, klinik ve genetik olarak heterojen yapıya sahip bir nörodejeneratif hastalık grubudur. SCA alt-tiplerinin klinik bulguları büyük oranda örtüşür. Spinocerebellar ataksiler, ataksiye eşlik eden diğerk nöroanatomik yapıların etkilenip etkilenmemesine ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Yaygın alt-tipleri en yaygını SCA3 olmak üzere SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'dır (1).

Hastaların çoğunda dengesizlik atakları dışında nistagmus ve hafif serebellar bulgular saptanabilir, daha sonraki yıllarda kalıcı ataksi yerleşebilir. Spinocerebellar ataksilerin klinik özellikleri ve başlangıç yaşları büyük oranda birbirleri içine geçmiştir, sadece klinik bulgular ve nörogörüntüleme ile birbirlerinden ayırt edilmeleri sıklıkla güçtür. Ancak MRG SCA'daki nörodejenerasyonun kapsamının araştırılması için değerli bir yöntem haline gelmiştir (4). En sık görülen alt tip olan SCA3'de voksel bazlı morfometri ile serebellar vermis ve hemisferlerde beyin sapında ve orta serebellar pedünkülde atrofi ortaya konulmuştur (62). SCA alt tiplerinin çoğunluğunda serebellar vermis ve hemisferlerde atrofi bulguları saptanmaktadır. Bunun yanı sıra SCA1, SCA2, SCA3'de tüm beyin sapını kapsayan atrofi görülmektedir (4,58-63). Daha nadir olan SCA7'de serebellar atrofisinin yanı sıra sadece pons atrofisi, SCA13 ve SCA26 ise hafif derecede beyin sapı atrofisi bildirilmiştir (4). Alt tiplerine bakılmaksızın SCA genel olarak ele alındığında hemen hemen tüm SCA olgularında serebellar atrofi görülür. Beyin sapı atrofisi ise yaygın olan SCA alt tiplerinde görülen bir bulgudur. Buradan da SCA olgularının çoğunda beyin sapı atrofisi görülmektedir sonucuna varılabilir. Üç boyutlu MRG ile volümetri çalışmaları presemptomatik dönemde nörodejenerasyonun saptanması ve semptomatik dönemde de hastalık aktivitesini göstermesi açısından önemli bir marker olabileceği ileri sürülmektedir (4,58,82,84,85).

Bu çalışmanın amacı SCA hastalarında MRG'de ölçülen serebellum ve beyin sapı hacmi ile klinik arasındaki korelasyonun araştırılmasıdır. Bu amaçla 3D MRG görüntülerinden bilgisayar destekli yarı otomatik hacim ölçümleri yapıldı. Bizim çalışmamızda da SCA hastalarında yapılan voksel bazlı volümetri araştırmalarının

tümünde olduğu gibi 1,5 Tesla MR cihazı kullanıldı. Volümetrik incelemelerin SCA hastalarında güncel kullanımı; farklı SCA alt tiplerindeki anatomo-patolojik değişikliklerin görüntülenmesidir (4).

Sağlıklı yetişkinlerde beyin yapılarının hacimleri yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir (79,80). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı eşittir ve yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur. Bu şekilde vaka grubu ile SCA grubu arasında hacim ölçümlerindeki farkın yaş ve cinsiyetten etkilenmesi önlenmiştir.

Coğrafik ve etnik özellikler dünyada SCA alt tiplerinin dağılımını etkilemektedir. Ülkemizde SCA insidansı ve alt tiplerinin dağılımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Beyin anatomik yapılarında oluşan atrofinin saptanmasına yönelik literatüre geçmiş bir araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bundan sonra yapılabilecek araştırmalar açısından bir temel oluşturmaktadır.

### **5.1.SCA'da Cerebellum ve Beyin Sapı Atrofisi**

Yaygın alt tipler olan SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'da 3D MRG ile yapılan volümetrik ölçümler sonucunda serebellum ve beyin sapında farklı düzeyde atrofi bulguları olduğu çok sayıda araştırma ile gösterilmiştir (1,4,58-60,62,63,81-85). SCA4'de ise ciddi atrofi ve diğer beyin yapılarının etkilenmesiyle ilgili bilgi yoktur (4). SCA5'de MRG sadece serebellar atrofiyi saptamıştır. Serebellar vermis ve serebellar hemisferler etkilenmesine karşın beyin sapı ve supratentorial oluşumlar etkilenmez (38,63). SCA6'da orta ve şiddetli düzeyde vermis atrofi pek çok kez rapor edilmiştir. Serebellar hemisferlerde ve beyin sapında şiddetli atrofi görülmez (39,65). Bazı hastalarda hafif düzeyli kortikal atrofi görülebilir (39). Bazı araştırmacılar pons ve orta serebellar pedikül çaplarında hafif azalma bildirmişlerse de bu asla SCA1, SCA2, SCA3 veya SCA7'deki gibi ciddi değildir (4). SCA7'de ciddi pontin ve serebellar atrofi MRG volümetrik ölçümleri ile belgelenmiştir (67). Araştırmalara göre SCA7'deki pontin atrofi SCA2'deki kadar şiddetlidir (4). SCA8'in MRG bulguları serebellar hemisferler ve vermiste atrofi ile karakterizedir, beyin sapı ve serebral hemisferler etkilenmez (68). SCA10'da serebellum ağırlıklı etkilenim söz konusu olup MRG'de serebellar hemisferler ve vermiste de atrofi görülmektedir (69,70). SCA11'de MRG verileri sınırlıdır, dört hastada izole serebellar atrofi bildirilmiştir (4). SCA12'de orta düzeyde serebellar ve kortikal atrofi

görülmekte olup beyin sapı etkilenmemiştir. Bir SCA13 hastasında serebellar vermiste belirgin atrofi ve beyin sapında hafif atrofi bildirilmiştir (71). SCA14'da MRG incelemeleri serebellar vermiste ve hemisferlerde atrofiyi göstermektedir, diğer beyin yapılarında etkilenme yoktur (72). SCA21 de serebellar atrofinin yanı sıra hafif düzeyde pons atrofi si mevcuttur. SCA23 yavaş ilerleyen bir hastalık olup sadece bir hastada ciddi serebellar atrofi bildirilmiştir (73). SCA25 hastalarında beyin sapı atrofi si olmaksızın ciddi serebellar atrofi görülmektedir. SCA26 belirgin düzeyde serebellar ve hafif düzeyde beyin sapı atrofi si mevcuttur. SCA27 ve SCA28'de serebellar atrofi görülmekle birlikte beyin sapı ve diğer beyin oluşumlarında hacim kaybı saptanmamıştır (74,75).

Klockgether ve arkadaşları SCA1, SCA 2, SCA3 hastası olan 28 kişide posterior fossa oluşumlarının volümetrik incelemelerini yapmışlar ve bu hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptamışlardır (58). Serebellum hacimlerinde azalma SCA1 için ortalama 7,38 cm<sup>3</sup>, SCA2 için ortalama 6,24 cm<sup>3</sup>, SCA3 için ortalama 7,74 cm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Beyin sapı için bu değerler sırasıyla 1,58 cm<sup>3</sup>, 1,13 cm<sup>3</sup> ve 1,69 cm<sup>3</sup>'dur. Bu çalışmanın kontrol grubu ortalama serebellum hacmi 132,7 cm<sup>3</sup>, beyin sapı hacmi 32,6 cm<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür. Guiffida ve arkadaşları 1999'da yayınlanan 20 hastanın dahil edildiği çalışmalarında SCA 2 'de OPCA olduğunu konfirme ettiler (86). Lukas ve arkadaşlarının 11 SCA6 hastasında yaptığı çalışma da benzer sonuçlara ulaşmıştır. Eichler ve arkadaşları SCA3 ve SCA6'lı 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada SCA3 hastalarında ortalama beyin sapı hacmini 21,5 cm<sup>3</sup> serebellar 119 cm<sup>3</sup>, SCA6 hastalarında ise bu değerler 27,3 cm<sup>3</sup> ve 98,1 cm<sup>3</sup> ölçmüştür. Bu değerler kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktür (84). Lukas ve arkadaşları 11 SCA6 hastasında yaptıkları araştırmada ortalama serebellum hacmini 96,3±12,1 cm<sup>3</sup> olarak hesapladılar ve bu değer sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu (83). Bizim çalışmamızda SCA hastalarında ortalama serebellar hacim 100,09±21,65 cm<sup>3</sup>, beyin sapı hacmi ise 21,14±2,65 cm<sup>3</sup> ölçülmüştür. Kontrol grubunda serebellar hacim 124,07±8,84 cm<sup>3</sup>, beyin sapı hacmi 25,36±2,3 cm<sup>3</sup> olarak saptanmış olup SCA grubundan anlamlı olarak düşüktür. Bizim çalışmamızda genetik analizler ve dolayısıyla SCA alt tiplerinin belirlenmesi yapılmamıştır. Literatürde SCA'nın yaygın alt tiplerinde posterior fossa oluşumlarında atrofi olduğu

saptanmıştır. Çalışmamızda SCA tanılı olgularda volümetrik ölçümlerimiz ile kantitatif olarak saptadığımız serebellum ve beyin sapındaki atrofi literatürle paralellik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda SCA alt tiplerinin ayrılmaması ve hacim ölçümlerinin bütün SCA alt tiplerini kapsamaması, literatürdeki SCA'ları alt tiplerine ayırarak inceleyen diğer çalışmalarla bire bir karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Bununla birlikte yaygın görülen bütün SCA alt tiplerinde posterior fossa yapılarının hacimlerindeki azalma, hemen hemen değişmez bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **5.2.Klinik skorlar ile atrofi arasındaki ilişki**

ICARS ve SARA toplam skorları farklı olan iki ayrı derecelendirme skalasıdır (ICARS 100, SARA 40 puan). SARA sadece ataksi ile ilişkili semptomları derecelendirir (78). Okülomotor disfonksiyon dibi diğer özellikler SARA skorunda yer almaz. Eichler ve arkadaşları SCA'da ICARS okülomotor alt skoru ve serebellar volümler arasında anlamlı bir korelasyon bulmadılar (84). Çok sayıda çalışma ile SCA'daki atrofi ile klinikte görülen semptomların ciddiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Guiffida ve arkadaşları SCA2 hastalarında, Bang ve arkadaşları SCA7 hastalarında serebellum ve beyin sapı atrofisiyle klinikteki fonksiyon kaybı arasında anlamlı ilişki buldular (67,86). Döhlinger ve arkadaşlarının 2008'de yayınlanan makalesinde MRG morfolometrik incelemeleri yapılan SCA hastalarında anatomopatolojik değişikliklerin klinik semptomları veya ciddiyetiyle korele olduğu belirtildi (4). Schulz ve arkadaşları SCA1, SCA3 ve SCA6 hastası olan toplam 82 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, klinik ve posterior fossa oluşumlarındaki atrofi arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadılar. SCA1 hastalarında SARA ile belirlenen fonksiyon kaybı ile pons ve total beyin sapı volümü arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (82). SCA3'de total serebellum ve serebellar hemisferler, total beyin sapı, kaudat çekirdekte SARA ile ölçülen fonksiyon kaybıyla korele atrofi saptandı. Schulz ve arkadaşlarının çalışmasında SCA6 hastalarında sadece total serebellum, serebellar hemisferler, vermis, medulla hacimleriyle klinik arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Lukas ve arkadaşları SCA6 hastalarında serebellar atrofi ile klinikte fonksiyon kaybını gösteren ICAR skorları arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (83). Eichler ve arkadaşlarının çalışmasında ICARS klinik skorlaması kullanılmış olup

atakside fonksiyon kaybını gösteren bu skorlar ile beyin sapı ve serebellar hacimlerdeki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (84). Jacobi ve arkadaşları SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6 alt tipindeki 526 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada morfometri ile klinik arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki hastanın klinik değerlendirmesi SARA ile yapılmıştır. Onyedinci merkezin katılımıyla yürütülen bu çalışmadaki bulgulara göre; SCA1 'de ataksi semptomları beyin sapı atrofi ile koreledir, SCA3' de ise beyin sapı ve serebellum etkilenmiştir (85). SCA1'de yürüme ve duruşta yüksek skorlar alan hastalarda beyin sapı hacmi küçüktür. SCA3'de yürüme ve duruş alt skorları yüksek olanlar ile beyin sapı ve serebellum hacmi arasında ters korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca ekstremitelerin kinetik fonksiyon kaybını gösteren SARA alt skoru yüksek olan SCA3 hastalarında beyin sapı ve serebellum hacimleri de anlamlı derecede düşüktür. SCA6'da ise beyin sapı ve serebellar hacimler ile SARA skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır, sadece yürüme ve duruş alt skoru ile serebellum hacimleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza göre serebellum ve beyin sapı hacimleri azaldıkça olguların kliniğinde ciddi etkilenme olmakta ve SARA skorları artmaktadır. Duruş, yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonunu gösteren tüm SARA alt skorları ile serebellum ve beyin sapı hacimleri arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptandı. Çalışmamızda SCA alt tiplerinin belirlenmemiş olması, literatürdeki SCA alt tipleri belirlenerek yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında bir limitasyondur. Ancak SCA olgularımızda genel anlamda atrofi ile SARA skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Literatürde de yaygın SCA alt tiplerinde atrofi ile klinik arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya konulmuş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla ortak sonuçlara ulaşmıştır.

Lasek ve arkadaşlarının SCA17 hastalarında yaptıkları volümetrik ölçümlerde MMSE ile nükleus accumbens atrofi arasında korelasyon gösterilmiştir (87). Abe ve arkadaşlarının Japonya'nın doğusundaki bir bölgede SCA36 tanısı almış olgularda yaptığı çalışmada MMSE puanları normal sınırlarda saptanmakla birlikte hastalık süresi uzadıkça MMSE skorlarında anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir (88). Globas ve arkadaşları ise SCA6'lı 12 olguda yaptıkları çalışmada MMSE alt testlerinden birinde puanlarda azalma olmakla birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirdiler (89). Bu konuda İngilizce literatürde MMSE kullanılarak

yapılan başka çalışma bulunmamaktadır. SCA'da sistematik nörofizyolojik çalışmalar sınırlıdır (90). Ancak SCA'da bilişsel fonksiyonların olumsuz etkilendiği bilinmektedir (1,90). Bizim çalışmamızda serebellum ve beyin sapı hacimleri ile MMSE arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmış olup bilişsel fonksiyon kaybının atrofinin artışından olumsuz etkilendiğini desteklemektedir. Lasek ve arkadaşlarının çalışması, nükleus accumbens ölçümü üzerine yapıldığından bu çalışmayla bizim çalışmamız karşılaştırılamamaktadır. Ayrıca SCA17, SCA'ların çok sık görülen bir tipi değildir. Bulgu literatür ile tam olarak karşılaştırılamamakla birlikte genel anlamda literatür bilgisi ile zıtlık oluşturmaz. Çalışmamız MMSE ile SCA olgularında kognitif kaybı sistematik bir şekilde ortaya koymaktadır. Bununla birlikte SCA'nın bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin daha kapsamlı ve sistematik olarak araştırılmasına gereksinim vardır.

### **5.3. Hastalık süresi ile atrofi arasındaki ilişki**

Bazı SCA hastalarında semptomlar başladığında beyin sapı ve serebellum hacimleri normal olabilmektedir ancak presemptomatik dönemde de atrofi gelişebileceği bildirilmiştir (1,4). Bununla birlikte hastalık süresi uzadıkça atrofinin belirginleştiğini gösteren çok sayıda yayın vardır. Eichler ve arkadaşları SCA3'de hastalık süresi ile beyin sapı ve serebellum hacimleri arasında, SCA6'da ise hastalık süresi ile serebellum hacmi arasında anlamlı ters korelasyon olduğunu bildirdiler (84). Anatomik yapılarda MRG ile saptanan değişiklikler ile hastalığın süresi ve ciddiyeti arasında korelasyon mevcut olduğu Guiffida ve arkadaşlarının çalışmasında da saptanmıştır (86). Schulz ve arkadaşları SCA6 alt tipinde total serebellum hacmi ile hastalık süresi arasında, SCA3'de beyin sapı ve putamen hacimleri ile hastalık süresi arasında, SCA1'de ise pons hacmi ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirdiler (82). Bizim çalışmamızda beyin sapı ve serebellum hacimleri ile hastalık süresi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmış olup çalışmamıza dahil ettiğimiz SCA olgularından sadece dört tanesinin serebellum hacimleri kontrol grubu ortalamasının üzerinde idi. Bu olguların ortalama hastalık süresi iki yıldır. Bir hastada beyin sapı hacmi kontrol grubu ortalamasının üzerinde bulunmuş olup bu hastada semptomlar yaklaşık bir yıl önce ortaya çıkmıştır. SCA grubunda ortalama hacim olan 100,09 cm<sup>3</sup>'ün üzerinde serebellum hacmine sahip olan 15 hastanın hastalık süresi ortalama 7±5,02 yıldır. Serebellum hacmi 100,09 cm<sup>3</sup>'ün altında olan



hastalarda ise ortalama hastalık süresi  $13 \pm 8,56$  yıldır. Çalışmamızdaki SCA grubunda ortalama hastalık süresi  $10 \pm 7,07$  yıl olup hastalık süresi ile atrofi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. SCA1, SCA3 ve SCA3 alt tiplerini kapsayan Schulz, Guiffida ve Eichler ve arkadaşlarının sonuçları bizim bulgularımızla uyumludur. Bulgularımız ve literatürde yer alan bu çalışmalar hastalık süresi uzadıkça atrofının şiddetlendiğini ortaya koymaktadır.

Schulz ve arkadaşları SCA3 SCA1 ve SCA6 hastalarında yaptıkları çalışmada sadece SCA1 'de pons atrofisi ile erken yaşta hastalık başlangıcı arasında anlamlı ilişki gösterilebilmiş diğer anatomik bölgelerde ilişki saptanamamıştır (82). Eichler ve arkadaşları da SCA3 ve SCA6 hastalarında erken yaşta hastalık başlangıcı ile atrofi arasında anlamlı ilişki bulamamışlar (84). Hastalık başlangıç yaşı ile atrofi arasında bizim çalışmamızda da anlamlı ilişki saptanmadı. Olgularımızın alt tipleri bilinmemekle birlikte bulgularımız genel anlamda literatür bilgisi ile uyumludur. Ancak bu konuda daha kapsamlı araştırmalar yapılmasına gereksinim vardır.

#### **5.4.Diğer Parametreler**

Sağlıklı yetişkinlerin beyin yapılarının hacimlerinde cinsiyetler arası fark olduğu gösterilmiştir ancak SCA hastaları üzerinde bu konuda ayrıca bir bilgi yoktur. Biz cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik. Bizim çalışmamızda yaş, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak bu hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

#### **5.5.Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi SCA'nın çok nadir bir hastalık olmasından dolayı olgu sayısı otuz ile sınırlı kalmıştır. İkincisi olgularımıza genetik analiz yapılmamış ve farklı SCA alt tipleri belirlenememiş bu nedenle de farklı SCA alt tiplerinin MRG bulguları araştırılmamıştır.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

SCA ve yaşla eşleştirilmiş kontrol grubu arasında beyin sapı ve serebellum hacimleri arasında anlamlı fark mevcut olup SCA olgularında ciddi atrofi olduğu görülmüştür.

Serebellum volümü ile total SARA skoru arasında kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır. Serebellum hacmi ile duruş ve yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonu değerlendirdiğimiz SARA alt skorları arasında, benzer şekilde beyin sapı hacmi ile tüm SARA skorları arasında kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlara göre serebellum ve beyin sapı hacimleri azaldıkça hastaların kliniğinde ciddi etkilenme olmakta ve SARA skorları artmaktadır. Duruş, yürüyüş, konuşma, ekstremitelerin kinetik fonksiyonu bozulmaktadır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz SCA olgularında MMSE ile serebellum ve beyin sapı hacimleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut olup bu hacimler arttıkça MMSE puanı arttığı görülmüştür. Bu da SCA'da bilişsel yetilerin olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

Hastalık süresi ile serebellum ve beyin sapı hacimleri arasında da anlamlı negatif korelasyon mevcuttur. SCA hastalarında hastalık süresi uzadıkça bu oluşumların hacimlerinin azaldığını tespit edilmiştir.

Bu çalışmada hastaların yaşı hastalığın başlangıç yaşı ve cinsiyetle diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak SCA hastalarının klinik bulguları ile serebellum ve beyin sapı hacimleri arasında korelasyon mevcuttur. Bizim çalışmamız MRG'nin SCA'nın şiddetini göstermede dikkat çekici bir belirteç olduğunu göstermek açısından güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Volümetrik MRG ölçümleri çok değerli bir hastalık saptama kriteri olabilir ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabilir. Bu hastalığın tanısı ve seyrinin değerlendirilmesinde nörogörüntülemenin önemini ortaya koymaktadır. Sonuçların hastalığın tanısına ve değerlendirilmesine önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bu yöntem ayrıca hastalığın progresyon hızının tahmin edilmesi ve görüntülenmesinde de kullanılabilir. Genetik analizler çok az sayıda merkezde yapılabilmektedir ve çok pahalı tetkiklerdir. Bu nedenle SCA alt tiplerinin belirlenmesi, hastalığın tanısı ve seyrinin değerlendirilmesinde nörogörüntülemenin yeri önemlidir. Daha çok ve kapsamlı çalışma yapılarak bu konudaki bilgiler arttırılmalıdır. Bu alanda çok merkezli çalışmalar yapılarak hasta sayısı arttırılabilir. Bu hastalık hakkında daha çok veri elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291–304
- 2- Leone M, Bottacchi E, D'Alessandro G, Kustermann S. Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurol Scand.* 1995 Mar; 91 (3): 183-7.
- 3- Bird TD. Hereditary ataxia overview. [ataxias/index.html](http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key-U0EVCBakjv) (accessed March 31, 2004).  
<http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key-U0EVCBakjv>
- 4- Döhlinger S, Hauser T, Borkert J, Luft A, Schulz J.B, Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008. 7, 204-214.
- 5- Duvernoy HM: *The Human Brain*. Wien: Springer, 1991

- 6- Voogd J, Glickstein M, The Anatomy of Cerebellum. *Trends Neuroscience*.1998 (21): 370-75
- 7- Standring S, Ellis H, Collins P, Wigley C, Berkovitz, B: *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. New York, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, ed 39.
- 8- Nieuwenhuys R: The neocortex. An overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anatomy Embryology* 1994 190 :307-337,
- 9- Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*. 2001 Jan 15;21(2):700-12.
- 10- Kuypers HGJM. Anatomy of the descending pathways. In: Brooks VB, ed. *Handbook of physiology, section 1: the nervous system, vol II, motor control*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1981: 597-666.
- 11- Jan Voogd, The Human Cerebellum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 26 (2003) 243–52
- 12- Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*. 2003. 10;23(23): 8432-44.
- 13- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive and language skills. *Behav Brain Res*. 1991 Aug 29;44(2):113-28
- 14- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998 Apr;121 ( Pt 4):561-79.
- 15- Schmahmann JD, Pandya DN. Projections to the pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1991 Jun 8;308(2):224-48.

- 16- Schmahmann JD, Pandya DN. Prelunate, occipitotemporal and parahippocampal projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1993 Nov 1;337(1):94-112.
- 17- Schmahmann JD, Pandya DN. Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci Lett.* 1995 Oct 27;199(3):175-8.
- 18- Courchesne E, Allen G. Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learn Mem.* 1997 May-Jun;4(1):1-35.
- 19- Parsons LM, Fox PT. Sensory and cognitive functions. *Int Rev Neurobiol.* 1997;41:255-71.
- 20- Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science.* 1997 Mar 28;275(5308):1940-43.
- 21- Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapp.* 1996;4(3):174-98. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0.
- 22- Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Semin Neurology.* 2000;20(4):427-37.
- 23- Mesulam M. Representation, inference, and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. *Ann Neurology.* 2008 Oct;64(4):367-78. doi: 10.1002/ana.21534.
- 24- Burk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *Journal of Neurology* 1999;246(9):789-97.

- 25- Chen SH, Desmond JE. Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks .*Neuroimage*. 2005 Jan 15;24(2):332-8.
- 26- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neuroscience*. 1993 Nov;16(11):444-7
- 27- Middleton FA, Strick PL. The cerebellum: an overview .*Trends Neuroscience*. 1998 Sep;21(9):367-69.
- 28- Bradley et al, 5.Edition. Walter G.Bradley.Robert B.Daroff .Gerald M.Fenichel.Joseph jankovic. *Neurology in Clinical Practice: Principles of diagnosis and management (5.Edition)*.285-287, 2132-39
- 29- Manto MU. Wide spectrum of spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2005;4(1):2-6
- 30- Rubino FA. Gait Disorders. *Neurologist* 2002; 8(4):237-262
- 31- van de Warrenburg BP, Verbeek DS, Piersma SJ, Hennekam FA, Pearson PL, Knoers NV, Kremer HP, Sinke RJ. Identification of a novel SCA14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology*. 2003;61:1760-5.
- 32- Wadia N, Pang J, Desai J, Mankodi A, Desai M, Chamberlain S. A clinicogenetic analysis of six Indian spinocerebellar ataxia (SCA2) pedigrees. The significance of slow saccades in diagnosis. *Brain* 1998 Dec;121 ( Pt 12):2341-55.
- 33- Padiath QS, Srivastava AK, Roy S, Jain S, Brahmachari SK. Identification of a novel 45 repeat unstable allele associated with a disease phenotype at the MJD1/SCA3 locus. *American Journal of Genetic Neuropsychiatr* 2005 Feb 5;133B(1):124-6.
- 34- Lima M,Costa MC, Montiel R, Ferro A, Santos C,Silva C, Bettencourt C, Sousa A, Sequeiros J, Countinho P, Maciel P. Population genetics of wild-

- type CAG repeats in the Machado-Joseph disease gene in Portugal. *Human heredity*. 2005;60(3):156-63.
- 35- Subramony SH, Filla A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia ad infinitum. *Neurology* 2001; 56: 287–9.
- 36- Friedman JH, Fernandez HH, Sudarsky LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA3). *Movement Disorder*. 2003 Dec;18(12):1520-2.
- 37- Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurology* 2004. 61(11):1757-60.
- 38- Yeh TH, Lu CS, Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH, Chen RS. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Arch Neurology*. 2005. 62(4):630-6.
- 39- Schols L, Kruger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1998;64:67–73.
- 40- Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, Gincel D, Armbrust KR, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Natural Genetic* 2006;38:184–90.
- 41- Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997; 42: 933–50.
- 42- Lin X, Ashizawa T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). *Cerebellum*. 2005;4(1):37-42
- 43- Holmes SE, O’Hearn EE, McInnis MG, et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5’ region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999; 23: 391–92.
- 44- Srivastava AK, Choudhry S, Gopinath MS, Roy S, Tripathi M, Brahmachari SK, Jain S. Molecular and clinical correlation in five Indian families with spinocerebellar ataxia 12. *Ann Neurol*. 2001 Dec;50(6):796-800.
- 45- Hagenah JM, Zühlke C, Hellenbroich Y, Heide W, Klein C. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Movement Disorder*. 2004. 19(2):217-20.



- 46- Koide R, Onodera O, Ikeuchi T, et al. Atrophy of the cerebellum and brainstem in dentatorubral pallidoluysian atrophy: influence of CAG repeat size on MRI findings. *Neurology* 1997; 49: 1605–12.
- 47- Rolf A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H, Schols L, Riess O. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol.* 2003;54:367–75.
- 48- Robitaille Y, Lopes-Cendes I, Becher M, Rouleau G, Clark AW. The neuropathology of CAG repeat diseases: review and update of genetic and molecular features. *Brain Pathol.* 1997. 7(3):901-26.
- 49- Warrick JM, Chan HY, Gray-Board, Chai Y, Paulson HL, Bonini NM. Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70. *Nat Genet* 1999; 23: 425–28.
- 50- Chen M, Ona VO, Li M, et al. Minocycline inhibits caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med.* 2000, 6:797-801
- 51- Szebenyi G, Morfini GA, Babcock A, Gould M, Selkoe K. Neuropathogenic forms of Huntington and androgen receptor inhibit fast axonal transport. *Neuron.* 2003. 25;40(1):41-52.
- 52- Rub U, Brunt ER, Deller T. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Curr Opin Neurol* 2008;21: 111–16
- 53- Oyar O, *Radyolojide Temel Fizik Kavramlar* 1998; Sayfa 151-85
- 54- Kaya T, Özkan İ.R, *Adapınar B, Temel Radyoloji Tekniği* 1997; Sayfa 355-93
- 55- Balcı P, Pabuşçu Y, *Temel Radyoloji Fiziği, Genişletilmiş II. Baskı* 2008; Sayfa 141-46
- 56- Clarke LP, Velthuisen RP, Clark M, Gaviria J, Hall L, et al. MRI measurement of brain tumor response: comparison of visual metric and automatic segmentation. *Magnetic resonance imaging.* 1998. 16(3):271-9.

- 57- Webb J, Guimond A, Eldridge P, Chadwick D, Meunier J, et al.  
Automatic detection of hippocampal atrophy on magnetic resonance images.  
Magnetic resonance imaging. 1999 Oct;17(8):1149-61.
- 58- Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, Luft A, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in SCA1, SCA2, and SCA3. *Brain*. 1998;121:1687–93.
- 59- Guerrini 2004, Guerrini L, Lolli F, Ginestroni A, Belli G, Della Nave R, et al. Brainstem neurodegeneration correlates with clinical dysfunction in SCA1 but not in SCA2. A quantitative volumetric, diffusion and proton spectroscopy MR study. *Brain*. 2004;127:1785–95.
- 60- Brenneis C, Bosch SM, Schocke M, Wenning GK, Poewe W. Atrophy pattern in SCA2 determined by voxel-based morphometry. *Neuroreport*. 2003;14:1799–802.
- 61- Ying 2006 Ying SH, Choi SI, Perlman SL, Baloh RW, Zee DS, Toga AW. Pontine and cerebellar atrophy correlate with clinical disability in SCA2. *Neurology*. 2006;66:424–6.
- 62- Lukas C, Schols L, Bellenberg B, Rub U, Przuntek H, et al. Dissociation of grey and white matter reduction in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: A voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett*. 2006;408:230–5.
- 63- Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, Imon Y, Maruyama H, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*. 1998;55:33–7.
- 64- Burk K, Zuhlke C, Konig IR, Ziegler A, Schwinger E, Globas C, Dichgans J, Hellenbroich Y. Spinocerebellar ataxia type 5: Clinical and molecular genetic features of a German kindred. *Neurology*. 2004;62:327–9.
- 65- Schols L, Kruger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:67–73.
- 66- Butteriss D, Chinnery P, Birchall D. Radiological characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *British Journal of Radiology* 2005;78:694–6.

- 67- Bang OY, Lee PH, Kim SY, Kim HJ, Huh K. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1452–6.
- 68- Ikeda 2000 Ikeda Y, Shizuka M, Watanabe M, Okamoto K, Shoji M. Molecular and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in Japan. *Neurology*. 2000;54:950–5.
- 69- Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2001;50:234–9.
- 70- Lin X, Ashizawa T. SCA10 and ATTCT repeat expansion: clinical features and molecular aspects. *Cytogenet Genome Res* 2003; 100: 184–88.
- 71- Stevanin G, Durr A, Benammar N, Brice A. Spinocerebellar ataxia with mental retardation (SCA13). *Cerebellum*. 2005;4:43–6.
- 72- Klebe S, Durr A, Rentschler A, Hahn-Barma V, Abele M, Bouslam N, Schols L, Jedynak P, Forlani S, Denis E, Dussert C, Agid Y, Bauer P, Globas C, Wullner U, Brice A, Riess O, Stevanin G. New mutations in protein kinase Cgamma associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Ann Neurol*. 2005;58:720–9.
- 73- Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, Pearson PL, Kremer HP, Sinke RJ. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain*. 2004;127:2551–7.
- 74- van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, Krieger E, van de Graaf R, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia (corrected). *American Journal of Human Genetic* 2003;72:191–9.
- 75- Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, Grisoli M, Di Bella D, Migone N, Gellera C, Di Donato S, Brusco A. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain*. 2006;129:235–42.

- 76- Burk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities ('the cross sign') are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord.* 2001;16:535.
- 77- Soong BW, Liu RS. Regional decrease in brain glucose metabolism in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease: a preliminary report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 121–26.
- 78- Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch, S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006;66 (11):1717–20.
- 79- Blatter D.D, Bigler E.D, Gale S.D, Johnson S.C, Anderson C.V et al. Quantitative Volumetric Analysis of Brain MR: Normative Database Spanning 5 Decades of Life. *AJNR.* 1995. 16: 241-251
- 80- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Williamson A, Acker JD. Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1161–7.
- 81- Lukas C, Schols L, Bellenberg B, Rub U, Przuntek H, Schmid G, Koster O, Suchan B. Dissociation of grey and white matter reduction in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: A voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett.* 2006;408:230–5.
- 82- Schulz JB, Borkert J, Wolf S, et al. Visualization, quantification and correlation, of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1,3 and 6. *Neuroimage* 2010;49:158-168
- 83- Lukas C, Bellenberg B, Köster O, Greschner S, Hahn H.K. A new sulcus-corrected approach for assessing cerebellar volume spinocerebellar ataxia. *Neuroimaging* 2011, 193;123-130.
- 84- Eichler L, Bellenberg B, Hahn H.K, Köster O, Schöls L, Lucas C. Quantitative assessment of Brain stem and Cerebellar Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Types 3 and 6: Impact on Clinical Status. *AJNR* 2011; May 890-897
- 85- Jacobi H, Hauser TK, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsh T, Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: the clinical spectrum of ataxia and

- morphometric brainstem and cerebellar findings. *Cerebellum*. 2012. 11(1):155-166.
- 86- Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA, et al. Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 1999; 246: 383–88.
- 87- Lasek K, Lencer R, Gaser C, Hagenah J, Walter U, Wolters A, et al. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain*. 2006;129:2341–52.
- 88- K.Abe, Y. Ikeda, T. Kurata, Y.Ohta, Y.Manabe et al. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asidan. *European Journal of Neurology*. 2012, 19:1070-78
- 89- C.Globas, S.Bösch, Ch.Zühlke, I.Daum, J.Dichgans, K.Bürk. The cerebellum and cognition, Intellectual function in SCA6. *Journal of Neurology* 2003;250:1482-87
- 90- K.Bürk. Cognition in hereditary ataxia. *The Cerebellum*. 2007;6:280-286

