



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA  
BAZAL GANGLİYON'LARIN HACİMLERİNİN  
ULTRA-YÜKSEK ALAN MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ**

**Doktora Tezi**

**Emrah ALTUNSOY**

**Samsun  
Haziran-2019**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA  
BAZAL GANGLİYON'LARIN HACİMLERİNİN  
ULTRA-YÜKSEK ALAN MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ**

**Doktora Tezi**

**Emrah ALTUNSOY**

**Danışman  
Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN**

**Samsun  
Haziran-2019**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Emrah ALTUNSOY tarafından Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan “Parkinson Hastalarında Bazal Gangliyon’ların Hacimlerinin Ultra-Yüksek Alan Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 17/06/2019 tarihinde yapılan sınav ile Anatomi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN

Üye: Prof. Dr. Orhan BAŞ

Üye: Doç. Dr. Mennan Ece PİRZİRENLİ

Üye: Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Fikri ÖZDEMİR

ONAY

Bu tez Enstitümüz Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

/ /2019

**Prof. Dr. Ahmet UZUN**  
**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Başta, beni öğrencisi olarak kabul eden, doktora eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana yurtdışı tecrübesi edinme yolunu açan, yanından umutsuz ayrılamayacağınız neşesi ile her zaman yanımda olduğunu hissettiğim sevgili hocam sayın Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN'e,

Tez araştırmamı yapabilmem için beni değişim öğrencisi olarak Hollanda'nın Maastricht Üniversitesi'ne kabul edip kendisi ve araştırma grubuyla çalışma ayrıcalığına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Yasin TEMEL'e,

Hollanda'da bulunduğum sürede beraber çalıştığım, emek harcıyı topladığı verileri tezimde kullanabilmem için benimle paylaşan, analizlerin bir kısmını yapan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli bilim insanı Dr. Birgit R. PLANTİNGA'ya,

Hollanda'da geçirdiğim zamanda yabancılik çekmemem için elinden geleni yapan, dostluğunu esirgemeyen, kendisiyle karşılaştığım için kendimi şanslı hissettiğim değerli dostum Dr. Majed ALDEHRİ'ye,

Hem doktora eğitimim hem de asistanlığım süresince huzurlu bir ortam oluşturmamızı sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Mehmet EMİRZEOĞLU ve kendisiyle yol arkadaşı olma şerefine de nail olduğum Doç. Dr. Amani ELFAKİ'ye,

Tezime ait görseller konusunda yardım eden sevgili dostum Dr. Öğr. Üyesi Mert NAHİR'e, düzeltmelerime yardım eden çok sevgili arkadaşım Arş. Gör. Zeynep AKÇA ANDI'ya,

Son olarak bütün eğitimim süresince maddi-manevi desteklerini, sevgi ve dualarını eksik etmeyen annem Muradiye ALTUNSOY ve babam Mustafa ALTUNSOY'a, abim Av. Emre ALTUNSOY ve ablam Öğr. Zeynep ALTUNSOY'a, teşekkür ederim.

## ÖZET

### PARKINSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİYON'LARIN HACİMLERİNİN ULTRA-YÜKSEK ALAN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ

**Amaç:** Bazal gangliyon'lar (BG) hareket ve duygudurum ile ilişkili davranışlarda önemli rol oynarlar. Parkinson hastalığı gibi BG fonksiyon bozukluklarının tanısı ve hastalığın izlemi klinik yöntemlerle yapılabilir ve BG işlevlerini *in vivo* olarak incelemek zorlayıcı olmaktadır. Çalışmada Parkinson hastalarının BG yapılarının ve alt bölgelerinin hacminin ultra-yüksek alan MRG ile incelenmesi ve hacim değişikliklerinin saptanması amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu olan 5 Parkinson hastası birey (2 Erkek, 3 Kadın; ortalama yaş  $65,80 \pm 7,40$  yıl) ve karşılaştırma yapmak amacıyla kontrol grubu olarak 9 sağlıklı birey (3 E, 6 K; ortalama yaş  $61,44 \pm 6,02$  yıl) katıldı. Bütün BG yalın hacimleri ITK-SNAP programı kullanılarak hesaplandı. Nükleus hacimleri, total beyin hacmine oranlanarak normalizasyona tabi tutuldu. Putamen (Pu) alt bölge hacimlerini elde etmek için her bir Pu, FSL yazılımının FNIRT aracı kullanılarak doğrusal olmayan kayıtlama yöntemiyle 8 alt bölgeye ayrılarak incelendi.

**Bulgular:** Normalize edilmiş ortalama sağ Pu hacmi, kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla,  $0,256 \pm 0,021$  ve  $0,213 \pm 0,035$  olarak hesaplandı ( $p=0,040$ ). Normalize edilmiş ortalama sol Pu hacmi ise kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla,  $0,256 \pm 0,029$  ve  $0,219 \pm 0,019$  olarak tespit edildi ( $p=0,019$ ). Sağ Pu'lerin 2., 3. ve 8. alt bölgelerinde ve sol Pu'lerin 4., 5. ve 8. alt bölgelerinin normalize edilmiş hacimleri atrofik bulundu.

**Sonuç:** Çalışmadan elde edilen veriler neticesinde PH'nın Pu'lerinin alt bölgelerinde hacim değişiklikleri olduğu görüldü. Bu sonucu elde etmek için subkortikal nükleusların hacimlerinin bütün olarak hesaplandığı yöntemler yeterli olmamaktadır. Ultra-yüksek MRG'nin sağladığı yüksek kalitedeki görüntüler kullanılarak PH'nın Pu alt bölgelerinin diğer beyin bölgeleri ile ilişkisini araştırarak yöntemler BG'ların patofizyolojisinin anlaşılması için yeni olanaklar sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Parkinson; Bazal gangliyon; Manyetik rezonans; 7T; Hacim

**Emrah ALTUNSOY (Doktora Tezi)**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2019**

## ABSTRACT

### VOLUMETRIC ANALYSIS OF THE BASAL GANGLIA IN PARKINSON'S DISEASE ON ULTRA-HIGH FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**Aim:** The basal ganglia play an important role in movement and mood related behaviours. Dysfunction of the basal ganglia in diseases such as Parkinson's disease (PD), diagnosis can be assessed and monitored using clinimetric methods and investigating of basal ganglia functions *in vivo* has been challenging. The aim of the study was to investigate the volume of BG structures and sub-regions of Parkinson's patients by ultra-high-field MRI and to determine the volumetric changes.

**Material and Method:** The groups consist of age and sex matched 9 healthy controls (3F, 6M; mean age  $61.44 \pm 6.02$  years) and 5 PD patients (2F, 3M; mean age  $65.80 \pm 7.40$  years). All the BG absolute volumes were calculated on ITK-SNAP version 3.4.0 beta software. We applied a normalization to the nuclei volumes using total brain volume. To get sub-regional volumes, each putamen segmentation was separated into eight parts by using non-linear registration method with FSL Software tool FNIRT.

**Results:** The mean right putamen normalized volumes ( $V_n$ ) were  $0.256 \pm 0.021 \text{ mm}^3$  and  $0.213 \pm 0.035 \text{ mm}^3$  in control and patient groups, respectively ( $P=0.040$ ). The mean left putamen  $V_n$  was  $0.256 \pm 0.029\%$  in controls and  $0.219 \pm 0.019\%$  in patients ( $P=0.019$ ). The mean sub-regional volume of putamina were found atrophic in PD patients in 2,3,8 and 4,5,8 respectively in the right and the left sides.

**Conclusion:** Our results showed that there were volumetric changes in the sub-regions of putamina of patients with PD. To achieve this result, the methods by which the volumes of subcortical nuclei are calculated as a whole are not sufficient. Using high-quality images provided by ultra-high MRI methods to investigate the relationship of the Parkinson's disease patients' sub-regions with other brain regions will provide new opportunities for understanding the pathophysiology of basal ganglia.

**Keywords:** Parkinson's disease; Basal ganglia; Magnetic resonance; 7T; Volume

**Emrah ALTUNSOY (Ph. D. Thesis)**

**Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2019**

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

- BG** :Bazal gangliyon  
**GP** :Globus Pallidus  
**GPM** :Globus Pallidus Medialis  
**GPL** :Globus Pallidus Lateralis  
**Hn** :Normalleştirilmiş Hacim  
**Hy** :Yalın Hacim  
**H&Y** :Hoehn Yahr Evrelemesi  
**ITK** :Segmentasyon ve Kayıtlama Kavrama Aracı  
**FSL** :fMRIB (Beynin Fonksiyonel MR İncelenmesi) Yazılım Kitaplığı  
**MNI** :Montreal Nöroloji Enstitüsü  
**MRG** :Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**NC** :Nucleus Caudatus  
**NST** :Nucleus Subthalamicus  
**PH** :Parkinson Hastaları  
**Pu** :Putamen  
**SN** :Substantia Nigra  
**SPSS** :Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı  
**Ss** :Standart Sapma  
**UPDRS**:Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği  
**T** :Tesla



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Bazal Gangliyon'ların Anatomisi .....	3
2. 1. 1. Nucleus Caudatus .....	3
2. 1. 2. Putamen .....	4
2. 1. 3. Globus Pallidus .....	5
2. 1. 4. Nucleus Subthlamicus .....	5
2. 1. 5. Substantia Nigra.....	5
2. 2. Bazal gangliyon'ların İşlevleri .....	6
2. 3. Bazal gangliyon'ların Bağlantıları.....	6
2. 5. Parkinson Hastalığı.....	8
2. 6. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği .....	9
3. MATERYAL VE METOT.....	11
3.1. Çalışma Grubu .....	11
3. 2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi .....	11
3. 2. 1. Görüntüleme protokolü.....	11
3. 3. Subkortikal Nükleus Segmentasyonları.....	12
3. 4. Beyin Bütünü Hacim Analizleri.....	18
3. 5. İstatistiksel Analizler .....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA .....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR .....	37
EKLER .....	43
Ek 1: Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Yerel Tıbbi Etik Komitesinden Alınan Etik Kurul Çalışma Onayı.....	43

**ÖZGEÇMİŞ .....45**



## 1. GİRİŞ

Bazal gangliyon'lar hareket ve duygudurum ile ilişkili davranışlarda önemli rol oynarlar (Herrero ve ark., 2002; Peran ve ark., 2010; Melzer ve ark., 2012). Parkinson hastalığı (PH) gibi bazal gangliyon fonksiyon bozuklukları, karakteristik motor ve duygusal bulgulara neden olur. Semptomlar klinik metotlarla belirlenip izlenirken *in vivo* olarak bazal gangliyon işlevlerini incelemek çetrefilli olabilmektedir. Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik yöntemler Parkinson hastalarında, hastalık patofizyolojisinin anlaşılması için çok değerli bilgiler sağlar (Di Biasio ve ark., 2012). İkinci yöntemle alakalı nöronal aktivite ve paterndeki değişiklikler ve Parkinson hastalarının motor belirtileri ile ilişkileri son yıllarda bu alandaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur (Temel ve Jahanshahi, 2015).

Nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olan manyetik rezonans görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler Parkinson Hastalarının beyin anatomilerindeki değişiklikleri daha iyi anlamamıza katkı sağlamıştır (Telford ve Vattoth, 2014b; Barnaure ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda beyindeki nükleusların hacimlerinde hasta ve kontrol grupları arasında bazı farklılıklar bildirilmiştir (Colpan ve Slavin, 2010b; Geevarghese ve ark., 2015). Bu çalışmaların birçoğu gelenksel manyetik rezonans görüntüleme (1,5T ve 3T) (Camlidag ve ark., 2014); (Peran ve ark., 2010; Nemmi ve ark., 2015) kullanılarak ve yapılar bir bütün olarak düşünülerek yürütülmüştür.

Yeni bir manyetik rezonans görüntüleme metodu olarak ultra-yüksek alan teknolojisinin klinikte kullanılabilir hale gelmiştir. Örneğin, 7T manyetik rezonans görüntüleme; daha yüksek rezolüsyon, kontrast ve sinyal-gürültü oranı sağlar. Aynı zamanda *in vivo* olarak hedef bölgeler için mikroskobik seviyeye yakın direkt ve kesin görüntülemeyi çok yüksek bir özgüllük ile sağlamaktadır (Eapen ve ark., 2011; Camlidag ve ark., 2014).

Sayılan faydalarının yanı sıra bu tekniğin de; ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması, daha düşük alan güçlerine göre hafifçe daha yüksek geometrik bozulmaya neden olması ve görüntülerin elde edilmesindeki ek klinik zorluklar gibi bazı dezavantajları olduğu gerçektir (Plantinga ve ark., 2014).

Şuana kadarki ultra-yüksek alan kullanılarak yapılan hacim çalışmaları, özellikle substantia nigra'ya olmak üzere, bazal gangliyon'ların belirli bölgelerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda kontrol ve hasta grupları arasında uyumsuz sonuçlar

görülmektedir (Kwon ve ark., 2012; Lehericy ve ark., 2014). İdeal koşullarda bir nörogörüntüleme tekniğinin kişilerin semptomlarla ilişkili bazal gangliyon değişikliklerini gösterebilmesi, birey ve grup verilerinden zamanla veya tedavi etkinliğiyle hastalığın nasıl ilerlediğini izlememize olanak sağlaması beklenir.

Buradaki çalışmamızda bazal gangliyon yapılarının ve alt bölümlerinin hacmi ultra-yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmiştir. Bu çalışmamızda; “Parkinson hastalarının bazal gangliyon’larında alt bölge düzeyinde hacim bakımından değişiklik izler miyiz?” sorusuna yanıt aranmıştır.



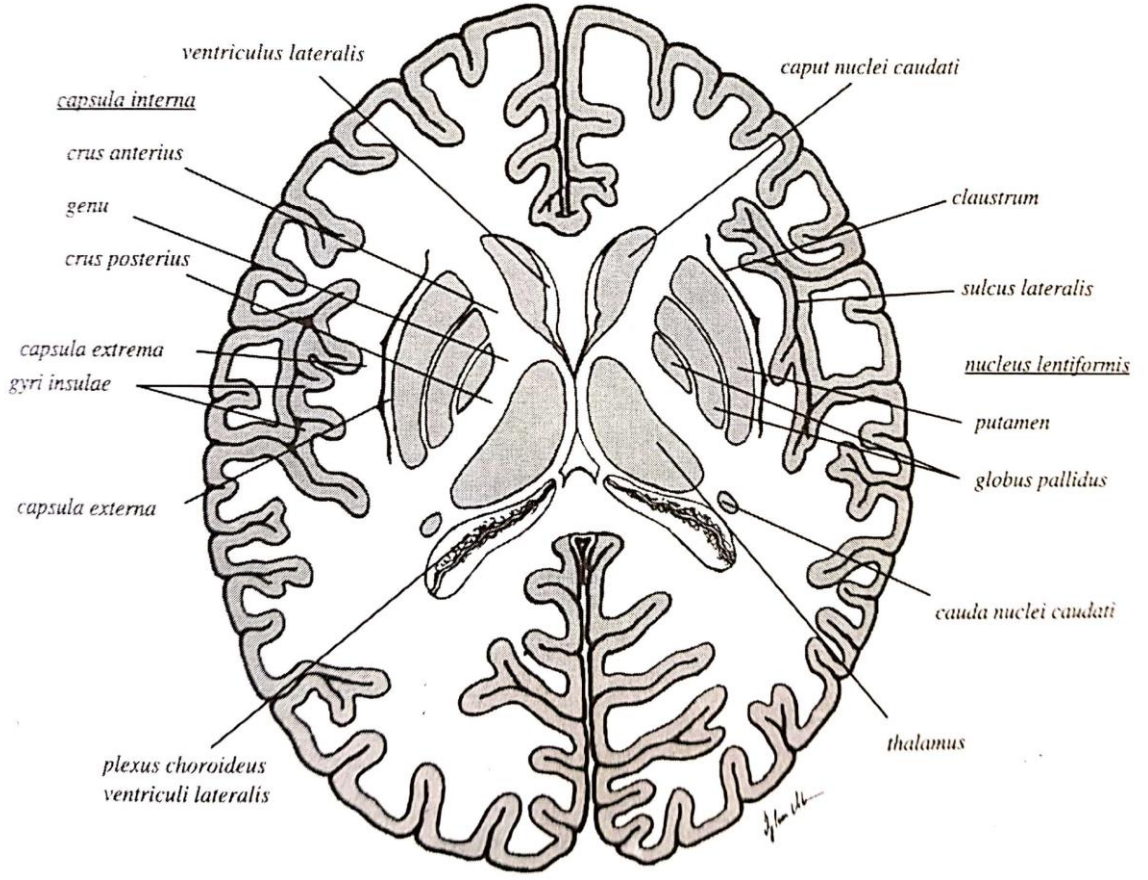
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Bazal Gangliyon'ların Anatomisi

Kapsamı kesin olarak belirlenmemiş olan bazal gangliyon teriminin genel kabul gören bir tanımı yoktur. Klasik anatomistler, her bir cerebral hemisfer'in beyaz cevherleri içerisine gömülmüş olan bazal gangliyon'ları, topluca telencephalon'un "derin büyük gri kitleleri" olarak tanımladılar (Şekil 1). Başlangıçta bazal gangliyon'lar onto-filogenetik ya da topografik sınıflandırmada kullanılan tanımlayıcı bir terimdi. Thalamus bile 1786'da Vicq d'Azyr'in bir çalışmasında bazal hngangliyon'ların bir parçası kabul edilmişti. Bazal gangliyon'lar; nucleus caudatus, nucleus lentiformis, (putamen ve pallidum ayrımı yirminci yüzyıla kadar yapılmamıştır.) nucleus subthalamicus ve substantia nigra'dan oluşmuştur. Daha önceden yapılan bir tanımlamada corpus amygdaloideum ve claustrum da bazal gangliyon'lara dahil edilmiş olmasına rağmen claustrum'un işlevi henüz bilinmediğinden, corpus amygdaloideum'un ise limbik sistem ile bütünleşmiş olmasından dolayı bu tanımın dışında kalmıştır (Taner ve ark., 2015). Bu yapılardan en büyüğü corpus striatum!dur. Özellikle insanda gelişmiş olan striatum (neostriatum), nucleus caudatus ve putamen'den oluşmaktadır (Riva ve ark., 2018).

#### 2. 1. 1. Nucleus Caudatus

Nucleus caudatus, ventriculus lateralis'in lateral duvarı boyunca kıvrılmış bir kuyruklu yıldız benzemektedir. Önde büyük bir caput, dar bir corpus ve nucleus amygdaloidem'da sonlanan ve ventral olarak ventriculus lateralis'in cornu temporale'si boyunca ilerleyen ince bir cauda kısmından oluşmuştur. Caput ve corpus foramen interventriculare bölgesinde; corpus ve cauda ise thalamus'un arka ucunda birbirinden ayrılır. Caput'un inferior kısmı nucleus accumbens seviyesinde, ventralde putamen ile ilişkilidir. Nucleus caudatus'un corpus ve cauda seviyelerinde sınırları, medialde ventriculus lateralis ve lateralde capsula interna ile çevrelendiğinden belirgindir (Standing ve Borley, 2008). Nucleus caudatus'un caudası, ventriculus lateralis'in kıvrımını izleyerek, ventriculus lateralis cornu inferius'un tavanından öne doğru uzanarak corpus amygdaloideum'da sonlanır (Snell, 2010). Caput nuclei caudati ve putamen, ince substantia grisea (pontes grisei caudatolenticularis) köprüleri ile bağlantılıdır (Taner ve ark., 2015).



**Şekil 1.** Bazal gangliyon'ların beyin aksiyel kesitinde görünümü (Taner'den, 2015)

### 2. 1. 2. Putamen

Midye şeklindeki putamen, insula korteksinin medialinde yerleşmiş olup, lateral olarak capsula externa, medial olarak globus pallidus'un lamina medullaris lateralis'i ve superiorda corona radiata'nın substantia alba'sı ile çevrelenmiştir (Taner ve ark., 2015).

Putamen anterior ucunun alt kısmında nucleus caudatus'un caput kısmı ile devam eder. Globus pallidus ve putamen anatomik yakınlıkları nedeniyle keskin kenarı medialde, geniş olan konveks kısmı laterale bakan kama şeklindeki nucleus lentiformis'i oluşturur. Dışta yer alan putamen koyu, içte yer alan globus pallidus açık renkte görünür (Snell, 2010). Putamen T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde, sinyal yoğunluğu daha az olan substantia alba ve globus pallidus ile sınırlandırılmıştır (Sterling ve ark., 2013).

### **2. 1. 3. Globus Pallidus**

Globus pallidus'un (paleostriatum) lateral ve medial iki kısmı vardır. Her ikisi de putamen'in medialinde yer alır ve beraber nucleus lentiformis'i oluşturur. Lamina medullaris lateralis, globus pallidus lateralis'i putamen'den ve lamina medullaris medialis, globus pallidus medialis ve globus pallidus lateralis'ten ayırır. Medial olarak capsula interna'nın crus posterior'u ile sınırlandırılmışken, rostral kısımda inferior olarak substantia innominata ve comissura anterior'ya yakın olarak bulunur. Globus pallidus'un nuclus lentiformis'in açık renkli parçasını oluşturmasının nedeni çok fazla miyelinize sinir lifi içermesidir (Snell, 2010).

### **2. 1. 4. Nucleus Subthalamicus**

Mercimek şeklinde küçük bir nükleus olan nucleus subthalamicus, diencephalon ve mesencephalon arasındaki sınırdaki sınırdaki yer alır (Snell, 2010). Medial olarak capsula interna'nın crus posterior'u, dorsal olarak fasciculus lenticularis ve ventral olarak zona interna ile sınırlandırılmıştır. Nucleus subthalamicus'un nöronları glutaminerjik yapıda olup eksitator niteliktedir. Nucleus subthalamicus, substantia alba lifleri ile çevrelenmiş olduğundan T1 ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde kolaylıkla ayırt edilebilir (Massey ve ark., 2012).

### **2. 1. 5. Substantia Nigra**

Substantia nigra, mesencephalon'un ventral tegmentum'unda bulunur. En büyük parçası olan pars compacta, pars reticulata'ya dorsal ve kaudal olarak bulunur. Pars compacta, post-mortem dokuda nöromelanin (dopaminerjik nöronlarda bulunur) tarafından siyah boyanması ile tanımlanır (Herrero ve ark., 2002).

Bazal gangliyon'lar ve ilişkili hastalıklar hakkındaki bilgilerimiz son otuz yılda büyük oranda artış göstermiştir. Nöroanatomi literatüründe yayınlanmış çok fazla sayıda dataya rağmen, bazal gangliyon'ların primer işlevleri büyük oranda spekülasyon olmayı sürdürmektedir (Milardi ve ark., 2015).

## 2. 2. Bazal gangliyon'ların İşlevleri

Piramidal motor sistemin (kortikobulbar ve kortikospinal yollar) karşısında, bazal gangliyon'lar kompleks ekstrapiramidal sistemin ana merkezini oluşturur. On dokuzuncu yüzyılın sonuna kadar bir motor merkez olarak kabul edilen bazal gangliyon'lar: "corpus striatum, davranış ve otomatik hareketlerin düzenlendiği çeşitli motor merkezlerin bütünleştiği otonom veya ikincil istemli hareket merkezlerini içerdi" (Herrero ve ark., 2002). Bazal gangliyon'lar'nın direkt olarak medulla spinalis'le bağlantısı olmadığı için motor faaliyetleri piramidal sistem aracılığı ile yapılır. Bazal gangliyon'lar birçok sinir yolağına katılır ve işlevleri motor davranışlar ile sınırlı değildir: duyuusal, güdüsel, asosiyatif ve bilişsel işlevlere sahiptirler. Ayrıca bazal gangliyon'lar, striatum'un merkezi seçim aracı olduğu, hata düzeltme mekanizmalarında rol alır (Herrero ve ark., 2002).

## 2. 3. Bazal gangliyon'ların Bağlantıları

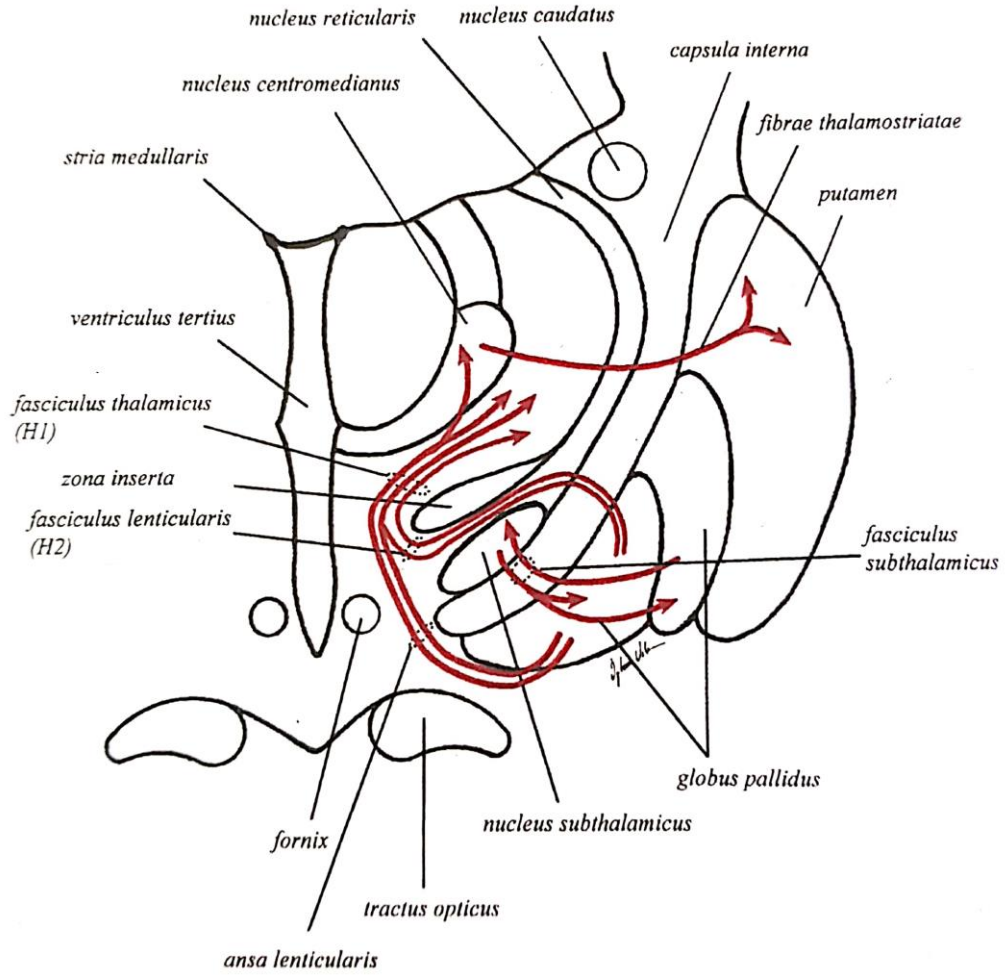
Neostriatum bazal gangliyon'ların ana afferent sonlanması durumundadır. Afferent lifler ana olarak cortex cerebri ve thalamus'tan gelir. Ayrıca neostriatum'a substantia nigra, pars compacta'sı, corpus amygdaloideum ve nucleus raphalis posterior'dan afferent lifler alır. Cortex'ten başlayan afferent lifler motor, duyu, asosiyasyon ve limbik bölgelerden başta olmak üzere bütün cortex'ten gelmektedir. Cortex'ten gelen lifler topografik bir organizasyonla striatum'da sonlanır (Snell, 2010).

Genel olarak afferent sonlanmaların merkezi durumundaki striatum'un efferentleri substantia nigra, pars reticularis ve globus pallidus medialis'te sonlanır. Stritum'dan çıkan bu lifler de topografik bir organizasyona sahiptir bu sayede cortex'ten gelen spesifik uyarılar globus pallidus ve substantia nigra'nın özelleşmiş kısımlarını uyarır.

Globus pallidus'un afferentleri neostriatum'dan, nucleus subthalamicus'tan ve substantia nigra'nın pars compacta'sından başlar. Efferentleri ansa lenticularis, fasciculus lenticularis, fasciculus thalamicus ve fasciculus subthalamicus olarak adlandırılan dört fasciculus oluşturur (Şekil 2). Forel'in H (H field of Forel-prerubral field) sahasına giren ansa lenticularis globus pallidus medialis'ten başlar. Ansa lenticularis ile birleşen, fasciculus lenticularis (Forel'in H2 sahası) de globus pallidus medialis'ten gelir ve Forel'in H sahasında birleşirler. Fasciculus subthalamicus; globus



pallidus lateralis'ten başlayarak nucleus subthalamicus'ta sonlanan ve nucleus subthalamicus'tan gelip globus pallidus'un her iki bölümünde sonlanan lifler tarafından oluşturulur (Standring ve ark., 2008).



**Sekil 2.** Beyin koronal kesitinde subthalamus içerisinde yer alan bağlantılar (Taner'den, 2015)

Bazal gangliyon'ların efferentleri esas olarak globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'inden başlar. Her iki çekirdekten başlayan efferentler daha sonra cortex'in motor, premotor, asosiasyon ve prefrontal bölgelerinde sonlanmak üzere thalamus' a gider (Taner ve ark., 2015).

Klasik olarak bazal gangliyon ağı direkt, indirekt ve hiperdirekt olmak üzere üç farklı yolaktan oluşur (Nambu, 2011) (Şekil 2). İndirekt yolda korteks projeksiyonlarını striatum'a gönderir ki bunlar da direkt olarak bazal gangliyon ağının çıktı yapıları olan

globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'i ile bağlantı kurar. İndirekt yolda da striatum'a korteksten gelen lifler globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticulularis'ine ulaşır ama bunu yolu uzatıp globus pallidus lateralis'i ve nucleus subthalamicus'a uğrayarak yapar. Son olarak hiperdirekt yolda, nucleus subthalamicus, girdileri doğrudan cortex'ten almaktadır. Bu model, büyük oranda orijinal tracing (Hoover ve Strick, 1993; Haynes ve Haber, 2013) ve hayvan elektrofizyolojik çalışmalarından elde edilmiştir (Yoshida ve ark., 1993; Wichmann ve ark., 1994).

Parkinson hastalığındaki anatomik ve fonksiyonel değişiklikler; mesencephalon (dopaminerjik nöronların kaybı), bazal gangliyon (dopaminerjik deafferentasyon) ve korteks (fonksiyonel yeniden düzenlenme) olmak üzere üç ayrı seviyede tanımlanabilir (Peran ve ark., 2010).

## **2. 5. Parkinson Hastalığı**

Parkinson hastalığı, temel olarak hareket sistemini etkileyen, nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Dünya genelinde toplam yedi milyon hasta ile Alzheimer Hastalığından sonra en sık ikinci nörodejeneratif hastalık durumundadır. Parkinson hastalarının patofizyolojisi mesencephalon'da bulunan substantia nigra'nın pars compacta'sındaki dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterizedir (Sterling ve ark., 2013). Parkinson hastalarının major motor semptomları olan istirahat tremoru, istemli hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), artmış kas tonusu (rijidite) ve doğal hareketlerde azalma (hipokinezi) ile postural instabilite yanı sıra, otonom disfonksiyon ve nöropsikiyatrik problemler de hastalığın bulguları arasındadır (Gao ve ark., 2017).

Deneyisel modeller ve Parkinson hastalarından edinilen kanıtlar azalan dopaminin bazal gangliyon ağındaki dengenin indirekt yol lehine bozulmasına ve globus pallidus medialis ile substantia nigra'nın pars reticularis'i üzerinde çok fazla stimülasyon yapmasına neden olan nucleus subthalamicus'un aşırı aktivasyonunun sebep olduğu gösterilmiştir. Artmış uyarılar (output) globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'in, hareketin başlatılması ile ilişkili kortikal sinir aktivasyonunu azaltan, talamokortikal projeksiyonları çok fazla inhibe eder (Lanciego ve ark., 2012).

Sonuç olarak, Parkinson hastalığında bazal gangliyon ağı, artmış nucleus subthalamicus-globus pallidus medialis yolağının aktivasyonu ile kortikal olarak

hareket yapılmasının inhibe edilmesi yönünde kayar ama bu yolak hastalığın kardinal bulgularından tremor ve rijiditenin sebebinin anlaşılması için yeterli bir açıklama getirmez. Bu nedenle, James Parkinson'un 200 yıl öncesinde "Titrek Felç" olarak tanımladığı hastalığın halen çözülemeyen gizemlerinin olduğunu görmek son derece ilginçtir (Obeso ve ark., 2008).

## 2. 6. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

Manyetizma elektrik yüklü partiküllerin hareketi neticesinde oluşmaktadır. Atomlar da sabit olmayan elektrik yüklü parçacıklardan oluşmaktadır. Atom çekirdeğindeki proton ve nötronların (nükleon) hareketleri ile ortaya çıkan manyetizma "Nükleer Manyetizma" olarak bilinmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme de bu manyetizmadan yararlanılarak görüntü elde edilmektedir. Bununla birlikte; atom çekirdeğinin oluşturduğu manyetizmanın çok zayıf olmasından dolayı, görüntü elde etmek ancak milyarlarca atomla mümkün olur. Çekirdeğinde yalnızca bir protonu olan, nötronu bulunmayan (Bu nedenle hidrojen yerine sadece proton ifadesi de kullanılır) hidrojen izotopu (H1) vücudumuzda (en çok su ve yağ dokusunda) en çok bulunan atom olduğu için (bütün atomların % 80'i) manyetik rezonans görüntüleme için en uygun seçenektir. Mevcut manyetik rezonans görüntüleme sistemlerinde, görüntü elde etmek için en fazla kullanılan atom da hidrojendir. Hidrojen atomunun vücutta en sık bulunan atom olmasının yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme için tercih edilmesinin diğer bir sebebi de hidrojenin en yüksek manyetik rezonans sensitivitesine sahip olmasıdır (Konez, 2016).

Fiziksel bir fenomen olan nükleer manyetik rezonans 1940'ların başlarından beri bilinmesine rağmen, manyetik rezonans görüntüleme görece yeni bir tıbbi görüntüleme yöntemidir ve tıbbi görüntüleme amacı ile kullanılması ilk defa Paul C. Lauterbur tarafından 1973 tarihinde gerçekleştirilmiştir (Suetens, 2009). Bu teknik olumsuz çağrışımlarından dolayı 1970'lerden nükleer manyetik rezonans yerine sadece manyetik rezonans olarak bilinir.

Manyetik rezonans ile görüntü elde etmek için güçlü bir manyetik alan gerekir. Normal vücut dokularında protonların sahip oldukları manyetik vektörlerin yönleri belirli bir düzen göstermeyip, dağınık bir haldedir. Uygulanan manyetik alan protonları sıraya dizer. Magnetlerin Tesla cinsinden belirtilen güçleri; yüksek güce sahip

magnetlerin paralel dizilim gösteren proton sayısının fazla olmasını sağlar. Daha sonra protonlara radyo frekans enerjisi verilir. Görüntüleme sürecinde iyonize edici radyasyon kullanılmaz. Protonların radyo dalgasındaki enerjiyi absorbe edip konum değiştirmeleri ve bir süre sonra yine aynı protonların absorbe ettikleri enerjiyi çevreye vererek eski konumlarına geri dönmelerine rezonans denmektedir (Konez, 2016). Protonların aldıkları enerjiyi geri verdikleri relaksasyon sırasında güçlü sinyaller elde edilir. Salınan radyo dalgalarının frekansı atomların çevre kimyası ve konumları ile alakalıdır. Bu verilerin analizleri bilgisayar ile yapılarak, vücudun hidrojen haritaları diyebileceğimiz, manyetik rezonans görüntülerini oluşturur (Ceydeli, 2000; Mettler, 2008).

Manyetik rezonans görüntüleme, bütün radyolojik yöntemler arasında yumuşak dokuyu en iyi şekilde gösteren yöntemdir. Manyetik rezonans görüntülemenin diğer bir üstünlüğü ise hastanın pozisyonunu değiştirmeden farklı bir planda görüntü elde etmeye olanak sağlamasıdır (Ceydeli, 2000).

Çok farklı manyetik rezonans görüntüleme teknikleri olmasına karşın T1 ve T2 olarak iki tip temel imaj vardır. T1 imajında yağ beyaz veya parlak görülürken, sıvılar (BOS) koyu renkte görünür. Kemik yapılar ise yoğun kalsiyum içerikleri nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme ile net görüntülenemezler. Kemikler bazen içlerindeki kemik ilğinin yağ dokusu içermesinden dolayı beyaz görüldüğü şeklinde bir yanılgıya neden olabilir. Bu sayede manyetik rezonans görüntüleme ile yumuşak dokulardaki lezyon ve patolojik yapılar çok daha kolay incelenebilir (Oyar, 1998; Ceydeli, 2000).

Manyetik rezonans görüntüleme yönteminde en büyük problem, cihazın bulunduğu odada bir ferromanyetik maddenin olması ve cihaza doğru 240 km hızla çekilmesi olabilir. Manyetik rezonans görüntülemenin uygulamasındaki zorlukları ise hasta hareketinin veya demir içerikli objelerin artefaktlara neden olması, klostrofobinin işlem için engel oluşturabilmesi ve pahalı bir yöntem olması sayılabilir (Mettler, 2008).

Parkinson hastalığının tanısı dizi klinik değerlendirme kullanılarak yapılır. Geleneksel manyetik rezonans görüntülemenin Parkinson hastalığındaki kullanımı ise altta yatan patolojileri (vasküler lezyonlar vb.) dışlamaya yardım etmek amacıyla. Modern nörogörüntüleme yöntemlerinin bir amacı da tanıya, hastalık seyrini ve uzun dönem ilaç etkilerini değerlendirmeye yarımacak işaretçileri (marker) bulmaktır (Peran ve ark., 2010).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Çalışma Grubu

Bu kesitsel çalışma Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi'nde yürütüldü. Çalışmaya idiopatik Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu mevcut görüntü bankasından elde edilen yaş ve cinsiyet uyumlu olan 9 sağlıklı (3 Erkek, 6 Kadın; ortalama yaş 61,44±6,02) ve 5 Parkinson hastası (2E, 3K; ortalama yaş 65,80±7,40) birey dahil edildi (Tablo 1). Parkinson hastalarının ortalama hastalık süresi 11,6 yıl, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)-I skoru 2,4; ilaç kullanımında UPDRS-II ve UPDRS-III puanları sırasıyla 11,8 ve 22,4 ve Hoehn & Yahr skorları 2,8 olarak hesaplandı. Klostrofobi ve 7 T Manyetik rezonans görüntüleme için kontraendikasyon oluşturan; kalp pili ve metalik implantlar dışlama kriteri olarak kullanıldı. Etik kurul izinleri Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi, Tıbbi Etik Komisyonu'ndan alındı. Her bir birey için bilgilendirilmiş onam formları hazırlandı.

**Tablo 1.** Parkinson hastaları ve kontrol grubunun yaş özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

	Ortalama (yıl)	±Ss	Minimum (yıl)	Maksimum (yıl)
Kontrol Grubu	61,44	6,023	53	70
Parkinson Hastaları	65,80	7,396	54	73

#### 3. 2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi

##### 3. 2. 1. Görüntüleme protokolü

Bireyler, 32 parça sıralı kafa bobini (Nova Medical, Inc, Burlington, MA, USA) kullanan, 200 t/m/s yetiştirme hızı ve 70 mT/m SC72 gradient duyarlılık ile donanımlı, 7T Manyetik rezonans görüntüleme Cihazı (Magnetom 7T Siemens, Erlangen, Almanya) ile taranmıştır. Mümkün olduğunda, temporal beyin bölgelerinde sinyali kuvvetlendirmek için yalıtkan pedler kullanıldı (7 kontrol ve 2 hastada). Tarama protokolü aşağıdaki bileşenlerden oluşmuştur;

a) Bütün beyin T1 ağırlıklı görüntü meydana getiren, 900 ms ve 2750 ms'lik iki inversiyon zamanlı MP2RAGE (Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes- Manyetizasyon 2 Hızlı Gradyent Eko Yakalama) tarama,

b) 4 eko zamanı ile 4,0 cm kalınlıkta nucleus subthalamicus merkezi etrafını, T2\*-ağırlıklı aksiyel oblik GRE (Gradient Eko) tarama,

c) Bir difüzyon ağırlıklı tarama; 60 yön boyunca, 6 b0-hacmi ile bir b-değeri 2000 s/mm<sup>2</sup> ile ve ek 6 b0-hacmi, zıt faz kodlama yönünde kaydedildi. Tarama protokolünün detayları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 2).

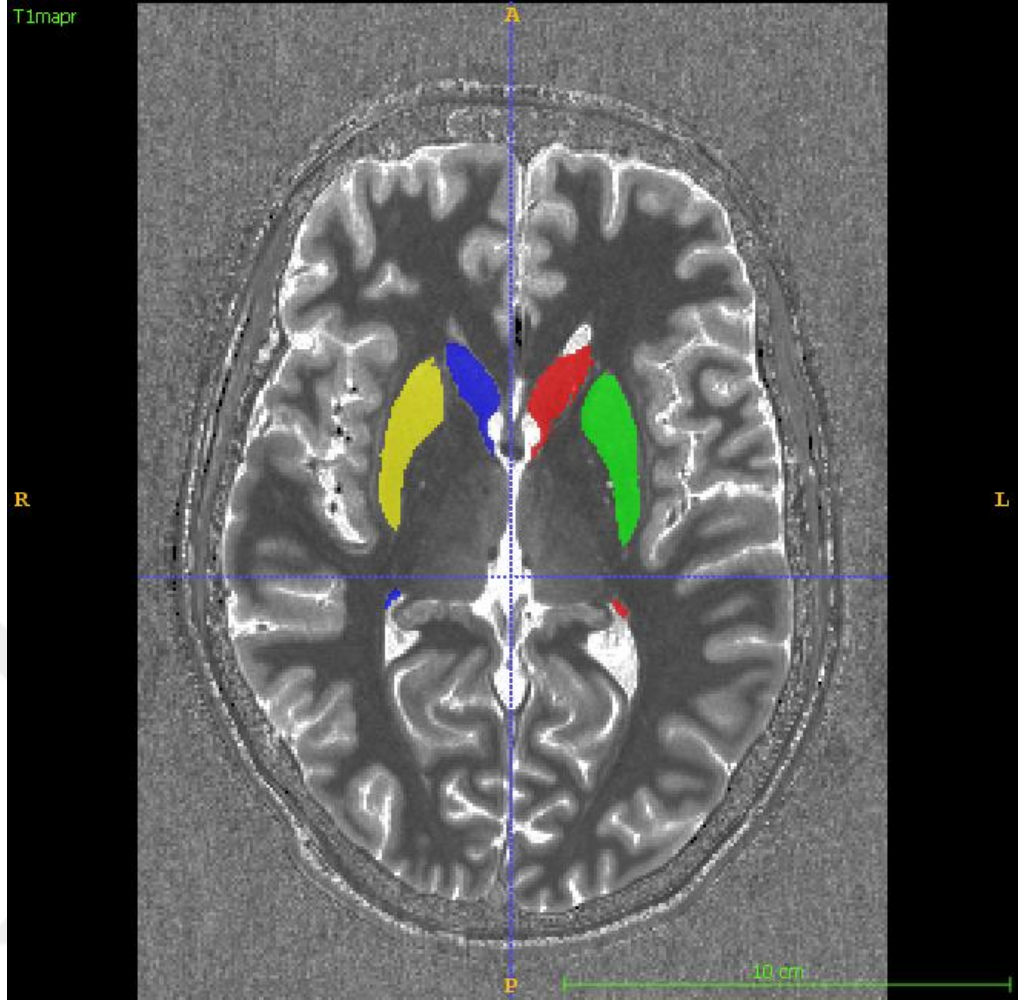
**Tablo 2.** Görüntüleme protokolünün ayrıntıları, EPI=Echo Planar Imaging, GE=Gradient Echo, MP2RAGE =Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes, TE = echo time, TR = repetition time

Ağırlık	Sekans	TE (ms)	TR (ms)	Flip angle (°)	Matrix boyutu (x × y × z)	Çözünürlük (mm <sup>3</sup> ) (x × y × z)	Görüntüleme Süresi (dk:sn)
T1	MP2RAGE	2,47	5000	5 ve 3	240 × 320 × 320	0,7 × 0,7 × 0,7	8.02
T2*	GE	2,65; 7,37; 13,10; 21,11	34	11	312 × 384 × 80	0,5 × 0,5 × 0,5	8.33
Difüzyon	EPI	60,6	7000	90	128 × 128 × 80	1,5 × 1,5 × 1,5	8.17

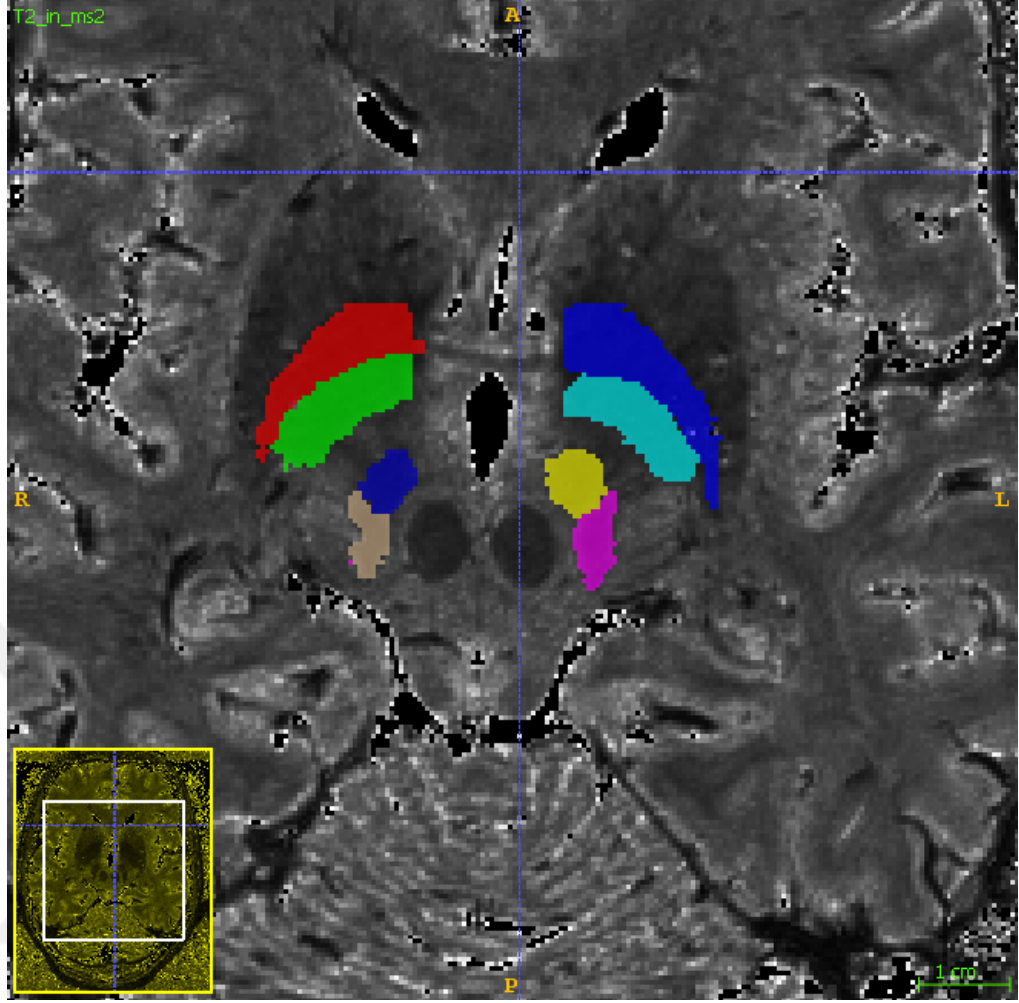
### 3. 3. Subkortikal Nükleus Segmentasyonları

Bütün bazal gangliyon'lar yalın hacimleri ITK-SNAP sürüm 3.4.0 beta yazılımı (www.itksnap.org; 2016) ile hesaplanmıştır. Bu çekirdeklerin sınırları, ilgili nükleusun görülebildiği her bir manyetik rezonans görüntü kesitinde tekrarlanarak manuel olarak belirlenmiştir. Bütün görüntüler, çalışmadaki bireylerin klinik bilgilerine kör olan aynı araştırmacı tarafından ölçülmüştür.

Daha önceki manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ve deneyimlerimiz doğrultusunda nucleus caudatus (NC) ve putamen (Pu) hacimleri T1-ağırlıklı görüntüler üzerinden (Şekil 3) (Lee ve ark., 2011; Nemmi ve ark., 2015); globus pallidus lateralis (GPL), globus pallidus medialis (GPM), substantia nigra (SN) ve nucleus subthalamicus (NST) T2\*-ağırlıklı görüntüler üzerinden ölçülmüştür (Şekil 4) (Kwon ve ark., 2012; Camlidag ve ark., 2014).



Şekil 3. ITK-SNAP programında T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntünün, aksiyel kesitinde nucleus caudatus (mavi ve kırmızı) ve putamen (sarı ve kırmızı) segmentasyonlarının görünümü



**Şekil 4.** ITK-SNAP programında T2\* ağırlıklı manyetik rezonans görüntünün, aksiyel kesitinde globus pallidus lateralis, globus pallidus medialis, substantia nigra ve nucleus subthalamicus segmentasyonlarının görünümü

Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus lateralis ve globus pallidus medialis segmentasyonları büyük oranda aksiyel kesitlerden yapıldı. Nucleus subthalamicus ve substantia nigra'ya gelince, bu iki yapının sınırlarını en iyi şekilde ayırt edebilmek için segmentasyon işlemi koronal kesitlerde yapılmıştır. Ayrıca bütün segmentasyonlar her üç düzlemdeki (aksiyel, koronal, sagittal) kesitlerde de kontrol edilerek doğrulanmıştır.

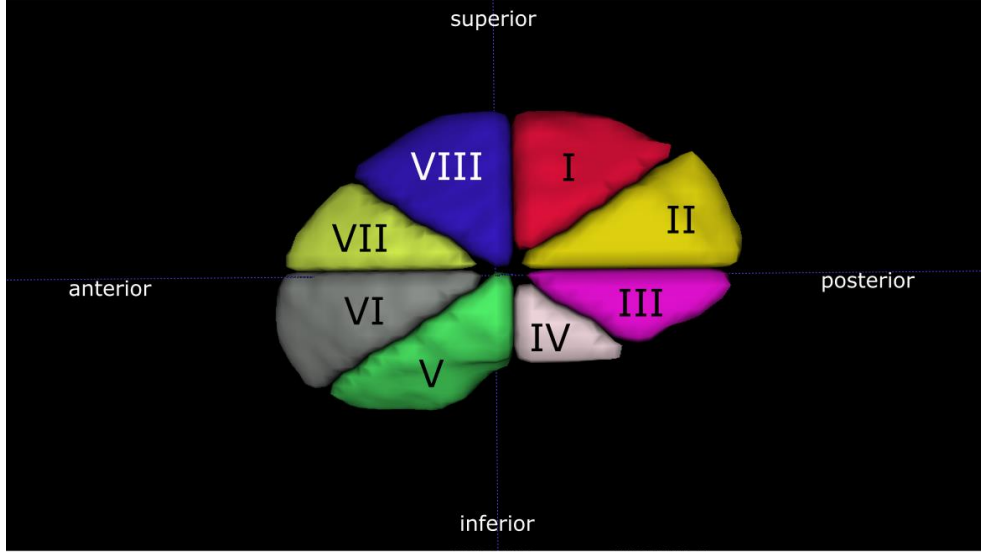


Subkortikal nükleus hacimlerinin total beyin hacmine bağı olarak değışmelerinden (Camlidag ve ark., 2014) dolayı istatistik analizlerinde kişiler arası varyasyonlardan kaçınmak amacıyla aşığıdaki formüle göre normalleştirilmiştir.

$$\frac{\text{Yalın Nükleus Hacmi}}{\text{Bütün Beyin Hacmi}} \times 100 = \text{Normalleştirilmiş Nükleus Hacmi}$$

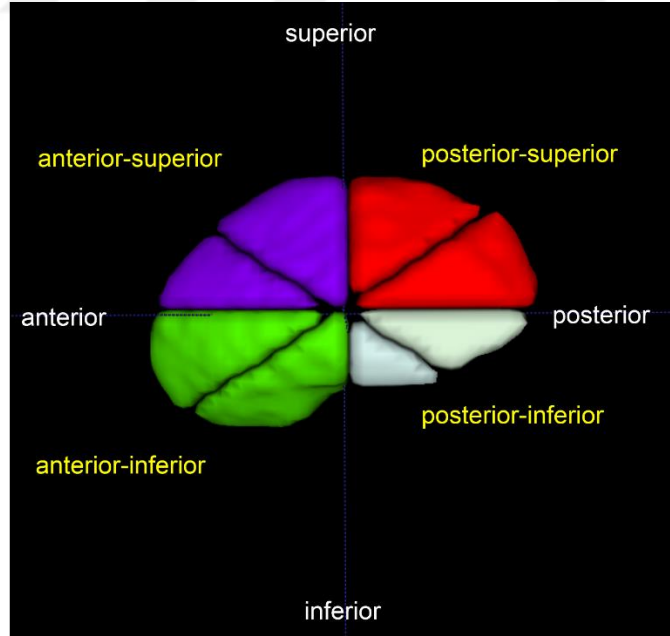
Nükleusların yalın hacimleri ( $H_y$ ) ve normalleştirilmiş hacimlerinin ( $H_d$ ) gruplar arasında karşılaştırılmasına ait istatistik sonuçları elde edildikten sonra sol putamen'lerin normalleştirilmiş hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı; sağ tarafta ise istatistiksel anlamlılığa yakın sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle putamen'lerdeki hacim farklılığının yerini daha ayrıntılı tanımlayabilmek için putamen'leri kendi içerisinde alt bölgelere ayırdık.

Bu amaçla her bir putamen segmentasyonu FSL (FMRIB [Beynin Fonksiyonel MR İncelenmesi] Yazılım Kitaplığı) yazılımının FNIRT aracı kullanılarak doğrusal olmayan (non-linear) kayıtlama (registration) yöntemiyle 8 alt parçaya ayrıldı. Bu kayıtlama işleminde kullanılmak için başka bir putamen segmentasyonu Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) 152 T1 1mm standart görüntüsü aracılığıyla, ITK-SNAP yazılımı yardımıyla alt-bölgeleriyle birlikte oluşturuldu. Putamen'nin sekiz alt bölgesinin segmentasyonları, MNI 152 görüntüsü üzerinden elde edilmiş putamen segmentasyonunu içerisine alan hayali bir dikdörtgenler prizmasının orta noktasından geçen bir horizontal, bir koronal ve 2 oblik düzlem ile elde edildi (Şekil 5). Bu hayali prizma, aksiyel düzleme paraleldi ve sınırları şablon olarak kullanılan putamen segmentasyonunun her yönden (anterior, posterior, lateral, medial, inferior ve superior) en uç noktalarından geçmekteydi.



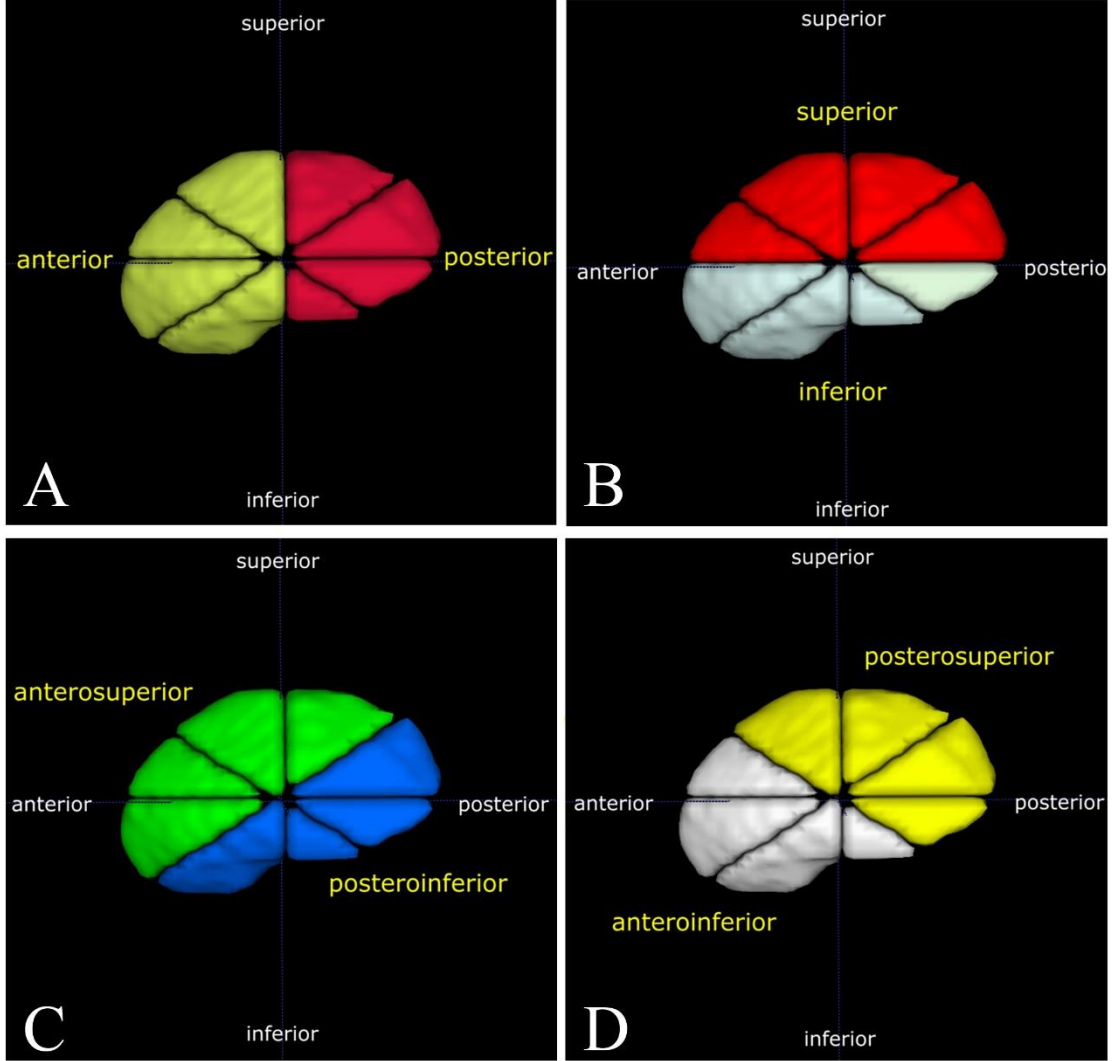
Şekil 5. Sol putamen'in sekiz alt bölümünün lateralden görünümü.

Aynı zamanda yukarıda bahsedilen 8 temel hacim birleştirilerek farklı putamen bölgelerine ait farklı hacimler elde edildi ve karşılaştırıldı. Bu üretilen hacimlerin ilk bölümü putamen hacmi dörde bölünerek anterior-superior, anterior-inferior, posterior-superior and posterior-inferior parçalar olarak tanımlandı (Şekil 6).



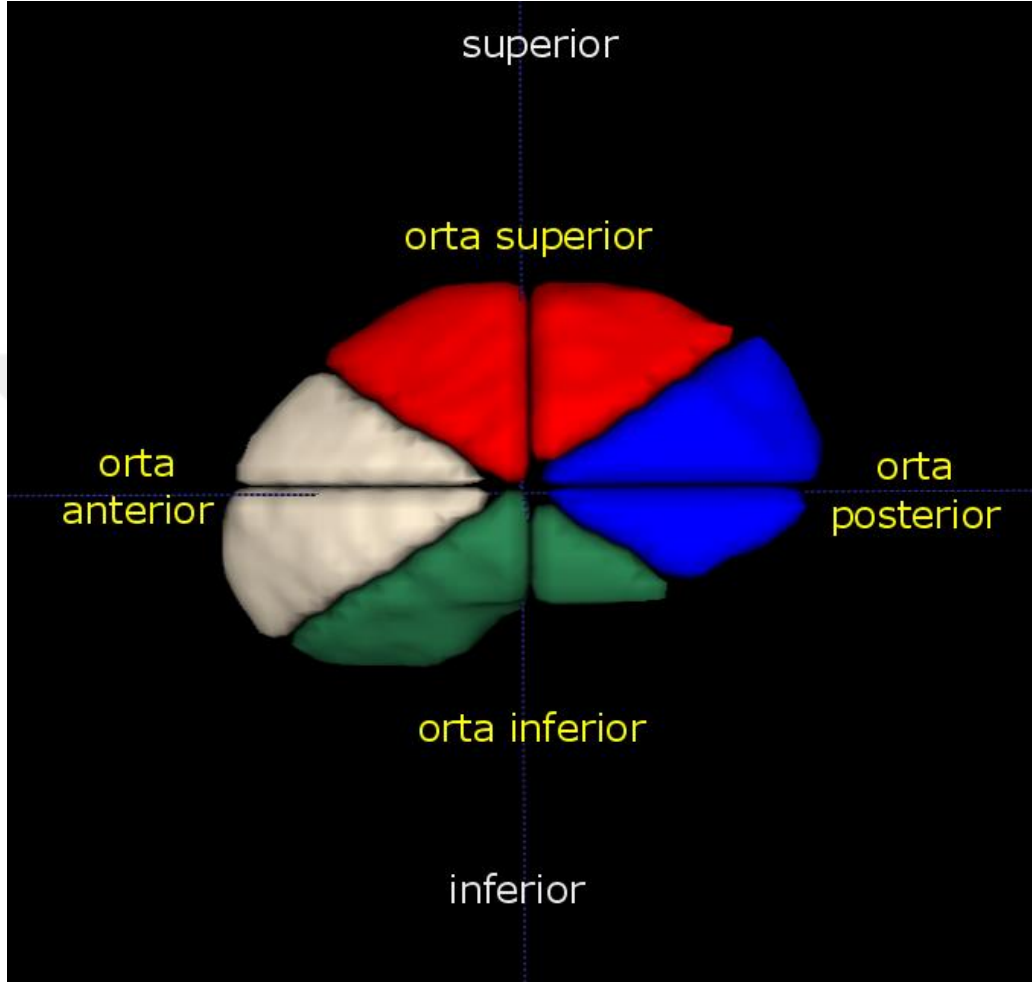
Şekil 6. Bir vertikal ve bir horizontal düzlem ile 4 parçaya bölünmüş sol putamen, lateral görünümü

İkinci bölüm hacimler putamen'inlerin ikiye ayrılmasıyla anterior ve posterior, superior ve inferior, anterosuperior ve posteroinferior, anteroinferior ve posterosuperior parçalar olarak tanımlandı (Şekil 7).



Şekil 7. Hacim bakımından A anterior ve posterior, B superior ve inferior, C anterosuperior ve posteroinferior, D anteroinferior ve posterosuperior olarak ikiye bölünmüş sol putamen'lerin lateralden görünüşleri.

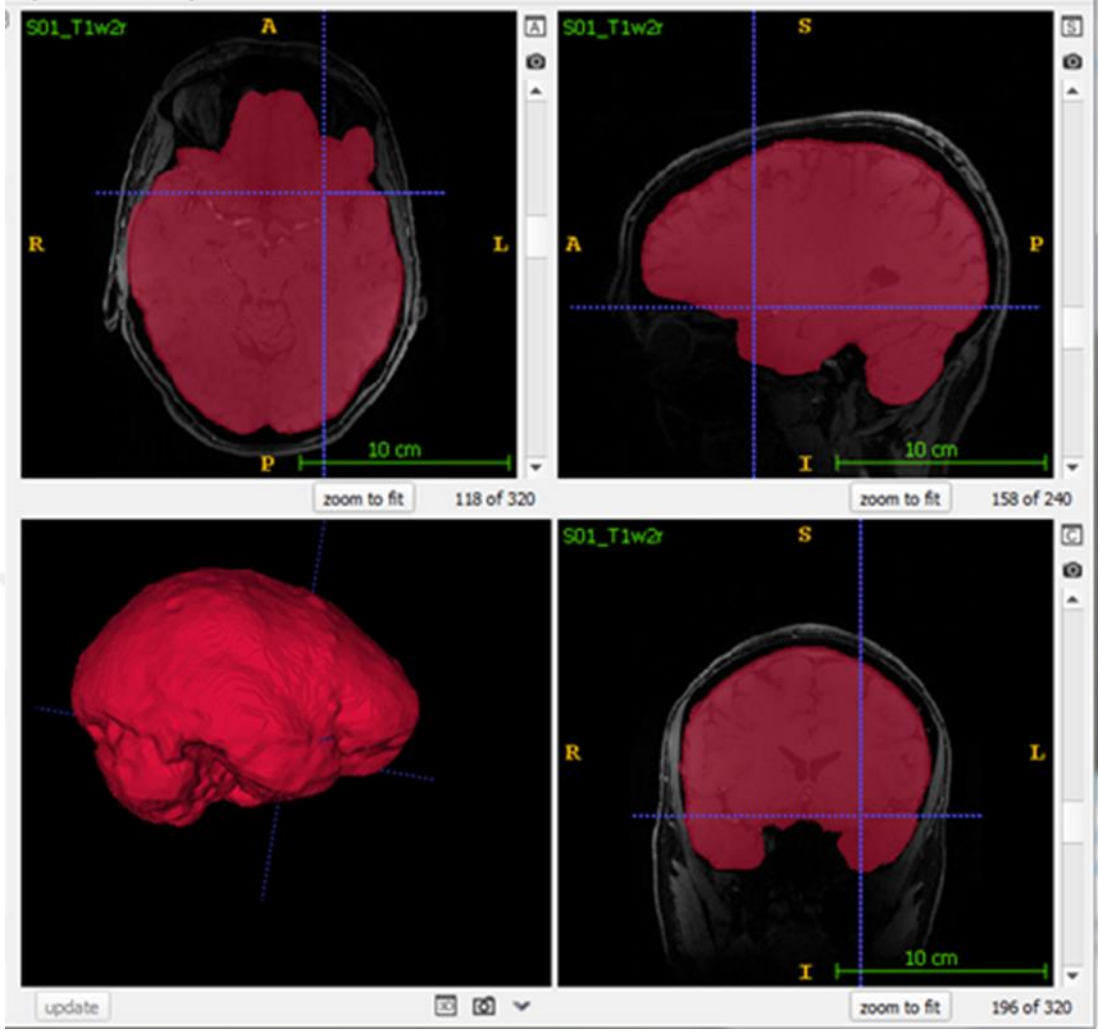
Son olarak putamen alt-bölüm hacimleri yukarıda bahsedilen iki oblik düzlem kullanılarak orta anterior, orta posterior, orta superior ve orta inferior parçalar olarak oluşturulmuştur (Şekil 8).



Şekil 8. İki oblik düzlem ile hacmi 4'e bölünmüş putamen, lateralden görünümde.

### 3. 4. Beyin Bütünü Hacim Analizleri

Her bir bireye ait beyin T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinden, FSL yazılımının beyin yapılarını beyin dışı yapılardan otomatikleştirilmiş yöntemlerle ayıran, BET (Brain Extraction Tool) aracı kullanılarak, her bir bireye ait beyin bütünlüklerinin hacimleri hesaplandı (Şekil 9). Elde edilen hacim maskeleri daha sonra manuel olarak kontrole tabi tutuldu ve istatistiklerde kullanılmak için hazır hale getirildi.



Şekil 9. FSL yazılımının BET aracı kullanılarak elde edilen beyin bütününe ait hacim maskesinin, yazılımın ara yüzündeki görünümü.

### 3. 5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışmada yer alan bireylerin beyinlerinin bütününe ve nükleuslara ait yalın hacimleri ve normalleştirilmiş nükleus hacimleri Mann Whitney U testi ile Parkinson hastaları ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için  $P \leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Sağ putamen'lerin yalın hacim ortalamaları kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla  $3933,248 \pm 492,267 \text{ mm}^3$  ve  $3375,942 \pm 171,678 \text{ mm}^3$  olarak bulundu (Tablo 3). Grupların, sağ putamen'lerin yalın hacim ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,013$ ).

Sırasıyla, kontrol ve hasta gruplarının sol putamen yalın hacimleri ortalamaları  $3935,959 \pm 619,576 \text{ mm}^3$  ve  $3503,196 \pm 230,058 \text{ mm}^3$  olarak bulundu. Sol putamen'lerin yalın hacim ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı ( $P=0,075$ ).

**Tablo 3.** Parkinson hastalarının ve kontrol grubunun, beyin bütünlerinin yalın hacimleri (It), nükleuslarına ait yalın hacimlerin ( $H_y$ ) ve normalleştirilmiş hacimlerinin ( $H_n$ ) ortalamalarının karşılaştırılması ( $\text{mm}^3$ ), Ss= Standart sapma

Yapılar	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama ( $\text{mm}^3$ )	$\pm$ Ss	Ortalama ( $\text{mm}^3$ )	$\pm$ Ss	
Beyin Bütünü $H_y$	1,541	0,112	1,610	0,207	0,606
Sağ NC $H_y$	3608,512	529,489	3476,510	396,181	0,797
Sağ Pu $H_y$	3893,316	504,656	3375,942	171,678	0,019*
Sağ GPL $H_y$	764,348	186,815	727,900	171,735	1,000
Sağ GPM $H_y$	526,222	145,129	504,450	175,591	0,797
Sağ SN $H_y$	538,597	102,267	512,275	48,125	0,699
Sağ NST $H_y$	143,042	41,863	149,175	17,248	0,438
Sol CN $H_y$	3618,801	591,852	3384,448	442,280	0,438
Sol Pu $H_y$	3876,204	625,852	3503,196	230,059	0,112
Sol GPL $H_y$	837,751	189,878	809,475	109,098	0,699
Sol GPM $H_y$	573,625	200,665	578,350	66,6551	0,797
Sol SN $H_y$	558,972	89,091	530,625	69,826	0,606
Sol NST $H_y$	151,972	40,861	145,300	23,854	1,000

\* $p \leq 0,05$

Sağ putamen'lerin normalleştirilmiş hacim ortalamaları kontrol grubunda %  $0,252 \pm 0,019$ ; hasta grubunda %  $0,213 \pm 0,035$  olarak bulundu (Tablo 4). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,060$ ).

Sol putamen'lerin normalleştirilmiş hacim ortalamaları kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla %  $0,251 \pm 0,0265$  ve %  $0,219 \pm 0,019$  olarak hesaplandı. Parkinson hastaların sol putamen normalleştirilmiş hacim ortalamaları sağlıklı kontrollerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçük bulundu ( $P=0,029$ ).

Segmente edilen diğer bazal gangliyon yapılarının yalın ve normalleştirilmiş hacim ortalamaları arasında kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 4.** Parkinson hastalarının ve kontrol grubunun, bazal gangliyon'larına ait normalleştirilmiş hacimlerinin ( $H_n$ ) ortalamalarının karşılaştırılması (%), Ss= Standart sapma

Yapılar	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	$\pm Ss$	Ortalama (%)	$\pm Ss$	
Sağ CN Hn	0,23418	0,024828	0,21695	0,026793	0,190
Sağ Pu Hn	0,25249	0,018917	0,21251	0,035027	0,060
Sağ GPL Hn	0,04951	0,010434	0,04593	0,012976	0,606
Sağ GPM Hn	0,03389	0,007657	0,03255	0,014987	0,438
Sağ SN Hn	0,03492	0,005322	0,03199	0,003535	0,364
Sağ NST Hn	0,00933	0,00284	0,00944	0,002205	0,797
Sol NC Hn	0,23258	0,030824	0,21082	0,026474	0,112
Sol Pu Hn	0,25094	0,026476	0,21862	0,018802	0,029*
Sol GPL Hn	0,05418	0,009633	0,05045	0,006201	0,898
Sol GPM Hn	0,03672	0,010606	0,03665	0,008428	1,00
Sol SN Hn	0,03634	0,005196	0,03324	0,005604	0,518
Sol NST Hn	0,00983	0,002328	0,00925	0,002614	0,606

\* $p \leq 0,05$

Sağ putamen'lerin normalleştirilmiş hacimlerini arasında; ikinci, üçüncü ve sekizinci alt parçaların normalleştirilmiş hacim ortalamalarının karşılaştırılması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Parkinson hastaları ve kontrol grubunun, sağ putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin ( $H_n$ ) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		
	Ortalama (%)	$\pm Ss$	Ortalama (%)	$\pm Ss$	
I. alt bölge Hn	0,0321	0,0040	0,0294	0,0049	0,438
II. alt bölge Hn	0,0216	0,0022	0,0171	0,0032	0,019*
III. alt bölge Hn	0,0120	0,0018	0,0072	0,0018	0,001*
IV. alt bölge Hn	0,0089	0,0011	0,0060	0,0028	0,083
V. alt bölge Hn	0,0387	0,0071	0,0320	0,0103	0,240
VI. alt bölge Hn	0,0578	0,0063	0,0527	0,0088	0,240
VII. alt bölge Hn	0,0364	0,0047	0,0310	0,0066	0,147
VIII. alt bölge Hn	0,0453	0,0051	0,0372	0,0062	0,042*

\* $p \leq 0,05$

Sol putamen normalleştirilmiş hacimleri arasında; dördüncü, beşinci ve sekizinci alt parçaların düzeltilmiş hacimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Parkinson hastaları ve kontrol grubunun, sol putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
I. alt bölge Hn	0,0325	0,0043	0,0297	0,0014	0,298
II. alt bölge Hn	0,0267	0,0042	0,0243	0,0038	0,298
III. alt bölge Hn	0,0135	0,0031	0,0115	0,0018	0,147
IV. alt bölge Hn	0,0094	0,0018	0,0065	0,0015	0,019*
V. alt bölge Hn	0,0462	0,0089	0,0387	0,0065	0,042*
VI. alt bölge Hn	0,0514	0,0069	0,0464	0,0051	0,298
VII. alt bölge Hn	0,0293	0,0045	0,0264	0,0031	0,364
VIII. alt bölge Hn	0,0415	0,0046	0,0352	0,0033	0,012*

\*p≤0,05

Dörde bölünmüş sağ putamen hacim ortalamaları karşılaştırıldığında; normalleştirilmiş posteroinferior putamen hacim ortalamaları kontrol ve hasta grupları arasında sırasıyla % 0,02±0,003 ve % 0,01±0,005 olarak bulundu (P=0,004). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Dörde bölünmüş sol putamen'lerde, anterior-superior putamen normalleştirilmiş hacim ortalamaları kontrol ve hasta grupları arasında sırasıyla % 0,07±0,006 ve % 0,06±0,005 olarak bulundu (P=0,019). Bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, anterior superior, anterior inferior ve posterior superior ve posterior inferior olarak dörde ayrılmış putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
Sağ Ant Sup Pu Hn	0,082	0,009	0,068	0,012	0,060
Sağ Ant Inf Pu Hn	0,097	0,011	0,085	0,019	0,438
Sağ Pos Sup Pu Hn	0,054	0,005	0,047	0,007	0,147
Sağ Pos Inf Pu Hn	0,021	0,003	0,013	0,005	0,004*
Sol Ant Sup Pu Hn	0,071	0,006	0,062	0,005	0,019*
Sol Ant Inf Pu Hn	0,098	0,015	0,085	0,010	0,083
Sol Pos Sup Pu Hn	0,059	0,008	0,054	0,005	0,298
Sol Pos Inf Pu Hn	0,023	0,005	0,018	0,003	0,060

\*p≤0,05



Anterior ve posterior olarak ikiye ayrılmış putamen'ler hacim ortalamaları Parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında; sağ posterior putamen normalleştirilmiş hacim ortalamaları için kontrol ve hasta grupları arasında sırasıyla % 0,075±0,006 ve % 0,060±0,008 olarak bulunmuştur (P=0,004). Bu fark istatistiksel olarak önemlidir.

Sol anterior putamen normalleştirilmiş hacim ortalamaları kontrol grubunda % 0,168±0,019 ve hasta grubunda % 0,147±0,019 olarak hesaplandı (P=0,019). Elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, anterior ve posterior olarak ikiye ayrılmış putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
Sağ Ant Pu Hn	0,178	0,015	0,153	0,030	0,112
Sağ Pos Pu Hn	0,075	0,006	0,060	0,008	0,004*
Sol Ant Pu Hn	0,168	0,019	0,147	0,019	0,019*
Sol Pos Pu Hn	0,082	0,012	0,072	0,006	0,190

\*p<0,05

Superior ve inferior olarak ikiye ayrılmış putamen'ler hacim ortalamaları arasında elde edilen istatistiksel farklar kontrol ve hasta grupları arasında anlamlılık düzeyine ulaşamadı (P>0,05) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, superior ve inferior olarak ikiye ayrılmış putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
Sağ Sup Pu Hn	0,140	0,012	0,135	0,008	0,364
Sağ Inf Pu Hn	0,123	0,013	0,119	0,009	0,699
Sol Sup Pu Hn	0,144	0,011	0,137	0,014	0,240
Sol Inf Pu Hn	0,129	0,011	0,122	0,017	0,240

Oblik posteroinferior ve oblik anterosuperior olarak ikiye ayrılan putamen'ler düzeltilmiş hacim ortalamaları karşılaştırılarak yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark, sağ oblik posteroinferior putamen'ler düzeltilmiş hacimleri arasında bulundu ve kontrol ve hasta grubunda sırasıyla % 0,086±0,023 ve % 0,063±0,013 olarak hesaplandı (P=0,019) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, Oblik olarak ikiye bölünmüş putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
Sağ Obl Ant Sup Pu Hn	0,184	0,021	0,153	0,031	0,060
Sağ Obl Pos Inf Pu Hn	0,086	0,023	0,063	0,013	0,019*
Sol Obl Ant Sup Pu Hn	0,172	0,020	0,151	0,019	0,083
Sol Obl Pos Inf Pu Hn	0,090	0,017	0,078	0,014	0,364

\*p≤0,05

Oblik anteroinferior ve oblik posterosuperior olarak ikiye ayrılan putamen düzeltilmiş hacim ortalamalarının kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırması ile elde edilen sonuçlar istatistiksel anlamlılık düzeyine erişemedi (P>0,05) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, Oblik olarak ikiye bölünmüş putamen alt bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	±Ss	Ortalama (%)	±Ss	
Sağ Obl Ant Inf Pu Hn	0,151	0,017	0,140	0,015	0,240
Sağ Obl Pos Sup Pu Hn	0,119	0,010	0,117	0,008	0,699
Sol Obl Ant Inf Pu Hn	0,151	0,011	0,143	0,012	0,190
Sol Obl Pos Sup Pu Hn	0,129	0,011	0,125	0,015	0,364

Oblik olarak dörde bölünmüş putamen'ler arasındaki ortalama hacim farklılıklarının gruplar arasındaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı ( $P>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında, Oblik olarak dörde bölünmüş putamen alt-bölgelerine ait normalleştirilmiş hacimlerin (Hn) ortalamalarının karşılaştırılması, Ss= Standart sapma

Putamen alt bölgeleri	Kontrol Grubu		Parkinson Hastaları		P değeri
	Ortalama (%)	$\pm$ Ss	Ortalama (%)	$\pm$ Ss	
Sağ Orta Ant Pu Hn	0,1043	0,0118	0,1003	0,0086	0,518
Sağ Orta Post Put Hn	0,0309	0,0017	0,0298	0,0037	1,000
Sağ Orta Sup Pu Hn	0,0854	0,0068	0,0795	0,0068	0,190
Sağ Orta Inf Pu Hn	0,0495	0,0061	0,0472	0,0058	0,364
Sol Orta Ant Pu Hn	0,0897	0,0086	0,0872	0,0055	0,438
Sol Orta Post Pu Hn	0,0403	0,0047	0,0403	0,0042	0,699
Sol Orta Sup Pu Hn	0,0882	0,0061	0,0820	0,0075	0,147
Sol Orta Inf Pu Hn	0,0602	0,0059	0,0557	0,0052	0,112

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Parkinson hastaları ve sağlıklı bireyler arasında, manuel segmentasyon yöntemi kullanılarak elde edilen; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus lateralis, globus pallidus medialis, nucleus subthalamicus ve substantia nigra hacimlerinin ve düzeltilmiş hacimlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır.

Hacim çalışmaları beyin yapılarındaki patolojileri anlamak için en sık kullanılan yöntemlerden biri olmuştur (Giorgio ve De Stefano, 2013). Parkinson hastalığı nöron kaybı ile karakterize bir hastalık olması nedeniyle beyin yapılarındaki olası hacim değişikliklerini saptamanın; hastalığın tanısı, ilerleyişi ve seviyesi hakkında bilgiler vereceği düşünülmektedir (Colpan ve Slavin, 2010a). Bu değişiklikler nöron kaybının olduğu bölgelerde atrofi olarak karşımıza çıkabileceği gibi, nöron kaybının olmadığı bölgelerde reaktif bir hipertrofi nedeniyle hacim artışı olarak da karşımıza çıkabilmektedir (Geevarghese ve ark., 2015). Parkinson hastaları ile kontrol grupları arasında subkortikal gri madde yapıları üzerinde manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan çalışmalar, manuel segmentasyon yöntemlerinin, hacim değişikliklerini belirlemede voksel tabanlı morfometri yöntemlerinden daha hassas olduğunu göstermiştir (Duchin ve ark., 2018).

Ölçümlerimizi normalizasyona tabi tutarken, beynin bütün hacminden yararlandık. Bu, daha önceki birçok çalışmada da normalizasyon için kullanılan bir ölçümdü (Kwon ve ark., 2012; Tanner ve ark., 2017b). Bazı çalışmalar ise beynin bütününe ait görüntülere sahip olmadıkları için mesencephalon gibi beynin belli bölümlerini normalizasyon için kullanmışlardır (Eapen ve ark., 2011). Sonuçlarımızda Parkinson hastalarının intrakranial hacimlerinin ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekle beraber, kontrol grubuna göre daha büyük bulunmuştur. Parkinson hastalarında intrakranial hacim artışı daha önceden de bildirilmiştir (Krabbe ve ark., 2005; Lee ve ark., 2014). Birçok diğer çalışma ise bütün beyin hacimi değişikliği bildirmemiştir (Chou ve ark., 2015; Rosenberg-Katz ve ark., 2016). Bu nedenlerle, bizim total beyin hacmi bulgularımızın rastgele örnekleme farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuçlarımız ilerlemiş dönem Parkinson hastalarında bazal gangliyon'ları oluşturan nükleus hacimlerinden, özelde striatum'un bir parçası olan, putamen'in en çok etkilenen yapı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç striatum'da şekil ve hacim

farklılıkları izlenen önceki çalışmalar ile uyum göstermektedir (Nemmi ve ark., 2015; Lewis ve ark., 2016; Tanner ve ark., 2017b). Fiziopatolojik olarak Parkinson hastalığındaki dopaminerjik azalma striatum'un kaudalinde ve caput nuclei caudati'de görülmektedir (Lang ve Obeso, 2004; Rodriguez-Oroz ve ark., 2009).

Bulgularımız önemli derecede hacim farklılığının bulunduğu putamen üzerinde yoğunlaşmıştır. Nucleus caudatus, globus pallidus lateralis, globus pallidus medialis, nucleus subthalamicus ve substantia nigra hacimleri arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte hacim çalışmalarının birbirleri ile çelişkili sonuçlar vermesi hasta popülasyonlarındaki farklılıklar (hastalık sürelerinin farklılığı, semptomların lateralizasyonu vb.), segmentasyon yöntemlerindeki farklılıklar ve farklı güçte görüntüleme cihazlarının kullanılması ile alakalı olduğu düşünülmektedir (Peran ve ark., 2010; Melzer ve ark., 2012).

Nucleus caudatus'a ait ultra-yüksek alan manyetik rezonans çalışmaları bulunmakla beraber; Parkinson ve sağlıklı kontrol grupları arasında, bu çekirdeğe ait volumetrik bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Hacim çalışmaları daha düşük Tesla güçlerinden faydalanılarak yapılmıştır (Geng ve ark., 2006; Nemmi ve ark., 2015; Tanner ve ark., 2017b). Literatürde nucleus caudatus ile ilgili çalışmalarda Parkinson hastalarında hem hacim açısından bir değişiklik bulunamayan kaynaklar ve hem de atrofi izlenen kaynaklar bulunmaktadır (Chou ve ark., 2015; Garg ve ark., 2015). Tanner ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalışmada ileri seviye Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında, ortalama nucleus caudatus hacimleri açısından, gruplar arasında fark bulunamamıştır. Yine Nemmi ve arkadaşlarının (2015) bizim çalışmamız ile benzer klinik özelliklere sahip gruplar kullanarak yürüttükleri çalışmada, nucleus caudatus hacimleri arasında bir farklılık göstermemiş olup elde edilen sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Pitcher ve arkadaşları (2012) 3 T manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yaptıkları bir çalışmada Parkinson hastalarının, sağlıklı kontrollere göre daha küçük nucleus caudatus hacimleri olduğunu göstermişlerdir. Apostolova ve arkadaşlarının (2010) 1,5 T manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yaptıkları çalışmada da yine ileri seviye Parkinson hastalarının nucleus caudatus'ları sağlıklı kontrol gruplarına göre atrofik bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızla çelişen çalışmalar farklı Tesla gücünde cihazlar, başka hacim hesaplama programları ve farklı çalışma grupları kullandıkları dikkate alınarak

değerlendirilmelidir. Nucleus caudatus'un, striatum'un daha çok bilişsel süreçlerle alakalı olan kısmı olduğu düşünülürse, bilişsel semptomların ön planda olmadığı idiyo patik Parkinson hastalarında, atrofi gösterilmiş çalışma sayısının, putamen'de atrofi bulunan çalışmalara nazaran daha az sayıda olması şaşırtıcı değildir.

Putamen üzerine yapılan ultra-yüksek alan manyetik rezonans çalışmalarında hacim sonuçları üzerine çalışılmamıştır. Geng ve arkadaşlarının erken ve geç dönem Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada, Parkinson hastalarının putamen'lerinde sağda % 12,5 ve solda % 26,5 olmak üzere önemli ölçüde atrofi bulunmuştur. Geng ve arkadaşlarının (2016) çalışması, Parkinson hastalığında putamen'de gösterilen bir çok araştırmanın (Jia ve ark., 2015; Schwab ve ark., 2015; Scherfler ve ark., 2016) yanı sıra atrofının erken evrelerden itibaren tespit edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda sekiz alt parçaya bölünmüş putamen hacimleri kullanmamız dolayısıyla sonuçlarımızı şekil analizi çalışmaları ile karşılaştırma olanağı bulunmuştur (Şekil 10). Putamen'leri şekil açısından değerlendiren çalışmaların bizim çalışmamıza göre bir avantajı, olası bir hacim değişikliğinde, medial ve lateral ayrımını da gösterebilmesidir. Nemmi ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında putamen hacminde bulunan atrofi alanlarının sol putamen için benzer alt bölümlerde izlenmiştir. Sağ putamen için ise bizim çalışmamızda posteriora yoğunlaşan hacim değişiklikleri Nemmi ve arkadaşlarının (2015) sonuçlarına göre daha orta ön bölümde izlenmiştir. Şekil açısından Tanner ve arkadaşlarının (2017), total putamen hacminde ve putamen medial yüzünde ve putamen'in orta kısmına denk gelen atrofi bulguları mevcut çalışmamızla benzerlikler göstermektedir (Tanner ve ark., 2017b). Putamen'in substantia nigra'dan aldığı sinir liflerinin putamen ventral ve lateral yüzünde yoğunlaşmış olması sol putamen'de bulduğumuz atrofi alanlarını açıklamaktadır. Sağ putamen'in posteriorundaki atrofi alanları önceki çalışmalarda bulunan atrofi alanları ile uyumludur. Her iki putamen'de aynı alanlarda atrofi izlenmemesi ise homojen bir çalışma grubuna sahip olmamızın bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Putamen'lere ait elde ettiğimiz diğer segmentasyon sonuçları hep beraber düşünüldüğünde sağ putamen'in posterior ve inferior, sol putamen'in ise inferior ve anterior bölgelerinde yoğunlaşmış olan atrofi alanlarını göstermesi bizi her iki putamen'in Parkinson hastalığından farklı şekilde etkilendiği sonucuna götürmektedir.



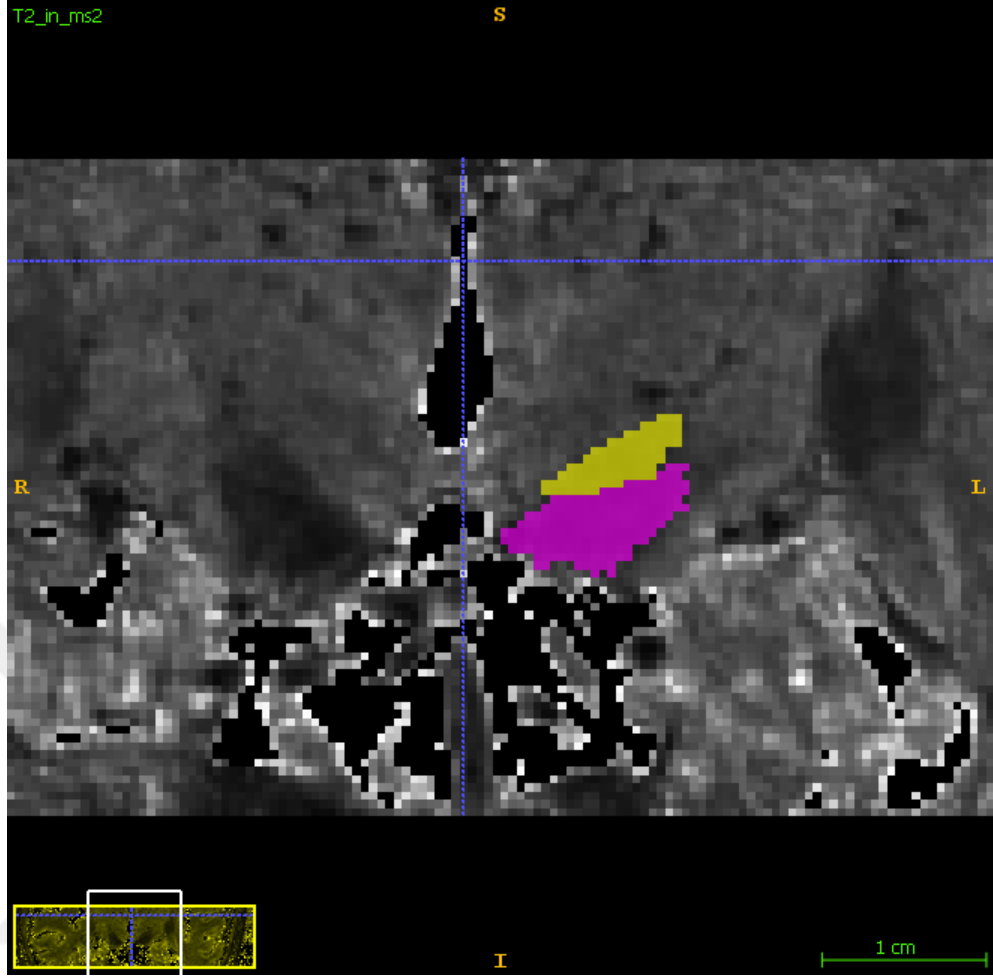
globus pallidus hacminde sağlıklı kontrollere göre azalma bulunmuştur (P=0,023). Globus pallidus lateralis'i, globus pallidus medialis'ten ayrı bir yapı olarak inceleyen diğer çalışmalar ise hacim bakımından bir sonuç paylaşmamışlardır (Kosta ve ark., 2006; Plantinga ve ark., 2014). Bu yönüyle de çalışmamız literatüre önemli bir katkı sağlamış olmaktadır.

Derin beyin stimülasyonu için hedef bölgelerden bir tanesi olması nedeniyle globus pallidus medialis de manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile anatomik yerleşiminin, sınırlarının ve fonksiyonel alt bölgelerinin belirlenmesinde çalışılan bir yapı olmuştur (Geng ve ark., 2006; Patriat ve ark., 2018). Farklı metodlar kullanılarak yapılan 3 T cihazlardan yararlanan bu çalışmalardan bazıları globus pallidus medialis hacimlerini, Parkinson hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt edici bir özellik olarak tanımlamıştır (Tanner ve ark., 2017a) ama diğer birçok çalışmada ise anlamlı bir hacim farklılığı tespit edilememiştir (Lewis ve ark., 2016; Tanner ve ark., 2017b). Patriat ve arkadaşlarının (2018) 7 T manyetik rezonans görüntüleme cihazı kullanılarak yaptıkları bir çalışmada Parkinson hastalarında globus pallidus medialis hacimlerinin ortalamaları ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark gösterilememiştir. Patriat ve arkadaşlarının (2018) makalelerinde Parkinson hastalarının globus pallidus medialis'lerinin ortalama hacimleri sağda  $567 \pm 114 \text{ mm}^3$ , solda  $560 \pm 139 \text{ mm}^3$  olarak bulunmuş olup bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Manyetik rezonans görüntüleme, ileri düzey Parkinson hastalarında uygulanan cerrahi bir tedavi şekli olan nucleus subthalamicus'un derin beyin stimülasyonu için preoperatif hedeflemede sıkça kullanılan bir yöntemdir. Nucleus subthalamicus'un koordinatlarının hatasız bir şekilde saptanması operasyonun başarısı için kritik öneme sahiptir (Kocabicak ve Temel, 2013; Velasco, 2014). Bu nedenle de nucleus subthalamicus'un anatomisinin hatasız bir şekilde tarif edilmesi büyük önem taşımakta ve araştırmacıların yoğun şekilde ilgilendikleri bir anatomik yapı durumuna getirmektedir (Hamani ve ark., 2004; Massey ve ark., 2012; Cheng ve ark., 2014; Eisenstein ve ark., 2014; Mavridis ve ark., 2014). Klinikte kullanılan manyetik rezonans görüntüleme cihazları ile nucleus subthalamicus'un bitişiğindeki substantia nigra'dan ayırımı yapmak zorlayıcıdır (Duchin ve ark., 2018). Yedi Tesla manyetik rezonans görüntüleme cihazlarından elde edilen görüntüler üzerinde, koronal planda nucleus subthalamicus'un substantia nigra'dan ayırımı yapılabilmektedir (Şekil 11) (Plantinga ve



ark., 2014). Plantinga ve arkadaşlarının (2018) 7 T manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yaptıkları nucleus subthalamicus'un alt bölgelerine yönelik parselasyon çalışmasında ortalama nucleus subthalamicus hacmi  $125,4 \pm 22,9$  mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur ve bizim sonuçlarımızdan daha düşüktür. Duchin ve arkadaşlarının (2018) yürüttüğü bir diğer ultra-yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında ise nucleus subthalamicus hacimleri sağda ve solda  $137,1 \pm 29,4$  mm<sup>3</sup> ve  $140,4 \pm 29,0$  mm<sup>3</sup> bulunmuş olup, bizim sonuçlarımız ile uyumludur. Her iki çalışmada da Parkinson hastalarında nucleus subthalamicus'un derin beyin stimülasyonu için daha doğru hedeflenmesine yönelik olup sağlıklı kontroller ile bir karşılaştırma yapılmamıştır. Daha düşük manyetik rezonans görüntüleme cihazı kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda nucleus subthalamicus'ta hacim değişiklikleri bulunmuştur (Colpan ve ark., 2010a; Camlıdağ ve ark., 2014). Bu değişiklikler genelde atrofi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yalnız Çamlıdağ ve arkadaşlarının (2014) 1,5 T cihaz ile yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarının nucleus subthalamicus hacimlerinde artış bulunmuştur. Bu farkın nedeninin daha düşük Tesla gücüne sahip bir cihaz ile elde edilen sonuçlar neticesinde ulaşıldığı düşünülebilir. İleri düzey Parkinson hastalarında, Colpan ve arkadaşlarının 2010 yılında, yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme ile yaptıkları bir çalışmada Parkinson hastalarının nucleus subthalamicus'larında atrofi tespit edilmiştir.



**Şekil 11.** Koronal kesit T2\* ağırlıklı manyetik rezonans görüntüde, üstte sol nucleus subthalamicus'un (sarı) ve altta sol substantia nigra'nın (pembe) segmentasyonlarının görünümü.

Parkinson hastalığının patofizyolojisi düşünüldüğünde ilk akla gelecek anatomik yapı substantia nigra'dır. Önceki manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları substantia nigra hacim ölçümlerinde mesencephalon'dan birkaç kesit üzerinden yapıldığı için sınırlı bir hacim bilgisi vermektedir (Peran ve ark., 2010). Literatürde substantia nigra'nın alt bölümleri olan pars compacta ve pars reticularis'i ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar olmakla beraber, ultra-yüksek alan manyetik rezonans görüntülemenin sunduğu olanaklar ile bu iki alt bölgenin kesin sınırlarını manuel olarak tanımlamaya yetmemektedir (Eapen ve ark., 2011). Substantia nigra hacim sonuçlarımız hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark ortaya koymamaktadır. Parkinson hastalarında ultra-yüksek manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan daha önceki bazı çalışmalarda substantia nigra hacminde azalma bulunmuştur (Pyatigorskaya

ve ark., 2018), ancak bir çalışmada substantia nigra hacminde artış tespit edilmiştir (Kwon ve ark., 2012).

Çalışmamız geleneksel manyetik rezonans görüntülemeye göre daha hassas bir yöntemle yürütülmesi sebebi ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Ultra-yüksek manyetik rezonans görüntüleme ülkemizde henüz bulunmayan bir teknolojidir. Pahalı bir yöntem olmasına rağmen dünya üzerinde gittikçe artan sayıda araştırma merkezinde kullanıma girmektedir (Barisano ve ark., 2019).

Manuel segmentasyon; daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, araştırmacılar arası değişkenlik göstermesi ve zaman alıcı olması gibi dezavantajlara sahiptir (Menke ve ark., 2014; Wild ve Fox, 2009). Çalışmamızda manuel segmentasyon metodunu kullanma amacımız, yüksek kalitedeki görüntüleri kullanarak en hassas sonuçlara ulaşabilmektir.

Çalışmamızı diğer araştırmalardan ayıran diğer bir özellik ise putamen'i kendi içinde daha alt bölümlere ayırarak incelemesidir. Bu yöntem hacim farklılığını daha iyi lokalize etmemize olanak sağlamıştır. Putamen'in alt bölgelerinin hacimleri hakkında bilgi sahibi olabilmek için lineer olmayan kayıtlama kullanılarak, putamen'lerin belirgin bir anatomik işaretçiye sahip olmama engeli aşılmaya çalışılmıştır.

Mevcut çalışmamız için en büyük sınırlılık, popülasyonumuzun çok kısıtlı kalmasıdır. Bunun nedeni 7 T cihaz kullanımının getirdiği ek dışlama ölçütleri ve Parkinson hastaları gibi başlıca hareket sistemi bulgularının ön planda olduğu bir hasta grubundan iyi kalitede görüntüler elde etmenin zorluklarıdır.

Gelecek dönemlerde bu konuda yapılacak olan yeni araştırmalar; çalışmamızda tanımladığımız putamen alt bölgelerinin diğer beyin bölgeleri ile bağlantılarını araştırması ve bu bölgelerin fonksiyonel olarak ayrımının yapılmasını sağlayabilir. Bu sayede farklı alt bölge tanımlamalarının çıkması muhtemeldir. Nucleus subthalamicus üzerinde yapılan ve nucleus subthalamicus'un fonksiyonel alt bölgelerini ortaya koyan çalışmalar putamen için de mümkün görünmektedir.

Sonuç olarak bizim bulgularımız, Parkinson hastalarında hacim değişiklikleri açısından en hassas bölgelerden biri durumunda olan putamen'in, Parkinson hastalarında alt bölge düzeyinde hacim değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Bu sonucu elde etmek için subkortikal nükleusların hacimlerinin bütün olarak hesaplandığı yöntemler yeterli olmamaktadır.

Literatür ile birlikte ele alındığında, hacim çalışmalarında birbiri ile çelişkili sonuçlar ortaya konulmaktadır. Günümüzde geliştirilen daha hassas ölçüm teknikleri sayesinde yeni araştırmalar putamen gibi belli anatomik bölgelere yoğunlaşmamız ve beyinde görölen morfolojik değişikliklerin lokalizasyonunun daha kesin olarak tespiti konusunda yönlendirici olmaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anatomik bağlantıları açısından ele alındığında thalamus, substantia nigra ve putamen gibi yapıların çeşitli fonksiyonel alt bölgelerden meydana geldiği net olarak bilinmektedir (Tziortzi ve ark., 2014). Bu alt bölgelerin genellikle belirgin doğal sınır işaretlerinin olmayışı ve bölgelerin küçüklüğü gibi nedenler yüzünden bu bölgelerin anatomik olarak ayrımları zordur. Bu nedenle, yapıları bir bütün olarak değerlendiren hacim çalışmalarını kullanarak özel bölgelerdeki önemli değişiklikleri saptamak imkansız hale gelmektedir. Bununla birlikte, voksel tabanlı morfometri, kısmi hacim kestiriminde görüntü kalitesine oldukça bağımlı olarak, teorik olarak bir ölçüde bu sorunun üstesinden gelebilir. Diğer yandan, subkortikal yapıların şekil analizlerinin Parkinson hastalarını kontrol grubundan ayırmada standart hacim analizlerinden daha başarılı olduğu da literatürde bildirilmiştir (Nemmi ve ark., 2015).

Bizim çalışmamız için en büyük sınırlılığı oluşturan kısıtlı örneklem sayısının artırılması çalışmaların genelleştirilebilmesi için kritik öneme sahiptir. Ultra-yüksek manyetik rezonans görüntüleme tekniğinin her geçen gün daha da ulaşılabilir hale gelmesi araştırmacıların daha geniş gruplar üzerinde çalışmalarını kolaylaştıracaktır.

İlerde yapılacak çalışmalarda özellikle hasta gruplarının hastalık evreleri, hastalığın başlangıç tarafı, hastaların hangi ellerini kullandıkları gibi klinik özelliklerinin homojen olması bütün araştırmacıların isteyebilecekleri bir durum olmakla beraber, pratik olarak bu şartları sağlamanın zorluğu ortadadır. Bununla birlikte tanı ve izlem için yüksek sensitivite ve spesifitede bir yöntem gerektiği için her bir bireye ait analizler araştırmacılar için büyük önem taşır.

Hacim değişikliği saptanan alt bölgelerin hangi beyin bölgesi ile ilişkili olduğunun ortaya konulabilmesi için, farklı manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden de yararlanan, traktografi ve benzeri metodlar kullanılarak yapılacak araştırmalar çalışmamızı tamamlayıcı nitelikte olacaktır. Yürütülecek çalışmaların, bizim yaptığımız alt bölge sınırlamalarının dışında başka tanımlamalar yapması muhtemeldir.

Sağladığı yüksek kalitedeki görüntüler sayesinde ultra-yüksek manyetik rezonans görüntüleme, Parkinson hastalarının beyinlerinde meydana gelen gerek hacim gerek diğer değişiklikleri saptamada oldukça başarılıdır. Saptanan değişikliklerin

hastahların tanısında ve klinik gidişatı izlemede yararlı bir yöntem olarak şuan altın standart durumuna gelememiştir ancak araştırmacılara yeni fırsatlar sunduğu açıktır.



## KAYNAKLAR

- Barisano G, Sepehrband F, Ma S, Jann K, Cabeen R, Wang D J, Toga A W, Law M. Clinical 7 T MRI: Are we there yet? A review about magnetic resonance imaging at ultra-high field. *Br J Radiol* 2019; 92 (1094): 20180492.
- Barnaure I, Pollak P, Momjian S, Horvath J, Lovblad K, Boëx C, Remuinan J, Burkhard P, Vargas M. Evaluation of electrode position in deep brain stimulation by image fusion (MRI and CT). *Neuroradiology* 2015; 57 (9): 903-908.
- Camlidag I, Kocabicak E, Sahin B, Jahanshahi A, Incesu L, Aygun D, Yildiz O, Temel Y, Belet U. Volumetric analysis of the subthalamic and red nuclei based on magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience* 2014; 124 (4): 291-295.
- Ceydeli N. Radyolojik Görüntüleme Tekniği. 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi. 2000; 35-55.
- Cheng C H, Huang H M, Lin H L, Chiou S M. 1.5T versus 3T MRI for targeting subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *Br J Neurosurg* 2014; 28 (4): 467-470.
- Chou K H, Lin W C, Lee P L, Tsai N W, Huang Y C, Chen H L, Cheng K Y, Chen P C, Wang H C, Lin T K, Li S H, Lin W M, Lu C H, Lin C P. Structural covariance networks of striatum subdivision in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2015; 36 (4): 1567-1584.
- Colpan M E, Slavin K V. Subthalamic and red nucleus volumes in patients with Parkinson's disease: do they change with disease progression? *Parkinsonism Relat Disord* 2010a; 16 (6): 398-403.
- Colpan M E, Slavin K V. Subthalamic and red nucleus volumes in patients with Parkinson's disease: Do they change with disease progression? *Parkinsonism & related disorders* 2010b; 16 (6): 398-403.
- Di Biasio F, Vanacore N, Fasano A, Modugno N, Gandolfi B, Lena F, Grillea G, Pietracupa S, Caranci G, Ruggieri S. Neuropsychology, neuroimaging or motor phenotype in diagnosis of Parkinson's disease-dementia: which matters most? *J Neural Transm (Vienna)* 2012; 119 (5): 597-604.
- Duchin Y, Shamir R R, Patriat R, Kim J, Vitek J L, Sapiro G, Harel N. Patient-specific anatomical model for deep brain stimulation based on 7 Tesla MRI. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0201469.
- Eapen M, Zald D H, Gatenby J C, Ding Z, Gore J C. Using high-resolution MR imaging at 7T to evaluate the anatomy of the midbrain dopaminergic system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32 (4): 688-694.

- Eisenstein S A, Koller J M, Black K D, Campbell M C, Lugar H M, Ushe M, Tabbal S D, Karimi M, Hershey T, Perlmuter J S, Black K J. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2014; 76 (2): 279-295.
- Gao Y, Nie K, Huang B, Mei M, Guo M, Xie S, Huang Z, Wang L, Zhao J, Zhang Y, Wang L. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci Lett* 2017; 658 121-132.
- Garg A, Appel-Cresswell S, Popuri K, McKeown M J, Beg M F. Morphological alterations in the caudate, putamen, pallidum, and thalamus in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2015; 9 101.
- Geevarghese R, Lumsden D E, Hulse N, Samuel M, Ashkan K. Subcortical structure volumes and correlation to clinical variables in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2015; 25 (2): 275-280.
- Geng D Y, Li Y X, Zee C S. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2006; 58 (2): 256-262.
- Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37 (1): 1-14.
- Hamani C, Saint-Cyr J A, Fraser J, Kaplitt M, Lozano A M. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; 127 (1): 4-20.
- Haynes W I, Haber S N. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of Neuroscience* 2013; 33 (11): 4804-4814.
- Herrero M T, Barcia C, Navarro J M. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 2002; 18 (8): 386-404.
- Hoover J E, Strick P L. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993; 259 (5096): 819-821.
- Jia X, Liang P, Li Y, Shi L, Wang D, Li K. Longitudinal Study of Gray Matter Changes in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36 (12): 2219-2226.
- Kocabicak E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115 (11): 2318-2323.
- Konez O, Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Bilgiler, <http://www.konez.com/>, 2016, Erişim tarihi: 05.05.2019



- Kosta P, Argyropoulou M I, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (1): 26-32.
- Krabbe K, Karlsborg M, Hansen A, Werdelin L, Mehlsen J, Larsson H B, Paulson O B. Increased intracranial volume in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2005; 239 (1): 45-52.
- Kwon D H, Kim J M, Oh S H, Jeong H J, Park S Y, Oh E S, Chi J G, Kim Y B, Jeon B S, Cho Z H. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 71 (2): 267-277.
- Lanciego J L, Luquin N, Obeso J A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (12): a009621.
- Lang A E, Obeso J A. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3 (5): 309-316.
- Lee H M, Kwon K-Y, Kim M-J, Jang J-W, Suh S-i, Koh S-B, Kim J H. Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (6): 622-626.
- Lee S H, Kim S S, Tae W S, Lee S Y, Choi J W, Koh S B, Kwon D Y. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32 (4): 682-687.
- Lehericy S, Bardinet E, Poupon C, Vidailhet M, Francois C. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29 (13): 1574-1581.
- Lewis M M, Du G, Lee E Y, Nasrallah Z, Sterling N W, Zhang L, Wagner D, Kong L, Troster A I, Styner M, Eslinger P J, Mailman R B, Huang X. The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions. *J Neurol* 2016; 263 (1): 68-75.
- Massey L A, Miranda M A, Zrinzo L, Al-Helli O, Parkes H G, Thornton J S, So P W, White M J, Mancini L, Strand C, Holton J L, Hariz M I, Lees A J, Revesz T, Yousry T A. High resolution MR anatomy of the subthalamic nucleus: imaging at 9.4 T with histological validation. *Neuroimage* 2012; 59 (3): 2035-2044.
- Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Stereotactic anatomy of the human subthalamic nucleus: providing coordinates for accurate electrode placement. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2014; 75 (4): 289-298.
- Melzer T R, Watts R, MacAskill M R, Pitcher T L, Livingston L, Keenan R J, Dalrymple-Alford J C, Anderson T J. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (2): 188-194.

- Mettler F A. Radyolojinin Esasları. 1, Elsevier Saunders. 2008; 9-11.
- Milardi D, Gaeta M, Marino S, Arrigo A, Vaccarino G, Mormina E, Rizzo G, Milazzo C, Finocchio G, Baglieri A, Anastasi G, Quartarone A. Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: A possible cortico-pallidal pathway? *Mov Disord* 2015; 30 (3): 342-349.
- Nambu A. Somatotopic organization of the primate basal ganglia. *Frontiers in neuroanatomy* 2011; 5 26.
- Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Peran P. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (1): 424-433.
- Obeso J A, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temino B, Mena-Segovia J, Rodriguez M, Olanow C W. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; 64 Suppl 2 S30-46.
- Patriat R, Cooper S E, Duchin Y, Niederer J, Lenglet C, Aman J, Park M C, Vitek J L, Harel N. Individualized tractography-based parcellation of the globus pallidus pars interna using 7T MRI in movement disorder patients prior to DBS surgery. *Neuroimage* 2018; 178 198-209.
- Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, Celsis P, Rascol O, Demonet J F, Stefani A, Pierantozzi M, Pontieri F E, Caltagirone C, Spalletta G, Sabatini U. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 2010; 133 (11): 3423-3433.
- Plantinga B R, Temel Y, Duchin Y, Uludag K, Patriat R, Roebroek A, Kuijf M, Jahanshahi A, Ter Haar Romenij B, Vitek J, Harel N. Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. *Neuroimage* 2018; 168 403-411.
- Plantinga B R, Temel Y, Roebroek A, Uludağ K, Ivanov D, Kuijf M L, ter Haar Romenij B M. Ultra-high field magnetic resonance imaging of the basal ganglia and related structures. *Front Hum Neurosci* 2014; 8 306-321.
- Pyatigorskaya N, Magnin B, Mongin M, Yahia-Cherif L, Valabregue R, Arnaldi D, Ewencyk C, Poupon C, Vidailhet M, Lehericy S. Comparative Study of MRI Biomarkers in the Substantia Nigra to Discriminate Idiopathic Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39 (8): 1460-1467.
- Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22 (2): 321-326.

- Rodriguez-Oroz M C, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso J A. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8 (12): 1128-1139.
- Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Kliper E, Giladi N, Hausdorff J M. Subcortical Volumes Differ in Parkinson's Disease Motor Subtypes: New Insights into the Pathophysiology of Disparate Symptoms. *Front Hum Neurosci* 2016; 10 356.
- Scherfler C, Gobel G, Muller C, Nocker M, Wenning G K, Schocke M, Poewe W, Seppi K. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology* 2016; 86 (13): 1242-1249.
- Schwab N A, Tanner J J, Nguyen P T, Schmalfluss I M, Bowers D, Okun M, Price C C. Proof of principle: Transformation approach alters caudate nucleus volume and structure-function associations. *Brain Imaging Behav* 2015; 9 (4): 744-753.
- Snell R S. *Clinical Neuroanatomy*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; 317-330.
- Standring S, Borley N R. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40, Churchill Livingstone/Elsevier. 2008; 333-345, 380-400.
- Sterling N W, Du G, Lewis M M, Dimaio C, Kong L, Eslinger P J, Styner M, Huang X. Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34 (11): 2510-2516.
- Suetens P. *Fundamentals of Medical Imaging*. Cambridge University Press. 2009; 80-107.
- Taner D, Cumhuri M, Atasever A, Sargon M F, Durgun B, Sürücü H S, Sancak B, İlgi S, Akşit D, Kural E. *Fonksiyonel Nöroanatomî*. ODTÜ Geliştirme Vakfı. 2015; 170-178.
- Tanner J J, Levy S A, Schwab N A, Hizel L P, Nguyen P T, Okun M S, Price C C. Marked brain asymmetry with intact cognitive functioning in idiopathic Parkinson's disease: a longitudinal analysis. *Clin Neuropsychol* 2017a; 31 (3): 654-675.
- Tanner J J, McFarland N R, Price C C. Striatal and Hippocampal Atrophy in Idiopathic Parkinson's Disease Patients without Dementia: A Morphometric Analysis. *Front Neurol* 2017b; 8 139.
- Telford R, Vattoth S. MR anatomy of deep brain nuclei with special reference to specific diseases and deep brain stimulation localization. *Neuroradiol J* 2014a; 27 (1): 29-43.
- Telford R, Vattoth S. MR anatomy of deep brain nuclei with special reference to specific diseases and deep brain stimulation localization. *The neuroradiology journal* 2014b; 27 (1): 29-43.

- Temel Y, Jahanshahi A. Neuroscience. Treating brain disorders with neuromodulation. *Science* 2015; 347 (6229): 1418-1419.
- Tziortzi A C, Haber S N, Searle G E, Tsoumpas C, Long C J, Shotbolt P, Douaud G, Jbabdi S, Behrens T E, Rabiner E A, Jenkinson M, Gunn R N. Connectivity-based functional analysis of dopamine release in the striatum using diffusion-weighted MRI and positron emission tomography. *Cereb Cortex* 2014; 24 (5): 1165-1177.
- Velasco F. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: present challenges and future trends. *World Neurosurg* 2014; 82 (6): 1033-1034.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong M. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of neurophysiology* 1994; 72 (2): 494-506.
- Yoshida S-i, Nambu A, Jinnai K. The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkeys. *Brain research* 1993; 611 (1): 170-174.

## EKLER

### Ek 1: Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Yerel Tıbbi Etik Komitesinden Alınan Etik Kurul Çalışma Onayı.

academisch ziekenhuis  
Maastricht

P. Debyelaan 25  
postbus 5800  
6202 AZ Maastricht

telefoon 043-387 65 43  
telefax 043-387 78 78



Ir. B.R. Plantinga  
Department of Neuroscience  
UNS 50, F1.164  
Maastricht University

afdeling uw kenmerk METC azM/UM  
ons kenmerk METC 13-2-005.13/ivb  
doorkiesnummer 043-387 6009  
datum 02 september 2013  
secretariaat.metc@mumc.nl  
[www.azm.nl/info/azMorganisatie/ME](http://www.azm.nl/info/azMorganisatie/ME)

**Betreft:** Positief besluit NL42613.068.13 / METC 13-2-005  
**Titel:** Ultra-high field imaging of the cortico-striato-subthalamic functional and structural connectivity to improve deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease patients  
**Verrichter:** academisch ziekenhuis Maastricht  
**Hoofdonderzoeker:** Prof. dr. Y. Temel  
**Indiener:** Ir. B.R. Plantinga

Geachte mevrouw Plantinga,

Hierbij zend ik u het positief besluit van de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) azM/UM inzake bovengenoemd onderzoek.

De METC azM/UM verleent haar goedkeuring aan genoemd onderzoek. Voor de overwegingen bij het besluit verwijs ik u naar het bijgevoegde oordeel.

De METC azM/UM wijst u erop dat tevens toestemming van de Raad van Bestuur van het Maastricht UMC+ nodig is voordat tot uitvoering van het onderzoek kan worden overgegaan.

U dient voor **02-09-2014** (1 jaar na dagtekening van het besluit) een voortgangsrapportage over de uitvoering van het onderzoek aan de commissie aan te leveren.

Ik hoop u hiermee naar behoren te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet, namens de METC azM/UM,

  
mevr. mr. R.C.W. van Gils, ambtelijk secretaris

Kopieën: CCMO (*digitaal*)

Clinical Trial Center Maastricht (*digitaal*)

Prof. dr. Y. Temel, Neurochirurgie, azM

Bijlage: Positief besluit NL42613.068.13 / METC 13-2-005

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emrah Altunsoy

Doğum Yeri: Tokat/Merkez

Doğum Tarihi: 20.07.1986

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lisans, 2005-2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, 2012-

E-posta: altunsoyemrah@gmail.com