T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

DERİN BEYİN STİMÜLAYONU PLANLANAN İLERİ EVRE PARKİNSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİONLARIN BİLGİSAYAR DESTEKLİ HACİMSEL ANALİZİ VE BULGULARIN SAĞLIKLI BİREYLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Muhammed Furkan BARUTCİGİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet YALÇIN

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Dr. Muhammed Furkan BARUTCİGİL

Ana Bilim Dalı : Radyoloji

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Ahmet YALÇIN / 19.01.2023

Sınav tarihi: 26 / 09 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Derin Beyin Stimülayonu Planlanan İleri Evre Parkinson Hastalarında Bazal Ganglionların Bilgisayar Destekli Hacimsel Analizi ve Bulguların Sağlıklı Bireyler İle Karşılaştırılması

Belirlenme Tarihi : 19.01.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar () Prospektif (x) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Fatih ALPER	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ahmet YALÇIN	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Bazal Ganglionların Fonksiyonel Anatomisi ve Görüntülemesi 2
2.1.1. Substantia Nigra 2
2.1.1.1. SN'nin Fonksiyonel Anatomisi 2
2.1.1.2. SN'nin MR Görüntülemesi 2
2.1.2. Subtalamik Nükleus (STN) 4
2.1.2.1. STN'nin Fonksiyonel Anatomisi 4
2.1.2.2. STN'nin MR Görüntülemesi 5
2.1.3. Red Nükleus 7
2.1.3.1. RN'nin Fonksiyonel Anatomisi ve MR Görüntülemesi 7
2.2. Parkinson Hastalığı 8
2.2.1. Giriş 8
2.2.2. Prevelans ve İnsidans 9
2.2.3. Patolofizyolojisi ve Patogenezi 9
2.2.4. Klinik Bulgular 11
2.2.5. PH'de MRG' nin Rolü 12
2.2.6. Tedavisi 12
3. GEREÇ ve YÖNTEM **14**
3.1. Olgular 14
3.2. MR Tekniği 15
3.3. Görüntülerin Analizi 16
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi 19
4. BULGULAR **20**

5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 33
KAYNAKÇA 34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Her iki grupta intrakraniyal volüm değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik 20
Şekil 2. Her iki grupta sağ red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik 21
Şekil 3. Her iki grupta sol red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik 21
Şekil 4. Her iki grupta total red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik 22
Şekil 5. Sağ SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik 22
Şekil 6. Sol SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik 23
Şekil 7. Total SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik 23
Şekil 8. Sağ STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik 24
Şekil 9. Sol STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik 24
Şekil 10. Total STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik 25
Şekil 11. RN (A), SN (B) ve STN (C) asimetri indekslerinin ortalama değerlerini ve dağılımlarını gösteren grafik 26

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. T2* sekansında alınmış bir görüntü üzerinden midbrain seviyesinde fokal yakınlaştırma ile bakılınca yoğun demir içeriği nedeniyle SNr ve RN de hipointensite izlenmiş olup arallarındaki hiperintens alan ise SNc olarak değerlendirilmiştir. (Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. Neurology 2008;70(16 Pt 2):1411–7) 3

Resim 2. Göstergeler "Sukeroku işareti" ve "dent internal kapsül işareti" lerini açıklamak için kullanılmıştır. a, d ve e STIR görüntüleri . a,b,c koronal plan üzerinde "Sukeroku işareti" anlatımı kolaylaştırmak için kullanılmıştır. İnternal akustik kanal düzeyinde AC-PC hattına paralel olduğunda alınan koronal kesitte STN (a'daki oklar) ve SN (a'daki ok başları) aynı anda gözükmektedir. Bu planda STN, SN 'nın kraniali ve lateralinde uzanır ,bu görünüm tıpkı Sukerokun göz makyajına (c) benzemektedir. 6

Resim 3. volBrain programından elde edilen sağ ve sol SN, STN ve RN ile birlikte total beyin volümüne ait volümetrik değerler (üstte) ve bu değerlerin beklenen değerler açısından nerede konumlandığına dair grafikler (altta) görülmektedir. 17

Resim 4. Yukarıda tariflenen verilerin elde edildiği intrakraniyal ve SN,RN ve STN ye ait volüm segmentasyonu görülmektedir. 18

KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Anterior komissür
GABA	Gaba-aminobütirik asit
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus dış katmanı
GPi	Globus pallidus iç katmanı
HY	Hoehn ve Yahr evreleme ölçeği
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mRN	Magnosellüler RN
MTG	Manyetizasyon transfer görüntüleme
PC	Posterior komissür
PH	Parkinson hastalığı
pRN	Parvosellüler RN
RN	Red nükleus
SN	Substansiya nigra
SNc	Substansiya nigra pars kompaktası
SNr	Substansiya nigra pars retikülarisi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STN	Subtalamik nükleus
T2A FSE	T2 ağırlıklı fast spin eko

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, tezimi birlikte yapmaktan mutluluk duyduğum tez yöneticim Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a gerek çalışmama gerekse eğitimime yaptığı katkılarından dolayı,

Asistanlık sürecim boyunca desteğini esirgemeyen ve iyi bir radyolog olmamız için çabalarından dolayı bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Fatih ALPER'e,

Bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, mesleğimi bana öğreten ve sevdiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Suat EREN'e, Prof. Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN'a, Prof. Dr. Adem KARAMAN'a, Doç. Dr. Recep SADE'ye, Doç. Dr. Gökhan POLAT'a, Doç.Dr. Rüstem Berhan PİRİMOĞLU'na, Doç. Dr. Fadime GÜVEN'e, Doç. Dr. Bahar YILMAZ ÇANKAYA'ya, Doç. Dr. Elif GÖZGEÇ'e, Dr. Öğr. Üyesi Fahri AYDIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YEŞİLYURT'a

Asistanlığımızı son derece kolay hale getiren bölüm sekreterimiz Nermin Kuzulugil'e,

Gösterdiği anlayış, sabır ve fedakarlıklarla her zaman yanımda olan sevgili eşim Betül'e,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini hiç esirgemeyen anneme ve babama,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve desteğini her zaman hissettiğim kardeşim Yasin'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Muhammed Furkan BARUTCİGİL

ÖZET

Derin Beyin Stimülayonu Planlanan İleri Evre Parkinson Hastalarında Bazal Ganglionların Bilgisayar Destekli Hacimsel Analizi Ve Bulguların Sağlıklı Bireyler İle Karşılaştırılması

Amaç: İleri evre, DBS tedavisi için aday Parkinson hastalarında meydana gelen dopaminerjik nöron kaybının subtansiya nigra, subtalamik nükleus ve red nükleus hacimleri üzerinde oluşturduğu kompansatuar değişiklikleri patofizyolojik açıdan açıklamayı amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Hareket hastalıkları konusunda uzman bir nörolog tarafından seçilmiş, erişkin yaşta tanı almış, ileri evre olarak sınıflandırılmış ve DBS tedavisi planlanmış 25 Parkinson hastalığına sahip katılımcı ile yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş, herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan başka nedenlerle beyin MR görüntülemesi yapılmış 25 sağlıklı katılımcıdan MR T2 SPACE görüntüleri alındı. İnternet üzerinden erişim sağlanan volBrain programı aracılığıyla substansiya nigranın, subtalamik çekirdeğin ve red nükleusun sağ, sol ve toplam hacimleri elde edildi. Söz konusu sayısal veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analizler sonucunda sağ, sol ve toplam substansiya nigra hacimlerinin, sol ve toplam subtalamik nükleus hacimlerinin ve sol red nükleus hacminin her iki grup arasında anlamlı bir farka sahip olmadığı görüldü. Bununla birlikte sağ subtalamik nükleus hacmi ve sağ ile toplam red nükleus hacimleri sağlıklı gruba kıyasla Parkinson hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (sırasıyla p=0.04, 0.03, 0.03)

Sonuç: İleri evre Parkinson hastalarında sağlıklı gruba kıyasla tespit ettiğimiz subtalamik nükleus ve red nükleus volümlerindeki anlamlı değişiklikler hastalığın patofizyolojisini yansıtmaktadır. DBS tedavisine uygun hasta popülasyonunu belirlemede volümetrik değerlendirmenin önemli bir yerinin olabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: 3T MR, volBrain, Parkinson hastalığı, SN, STN, RN volümleri

ABSTRACT

Computer-Assisted Volumetric Analysis of Basal Ganglia in Advanced Parkinson's Patients Planned For Deep Brain Stimulation and Comparison of Findings With Healthy Individuals

Objective: We aimed to explain the compensatory changes in subtansia nigra, subthalamic nucleus and red nucleus volumes caused by the loss of dopaminergic neurons in advanced Parkinson's disease patients who are candidates for DBS therapy from a pathophysiological perspective.

Materials and Methods: MR T2 SPACE images were obtained from 25 participants with Parkinson's disease who were selected by a neurologist specialised in movement disorders, diagnosed in adulthood, classified as advanced, and scheduled for DBS treatment, and 25 age- and sex-matched healthy participants without any neurological disease who underwent brain MR imaging for other reasons. Right, left and total volumes of the substancia nigra, subthalamic nucleus and red nucleus were obtained using the volBrain programme accessed via the internet. These numerical data were statistically compared.

Results: Statistical analyses showed that right, left and total substancia nigra volumes, left and total subthalamic nucleus volumes and left red nucleus volume were not significantly different between the two groups. However, right subthalamic nucleus volume and right and total red nucleus volumes were found to be significantly higher in the Parkinson's patient group compared to the healthy group ($p=0.04$, 0.03, 0.03, respectively).

Conclusion: Significant changes in subthalamic nucleus and red nucleus volumes in advanced Parkinson's disease patients compared to the healthy group reflect the pathophysiology of the disease. We suggest that volumetric evaluation may have an important role in determining the appropriate patient population for DBS treatment.

Keywords: 3T MR, volBrain, Parkinson's disease, SN, STN, RN volumes

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), dinlenme sırasında gelişen tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile kendini gösteren bir sendrom olan parkinsonizmin önde gelen nedenidir. PH, yetişkinlik döneminin en yaygın nörodejeneratif hastalıklarından biri olup, dünya çapında nörolojik morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Tahmini prevalans, 100.000 kişi başına 94 vaka veya 40 yaş ve üstü genel nüfusta yaklaşık olarak %0.3'tür (1)(2).Yıllık yeni vaka insidansı, 100.000 kişi-yıl başına 8 ila 18.6 arasında değişmektedir (3).

Parkinson hastalığındaki temel patolojik değişiklik, bazal ganglionlardaki dopamin eksikliğidir. Bu, talamusa ve motor kortekse olan bağlantılarda büyük bozulmalara neden olur ve bradikinezi ve rijiditenin klasik Parkinson belirtilerine yol açar.

Parkinson hastalığının seyrinde ventrolateral kısmı, dorsal putamene projeksiyon yapan substansiya nigrada (SN) erken dönemde tercihen etkilenir. Bu durum, substansiya nigra pars kompaktasındaki (SNc) dopaminerjik nöronların giderek kaybına yol açar.

Subtalamik nükleus (STN), derin beyin stimülasyonu (DBS) için bir hedef olarak önemli bir yapıdır, Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde anahtar bir rol oynar. Bu açıdan lokalizasyonu ve morfolojik bilgisi beyin cerrahları tarafından çokça önemsenen bir konudur. MR görüntüleme sisteminin kullanılmaya başlaması ve çok farklı yöntemlerin ve sekansların geliştirilmesi DBS'ye rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir.

İnsan red nükleusu (RN) demir açısından zengindir ve demir depolama ve metabolizmasındaki değişikliklere bağlı oksidatif stres, Parkinson hastalığında nöronal hücre ölümü ve patolojik özellikler için potansiyel bir mekanizma olarak düşünülmektedir (4). RN ve bazal ganglionlar arasında, motor görevlerin başlatılması ve sonlandırılmasında, güçlü bir birlikteliğin olduğu yapılan son çalışmalarla ortaya konmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bazal Ganglionların Fonksiyonel Anatomisi ve Görüntülemesi

2.1.1. Substantia Nigra

2.1.1.1. SN'nin Fonksiyonel Anatomisi

Substantia nigra (SN), mezensefelonda krus serebrinin posteriorunda (dorsal), orta beyin tegmentumunun anteriorunda (ventral) ve red nükleusun inferiorunda yerleşimlidir. Mamillar nükleus düzeyinden ventral pontin çekirdeklere doğru seyir gösterir (5).

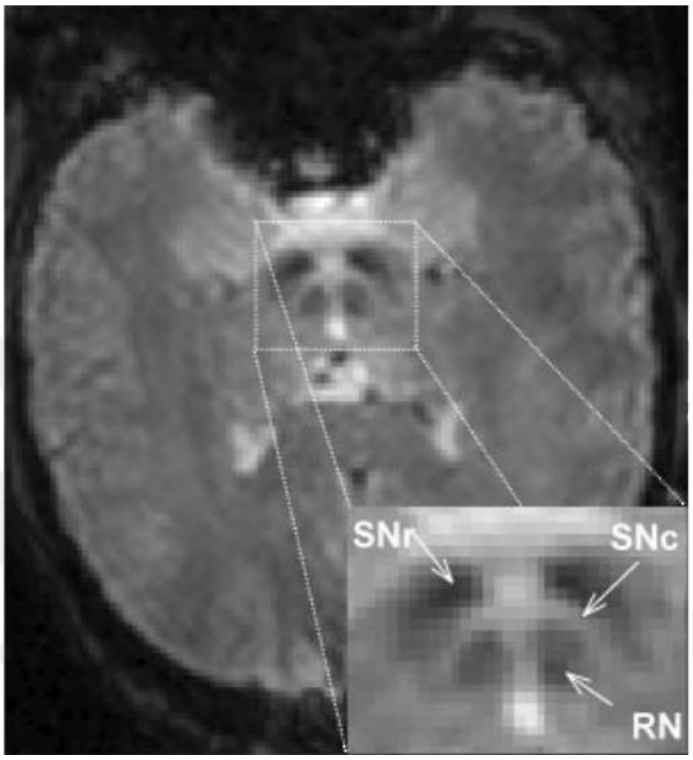
Substantia nigra, anatomik ve fonksiyonel olarak, pars kompakta (SNc) ve pars retikülaris (SNr) olmak üzere iki kısma ayrılır. SNc kaudal (radyolojik olarak inferior) ve dorsal (posterior), SNr rostral (superior) ve ventral (anterior) olmak üzere iki farklı komponentlere ayrılırlar. Substantia nigra'nın pars kompaktasında melanin pigmenti ihtiva eden dopaminerjik ve kolinerjik nöronlar; pars reticularisinde ise GABA-erjik ,melanin pigmenti ihtiva eden dopaminerjik nöronlar bulunur. Pars kompaktada bulunan nöronlar, nörotransmitter olarak dopamini kullanarak nigrostriatal yolağını oluşturur ve striatumdan GABA , substans P ve dinorfin kullanan karşılıklı bir yol vardır. SNr nin nöronları globus pallidum (GP) iç segmenti ile birlikte bazal ganglionun çıkış nöronlarından birini oluşturur ve bunlar nörotransmitter olarak GABA (gaba-amino bütirik asit)yı kullanıp talamusa uzanırlar (6).

Parkinson hastalığında (PH), özellikle pigmente nöronlarda gözle görülür bir kayıp meydana gelir. Bu kayıp, normal yaşlanmada olan nöron kaybından çok daha belirgindir.

2.1.1.2. SN'nin MR Görüntülemesi

Erken dönemli konvansiyonel beyin MR çalışmalarında SN'deki demir birikimi ile ortaya çıkan T2 ağırlıklı görüntülerdeki hipointensitenin üzerine olmuştur.

Bu etki özellikle SNr de görülürken; SNc, T2* ağırlıklı MR da hipointens SNr ile RN arasında yüksek sinyalli bir alanı temsil ettiği saptanmıştır. (Resim 1) Bu görünüm SNr ve RN' deki demir dağılımına uygundur ve hastalıklarda görülen anormalliklerin tanınması açısından yol gösterici bir rol oynar.



Resim 1. T2* sekansında alınmış bir görüntü üzerinden midbrain seviyesinde fokal yakınlaştırma ile bakılınca yoğun demir içeriği nedeniyle SNr ve RN de hipointensite izlenmiş olup arallarındaki hiperintens alan ise SNc olarak değerlendirilmiştir. (Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. Neurology 2008;70(16 Pt 2):1411–7)

SN'nin orta beyin yapısı üzerinde tespit edilmesini kolaylaştıran, etrafını çevreleyen beyaz cevher yer alır. T2 ağırlıklı görüntülerde demirin oluşturduğu manyetik duyarlılık artefaktları nedeniyle bu yapıların kullanımı zorlaşır. Ancak DAG (diffüzyon ağırlıklı görüntüler) T2 ağırlıklı görüntülere kıyasla, sinir liflerinin anizotropisini göstererek, SN'nın daha iyi değerlendirilmesini sağlar. DAG'larda SN etrafı hiperintens beyaz cevher ile sarılı hilal şeklinde hipointens yapı şeklinde görülür (7).

Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), miyelin gibi makromoleküllerde bağlı protonlar ile su gibi hareketli moleküller arasındaki enerji transferinin değerlendirilmesine dayanır. MTG'deki değişiklikler miyelin ve akson yoğunluğunun olduğu beyaz cevher lokalizasyonlarında pozitif korelasyon gösterir ve böylelikle MTG, gri ve beyaz madde arasında iyi bir kontrast sağlar. SN, manyetizasyon transferi doymuş görüntülerde serebral pedunküller ve RN ile karşılaştırıldığında göreceli olarak artmış bir sinyal bölgesi olarak net bir şekilde görülebilir (8).

2.1.2. Subtalamik Nükleus (STN)

2.1.2.1. STN'nin Fonksiyonel Anatomisi

STN, badem şeklinde bir yapıdadır; iç kapsül anterolateral sınırında, Forel alanları ve hipotalamus medial sınırında, SN ventral (inferior ve lateral), ve zona incerta ve dorsal lentiküler fasikül (superior ve medial) arasında yerleşmektedir (9)(10). Boyutları insanlarda yaklaşık olarak 3x5x12 mm'dir (10).

Pallidumdan gelen projeksiyonlar , iç kapsül boyunca geçtikten sonra STN'yi kuşatır ve talamusa giderken RN ve beyin sapı lifleri ile birleşerek talamik fasikülü oluşturur(9)(10). STN'ye afferent bağlantılar korteksten (glutamat), GP'nin dış segmentinden (GABA), talamustan (glutamat), SNc'den (dopamin) ve laterodorsal tegmental çekirdekten (asetilkolin, glutamat), dorsal raphe çekirdeklerinden (serotonin) ve diğer çekirdeklerden gelir. Ana efferent projeksiyonlar (glutamat), GP'nin iç ve dış segmentlerine, SNc ve SNr'ye, striatuma ve beyin sapı çekirdeklerine ve anterior (ventral) tegmental alana gider. Projeksiyonlar topografik düzeni korur ve birden fazla bazal gangliyon çıkış yapısına tek bir karmaşık nöron ile projeksiyon yapar(11)(12).

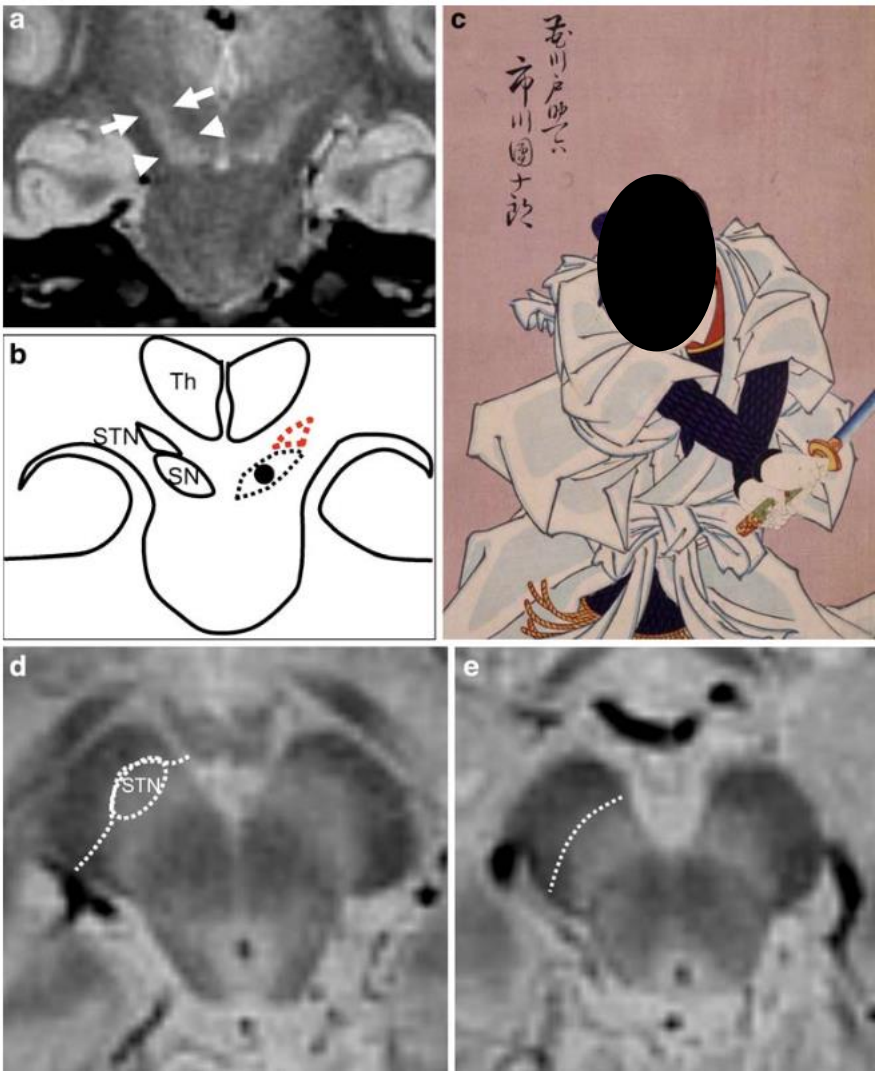
Parkinson hastalığında STN'de demir birikiminin arttığına dair dolaylı kanıtlar vardır(13). Ayrıca STN, derin beyin stimülasyonu (DBS) için bir hedef olarak önemli bir yapıdır, Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde anahtar bir rol oynar.

2.1.2.2. STN’nin MR Görüntülemesi

STN, T2-ağırlıklı görüntülerde RN'nin ön ve lateralinde, hafif oblik bir açıyla axial düzlemde T-2 ağırlıklı hipointensite bölgesi olarak görülür. Ancak, SN de hipointens sinyal verir ve STN ile SN arasındaki sınır axial T2-ağırlıklı görüntülerde net bir şekilde görülmez. Koronal düzlemde, anatomisi biraz daha net görünür çünkü SN, STN'nin altında ve medialindedir(14).

Doğru tanımlamanın zorlukları, elektrotların STN'ye hedeflenmesine rehberlik etmek için birkaç teknik geliştirilmesine yol açmıştır. Cerrahi hedef, Schaltenbrand ve Wahren atlas koordinatlarına dayanmaktadır. STN'nin küçük boyutu, oblik yönelimi, badem veya lens şekli ve anatominin önemli intra ve inter bireysel varyasyonları, cerrahi işlemler sırasında bu yapıyı hedeflemedeki zorluklara katkıda bulunur(15). Sonuç olarak, elektrot yerleşiminin doğrulanması için klinik değerlendirme, mikroelektrot kayıtları veya yerel alan potansiyelleri gibi teknikler kullanılarak doğrulama yapılır(15,16).

T2-ağırlıklı görüntüler, STN'nin en kolay görüntülenmesini sağlayan doğrudan görüntüleme yöntemidir. Ancak, görüntü çözünürlüğü ve manyetik duyarlılık artefaktlarından kaynaklanan distorsiyon sorunları, yalnızca bu görüntüleri kullanarak doğrudan hedefleme kullanımını sınırlamaktadır (17). Bu nedenle, bu yapıların tanımlanması, belirlenmiş işaretçilerin kullanılmasıyla sağlanabilir. Bu işaretçilerden en sık kullanılanı, "Sukeroku işareti"dir; koronal düzlemde, AC-PC (anterior komissür-posterior komissür) hattına dik bir kesitte ve iç kulak kanalının seviyesinde, STN, Sukeroku'nun makyajına benzer şekilde gözünün hemen yanında görünür. Başka bir işaretçi ise "dent internal kapsül işareti"; aksiyal düzlemde, STN, iç kapsül çizgisinde bir çukur olarak daha medialde görülebilir(18) (Resim 3).



Resim 2. Göstergeler "Sukeroku işareti" ve "dent internal kapsül işareti" lerini açıklamak için kullanılmıştır. a, d ve e STIR görüntüleri . a,b,c koronal plan üzerinde "Sukeroku işareti" anlatımı kolaylaştırmak için kullanılmıştır. İnternal akustik kanal düzeyinde AC-PC hattına paralel olduğunda alınan koronal kesitte STN (a'daki oklar) ve SN (a'daki ok başları) aynı anda gözükmektedir. Bu planda STN, SN 'nın kraniali ve lateralinde uzanır ,bu görünüm tıpkı Sukerokun göz makyajına (c) benzemektedir. d,e STN'nin aksiyal hat üzerindeki yerleşimi açıklamak için kullanılmıştır. Mammillar body seviyesinde AC-PC aksına paralel aksiyel planda, STN (d'deki oval alan) internal kapsül içinde çubuk gibi gözükür, böylelikle STN internal kapsül sınırındaki bir diş gibi gözükür.(d ve e'deki noktalı işaretler internal kapsülü göstermektedir.) ("Sukeroku sign" and "dent internal-capsule sign" - Identification guide for targeting the subthalamic nucleus for placement of deep brain stimulation electrodesTaoka T, Hirabayashi H, Kichikawa KNeuroradiology (2009) (51)1)

T2A FSE (fast-spin eko) görüntülerinde STN'yi anatomik olarak kısa sürede net bir şekilde tanımlamayı sağlamaktadır(19). STIR (short tau inversiyon recovery) görüntüleri SN'den ayırt etmeyi sağlar çünkü STIR kullanılarak SN ile STN arasında sinyal yoğunluğunda önemli bir fark bulunmaktadır(20).

2.1.3. Red Nükleus

2.1.3.1. RN'nin Fonksiyonel Anatomisi ve MR Görüntülemesi

Ventral orta beyinde SN düzeyinde yerleşim gösteren büyük neredeyse yuvarlak şekilli ve superior serebellar pedinkül tarafından sarılan subkortikal nükleus yapısıdır. Birçok hücre gövdesi ferrik pigment ile doludur. Histolojik açıdan iki alt gruba ayrılır; magnosellüler, kaudal alanda, büyük, seyrek nöronları içeren kısım (magnosellüler RN, mRN) ve rostral parvosellüler alanda, ana birleşen olarak küçük ve orta boyuttaki nöronları içeren kısım (parvosellüler RN, pRN) (21). Genellikle ana parçasının daha seyrek ama büyük hücreler tarafından oluşturulan mRN olduğu düşünülür(22). Bu yapılar motor kontrolün farklı kesimlerine kapsayıcı bir rol oynarlar ve muhtemelen farklı özellikte olan motor yapıyı ilgilendiren hastalıklarda da etkilenirler (23).

Son yıllarda DTG ve traktografideki ilerlemeler neticesinde, noninvaziv açıdan kesin anatomik detaylar ile farz edilen beyaz cevher yapısının indirekt olarak özellikle dentorubral ve rubroolivar traktuslar gibi yapıların değerlendirilmesine olanak sağladı (24). Bu da yeni yolakların farkına varmamızı sağladı. Hatta görüntülemedeki bu gelişim sayesinde yeni doğan beyninde mRN ve rubrospinal traktın (RST) önemli bir rol üstlendiğini, ilerleyen dönemde emeklemekten yürüme evresine geçildiğinde bu sistemin gerilediğinin farkedilmesini sağladı (25).

DBS uygulanan bazı vakalarda mediolateral aks üzerinde birkaç milimetrelik bir hata ile RN'nin hedeflendiği akabinde elektrofizyolojik örneklemlerde STN ile benzer aktiviteye neden olduğu görülmüştür. İkisinin de kontrlateral aktif ve pasif üst ekstemite ve çene hareketleri üzerinde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Primatlar üzerinde yapılan deneylerde pRN'nın motor aktivite üzerine etkisinin olmadığı önceki yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştı, böylelikle insan mRN'sının bu hareketler üzerinde etkisinin olabileceği düşünüldü (4). Sınırlı elektrofizyolojik kanıtlara rağmen, insan RN aktivitesi hakkındaki bilgimizin çoğu fMRI (fonsiyonel MR görüntüleme) gelmektedir (26). Başka bir yakın zamandaki görevle ilişkili fMRI çalışması, başarısız "dur" emirleri karşısında (yani, katılımcılara bir düğmeye basmamaları için bir işitsel

ipucu verilirken, yine de bastıkları durumlar) RN, STN ve SN de bilateral olarak daha yüksek aktivite bulmuştur. Böylece motor görevlerin başlatılması ve sonlandırılmasında RN ve bazal ganglion devreleri arasında güçlü bir iş birliğinin olduğu öne sürülmektedir (27). Dikkat çekici olan, neredeyse tüm bahsedilen görevle ilişkili çalışmaların parmak kullanımıyla ilgili olmasıdır: Bu da distal üst ekstremite hareketlerinin dahil olduğu durumlarda tercihli bir RN aktivasyonunun olduğunu hipotez etmeye olanak tanır, hayvan modellerindeki rolüyle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan araştırmalardaki son bulgular, RN'nin Parkinson hastalığında rol oynayabileceğini öne sürmektedir. İnsan RN'si demir açısından zengindir ve demir depolama ve metabolizmasındaki değişikliklere bağlı oksidatif stres, Parkinson hastalığında nöronal hücre ölümü ve patolojik özellikler için potansiyel bir mekanizma olarak düşünülmektedir(28). Ancak bu hipotez şu ana dek nöropatolojik analizle onaylanmamış ya da reddedilmemiştir ve RN'deki demir içeriğinin Parkinson hastalığı seyri sırasında artıp artmadığı veya azaldığı belirsizliğini korumaktadır(29). Son olarak, yakın dönemli bir çalışmada ileri Parkinson hastalığı olan hastalarda dentat çekirdekte ve RN'de artmış demir ile titreme semptomları arasında bir ilişki göstermiştir(30).

2.2. Parkinson Hastalığı

2.2.1. Giriş

Parkinson hastalığı (PH), dinlenme sırasında gelişen tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile kendini gösteren bir sendrom olan parkinsonizmin önde gelen nedenidir. PH, yetişkinlik döneminin en yaygın nörodejeneratif hastalıklarından biri olup, dünya çapında nörolojik morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Parkinson hastalığı erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Görüldüğü ortalama yaş 70,5 olmakla birlikte 60 yaşın üzerinde insidansı hızlı bir şekilde artar (31).

2.2.2. Prevelans ve İnsidans

Tahmini prevalans, 100.000 kişi başına 94 vaka veya 40 yaş ve üstü genel nüfusta yaklaşık olarak %0.3'tür (1,2). Yıllık yeni vaka insidansı, 100.000 kişi-yıl başına 8 ila 18.6 arasında değişmektedir (3). 2016 yılında, PH'nin küresel tahmini prevalansı 1990'da 2.5 milyondan 6.1 milyon kişiye yükselmiştir (2). Yaşa göre düzeltilmiş PH kaynaklı mortalitede benzer bir eğilim gözlenmiştir (32).

2.2.3. Patolofizyolojisi ve Patogenezi

Parkinson hastalığındaki temel patolojik değişiklik, bazal ganglionlardaki dopamin eksikliğidir. Bu, talamusa ve motor kortekse olan bağlantılarda büyük bozulmalara neden olur ve bradikinezi ve rijiditenin klasik Parkinson belirtilerine yol açar.

Bazal gangliyonlar, bazen ekstrapiramidal sistem olarak da adlandırılan, substansia nigra, striatum (kaudat ve putamen), globus pallidus (GP), subtalamik nükleus (STN) ve talamusu içerir.

Bazal gangliyondan prefrontal ek motor alana, amigdala ve hipokampusa kortikal girişte, nörotransmitter olarak salınan glutamat uyarıcı niteliktedir. Substantia nigra pars kompaktasındaki (SNc) nöronları, kaudat nükleusa büyük oranda dopaminerjik giriş sağlar ve kaudat nükleus çıkış nöronları üzerinde hem uyarıcı hem de inhibisyon edici etkilere sahiptir. Afferent ve efferent yollar arasındaki etkileşim, asetilkolin'i ana nörotransmitter olarak kullanan striatal internöronlar aracılığıyla sağlanır. Striyatal çıkış sistemi, inhibisyon nörotransmiteri gamma-aminobütirik asit (GABA) tarafından iletilir. STN ile iç (medial) globus pallidus (GPi) ve STN ile dış (lateral) globus pallidus (GPe) arasındaki bağlantı, glutamat aracılığıyla uyarıcıdır.

Beş farklı dopamin reseptörü (D1 ila D5) klonlanmış ve karakterize edilmiştir; bunlar, bazal gangliyonlar ve limbik sistem boyunca bulunur. D1 ve D2 reseptörleri, dorsal (motor) kaudat nükleusta yüksek oranda yoğunlaşmıştır ve PH'nin patofizyolojisi açısından oldukça önemli rolleri vardır, SNc'den köken alan ve kaudat

nükleusta ve putamende sonlanan dopaminerjik yol tarafından aktive edilirler (33). PH'de olduğu gibi nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliği, D1 ve D2 reseptörlerinin denervasyon hiperduyarlılığına neden olur (34).

Striatuma korteksten iki farklı çıkış yolu vardır. Direkt çıkış yolunda striatum üzerindeki dopaminerjik eksitatör D1 reseptörleri kullanılarak doğrudan GPi ve SNr ile bağlantı kurulur. İndirekt çıkış yolunda ise striatum üzerindeki dopaminerjik inhibitör D2 reseptörlerini kullanarak, striatumdan GPe' ye GABA aracılığıyla inhibitör etki oluşur ardından GPi ve SNr üzerinden glutamat aracılığıyla uyarıcı giriş sağlayan STN'ye projeksiyon yapmasıyla karakterize olur. GPi nöronları GABA-erjikdir ve talamusun ventrolateral çekirdeğinde sinaps yaparlar. Talamusun kortekse girişi uyarıcıdır. PH'de, yaklaşık 550.000 olan normal dopamin üreten nöronların sayısındaki azalma, kritik düşük seviye olan 100.000'e düşer ve bu da substantia nigra ve kaudat nükleusa ve putamene olan nigrostriatal yol boyunca dopamin tükenmesine yol açar. Bu da dolaylı yolun göreceli olarak aşırı aktif hale gelmesine, STN'nin fonksiyonel olarak inhibe olmasına yol açar.

GPi'dan artan çıkış, talamusa artan inhibisyon ve motor kortekse azalan uyarıcı giriş ile sonuçlanarak nihayetinde bradikinezi ve diğer parkinson belirtileri olarak ortaya çıkar.

Parkinson hastalığının seyrinde substantia nigrada (SN) erken dönemde etkilenir. Bu durum, SNc'deki dopaminerjik nöronların giderek kaybına ve özellikle putamende neredeyse tam bir dopamin tükenmesine yol açar (35).

Ayrıca PH'de patolojinin belirteci olan Lewy cisimcikleri etkilenen hücreler içerisinde birikir. Lewy cisimcikleri, yuvarlak, eosinofilik, nöron sitoplazmasındaki inklüzyonlardır (36). Lewy cisimcikleri, PH'ye özgü değildir çünkü bunlar sağlıklı diğer yaşlı yetişkinlerin beyinlerinin %10'unda ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da tespit edilmişlerdir (37).

2.2.4. Klinik Bulgular

Kardinal klinik bulguları ise üç ana motor disfonksiyonu yansıtan klinik bulgulardır, bunlar; tremor, bradikinezi ve rijidite. Tremor özellikle üst ekstremitede başparmak ile parmaklar arasında bir nesne yuvarlıyormuş izlenimi veren dinlenme sırasında ortaya çıkan bir semptomdur, esansiyel tremorun aksine istemli kas kasılması ve hareketi ile olmaz. Bradikinezi ise bir hareketin hem amplitüdünde hem de hızında azalma olarak tariflenir, özellikle PH de başlangıçta distal esktremiteler etkilenir, parmak hareketlerinde kısıtlama, oturulan bir yerden kalkamama, yürürken ayağın sürütülmesi bradikinezi başlangıcında ortaya çıkan semptomlara örnek verilebilir. Rijiditi bir eklem etrafındaki pasif harekete karşı artmış direnç olarak bilinmektedir, PH de özellikle yürürken el hareketlerinde azalma ve kambur duruş buna örnek olarak gösterilebilir, muayene esnasında dişli çark bulgusu ile uyumlu belli bir direncin ardından hareketin yapılması görülebilir ancak her hastada bu bulgu olmayabilir. Postural instabilite, düşmeyi önleme yeteneğinin azalması anlamına gelir ve merkezi olarak yönetilen postural reflekslerin bozulmasından kaynaklanır.

PH'li hastaların bakımını planlamak, belirtiler ve engellilik düzeyinin düzenli olarak izlenmesini gerektirir ve hastalık ilerlemesini değerlendirmek için birkaç klinik derecelendirme ölçeği kullanılabilir. Örneğin, Hoehn ve Yahr (HY) evreleme ölçeği, PH'deki belirtilerin ilerlemesini değerlendirmek için basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (38). Orijinal HY ölçeği, tipik PH ilerlemesini beş aşamaya ayırır:

Evre 1 : Genellikle minimal veya hiç fonksiyonel engellilik olmadan sadece unilateral tutulum,

Evre 2 : Denge bozukluğu olmadan bilateral veya orta hattan tutulum,

Evre 3 : Bilateral hastalık ve hafif ila orta düzeyde engellilik, postural reflekslerde bozukluk; fiziksel olarak bağımsız

Evre 4 : Şiddetli engellilik; yine de yardımsız yürüme veya ayakta durma

Evre 5 : Yardım olmadan yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağlımlılık

2.2.5. PH'de MRG' nin Rolü

PH'nin değerlendirilmesinde nöro görüntüleme genellikle tanısal değildir, ancak beyin MRG'si belirli yapısal anormallikleri dışlamak için yapılabilir (örneğin, hidrosefali, tümör veya laküner infarkt). Beyin MRG'si ayrıca atipik parkinsonizm düşündüren klinik bulguları olan hastalarda da ayırıcı tanı açısından faydalı olabilir(39). Klasik bir PH belirtileri olan, başka nörolojik bulguları olmayan ve levodopa tedavisine iyi yanıt veren bir hastada beyin MR görüntülemesi gerekli değildir.

MR volümetri, manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), MR spektroskopi (MRS), diffüzyon ağırlıklı MRI, diffüzyon tensör MRG ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme (örneğin, 7 Tesla MRI) gibi daha gelişmiş MRG teknikleri, PH nörodejenerasyonunun nöro görüntüleme korelasyonlarını tespit etmek için konvansiyonel MRG'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık sağlayabilecek yöntemlerdir (39)(40)(41).

2.2.6. Tedavisi

PH'nin tedavisinde dopaminerjik tedaviler farmakolojik tedavilerin temelini oluşturmaktadır. En yaygın olarak kullanılanı karbidopa-levodopadır ve semptomatik tedaviler olarak kabul edilir. Hiçbiri hastalığı modifiye edici veya nörokoruyucu olarak belirlenmemiştir. Dopaminerjik tedavilere ek olarak, antikolinerjik ilaçlar erken dönem PH'li seçilmiş hastalarda tremor yönetiminde de kullanılır.

Derin beyin stimülasyonu (DBS), Parkinson hastalığının tedavisinde en sık uygulanan cerrahi işlemdir. İleri evre PH'ye bağlı motor fluktuasyonları ve diskineziyi hafifletmek için ana hedefler iki tanedir: subtalamus nükleusu (STN) veya iç globus pallidus (GPi) (42). Bunun yanında RN üzerine uygulanan DBS tedavisinin de olumlu etkileri vardır. DBS için uygulanan prosedür, tek taraflı veya çift taraflı elektrot yerleştirme için stereotaktik beyin cerrahisini içerir. İmplant edilen elektrotlar daha

sonra cilt altına tünellenmiş bir kablo aracılığıyla bağlanır ve klavikulanın altındaki göğüs duvarına yerleştirilmiş bir nabız jeneratörüne bağlanır (kalıcı bir pacemaker'a benzer). Açıldığında, pil ile çalışan nabız jeneratörü, cerrahi ekibin seçtiği belirli bir hedefe (GPi veya STN) yüksek frekansta elektriksel stimülasyon sağlar. DBS, beyin dokusuna hasar vermeden güvenli ve tamamen tersine çevrilebilir bir fizyolojik etki ürettiğinden, DBS, ileri evre PH'li hastaların tedavisi için uygulanan pallidotomi ve talamotomi gibi tedavilerin büyük ölçüde yerini almıştır. Bu tedavi sayesinde hastalığın patofizyolojisinde tariflenen D2 reseptör üzerinden giden indirekt yolun inhibitör yolları üzerine etki ederek bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olmaktadır (42).

Motor komplikasyonları olan PH'lilerde DBS ile en iyi tıbbi tedaviyi karşılaştıran randomize, kontrollü çalışmalar, seçilmiş PH'li hastalarda ve motor fluktuasyonları olan hastalarda bilateral DBS'nin motor fonksiyonu iyileştirdiğini göstermektedir (43).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmamıza hareket bozuklukları dalında uzmanlığı olan bir nörolog tarafından erişkin yaşta tanı almış, DBS tedavisi planlanan ve HY ölçeğine göre ileri evre olarak sınıflandırılan 35 Parkinson hastası ile Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan Manyetik Rezonans görüntüleme istemi yapılan dahil edilme kriterlerine uyum sağlayan 25 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gruplara hasta seçimi yapılırken dahil edilme ve edilmeme kriterleri için uygunluğuna bakıldı. Hasta grubu içerisinde dahil edilmeme kriterlerine uyan 10 hasta çeşitli PH ye eşlik eden ek santral sinir sistemi patolojileri nedeniyle (Biswanger hastalığı, SSS vasküliti, küçük damar hastalığı, yaş ile uyumsuz SSS atrofisi) çalışmadan çıkarıldı. (bkz.Hasta ve sağlıklı grupta dahil edilme ve edilmeme kriterleri)

a. Hasta grubu dahil edilme kriterleri

1. Derin beyin stimülasyonu planlama evresine ulaşan ileri evre Parkinson hastalığı tanısı almış olmak.
2. Yaş aralığı 18– 75 yıl olmak.
3. Derin beyin stimülasyonu nedeniyle endikasyon dahilinde hastanemizde beyin MR görüntülenmesi yapılmış olmak.
4. Beyin parankiminde, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen hareket bozukluğu hastalığı dışında herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmemiş olmak.

b. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri

1. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olmak.
2. Herhangi bir nedenle endikasyon dahilinde hastanemizde beyin MR görüntülenmesi yapılmış olmak.
3. Beyin parankiminde, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmemiş olmak.
4. Daha önceden herhangi bir hastalık tanısı almamış olmak.

c. Hasta grubu dahil edilmeme kriterleri

1. Pediatrik yaş aralığında olmak.
2. Klinik açıdan hafif veya erken evre Parkinson hastalığı olmak.
3. Görüntüleme yöntemleri ile Parkinson hastalığına ek santral sinir sistemi patolojisine sahip olmak.
4. Görüntü kalitesi açısından ve yapılacak ölçümler için uygun olmayan artefaktlı beyin MR görüntülerinin olması.
5. Elde olunan beyin MR görüntüleri arasında T2 ve/veya T2-SPACE sekanslarına ait görüntülerin olmaması.
6. Parkinsonian sendromlarının dışlanmış olması.

d. Kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri

1. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından uyumsuz hasta grubunun olması.
2. Görüntü kalitesi açısından ve yapılacak ölçümler için uygun olmayan artefaktlı beyin MR görüntülerinin olması.
3. Elde olunan beyin MR görüntüleri arasında T2 ve/veya T2-SPACE sekanslarına ait görüntülerin olmaması.

3.2. MR Tekniği

MR görüntüleri, 16 kanallı baş koili kullanılarak 3T MRG cihazında (Skyra, Siemens, Erlangen, Almanya) elde edildi. 2019 Ocak ile 2022 Mayıs tarihleri arasında çekilen MR görüntülerinden, volBrain-pBrain 1.0 programı için gerekli olan T2 SPACE sekansına sahip hareket ve diğer artefaktların olmadığı görüntüler seçildi. Görüntüler retrospektif yöntemle incelendi. Hasta ve sağlıklı gruplarından elde edilen görüntüler, görüntü saklama ve iletişim sisteminden (PACS) alındı ve analizleri volBrain-pBrain 1.0 programı (http://volbrain.upv.es) kullanılarak yapıldı. T2 SPACE görüntü parametreleri; FOV: 250 mm, kesit kalınlığı: 1 mm, Repetition time(RP): 3200 ms, Echo time: 411 ms, rekonstrüksiyon matriksi: 220x256.

3.3. Görüntülerin Analizi

Hasta ve sağlıklı gruplar oluşturulduktan sonra iş istasyonundan (SyngoVia konsolu, versiyon VB40, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Almanya) T2 SPACE sekansına ait görüntüler masaüstüne aktarıldı, USB flash bellek ile her bir hastaya ait olan görüntüler iş istasyonundan alındı. Elde olunan görüntüler volBrain programının Niftii üzerinden çalışması sebebiyle DICOM formatından mricron programı kullanılarak Niftii formatına çevrildi. İnternet üzerinden http://volbrain.upv.es sitesine erişim sağlanarak ücretsiz olarak üyelik sağlandı. volBrain internet sitesinde User area başlığına tıklanarak pBrain 1.0 seçildi. Niftii formatına dönüştürülmüş olgulara ait görüntü dosyaları sisteme yüklendi. volBrain pBrain formatı yüklenen 1 mm lik kesitlere sahip T2 SPACE görüntülerini üç farklı planda (koronal, sagittal ve aksiyel) yeniden düzenleyip her iki serebral hemisferde SN, RN ve STN çekirdeklerini otomatizasyon ile segmente edip volüm çıktısını elde etmektedir. Elde edilen volümetrik değerler tablo ile birlikte volBrain programının derin öğrenme ile daha öncedeki çalışmalardan topladığı aynı yaş ve cinsiyet grubuna ait verilere dayandırarak beklenilen değerler başlığı altında grafik üzerinden detaylı bir şekilde yazılır. (Resim 3) Ayrıca otomatize segmentasyonun anlaşılması adına alınan hacimsel veriler üç ayrı planda şematize edilerek volümetrik değerler ile birlikte sunulur. (Resim 4) Söz konusu veriler volBrain programı üzerinden ortalama aynı gün içerisinde kayıtlı e-mail adresine pdf formatı olarak ulaştırıldı.

volBrain.upv.es

pBrain Volumetry Report

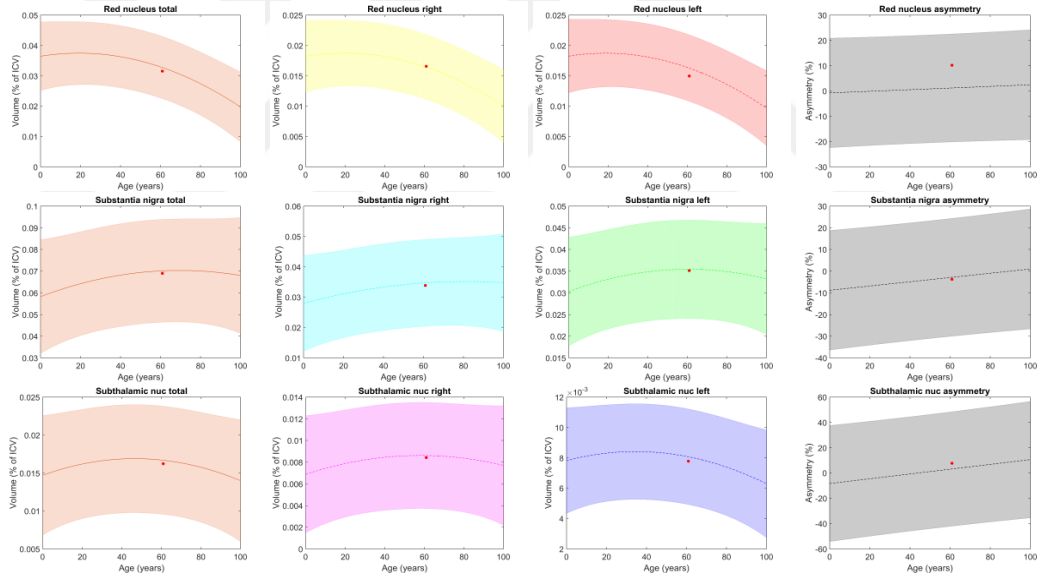
Patient ID	Sex	Age	Report Date
job366599	Male	61	22-Jan-2022

Image Information

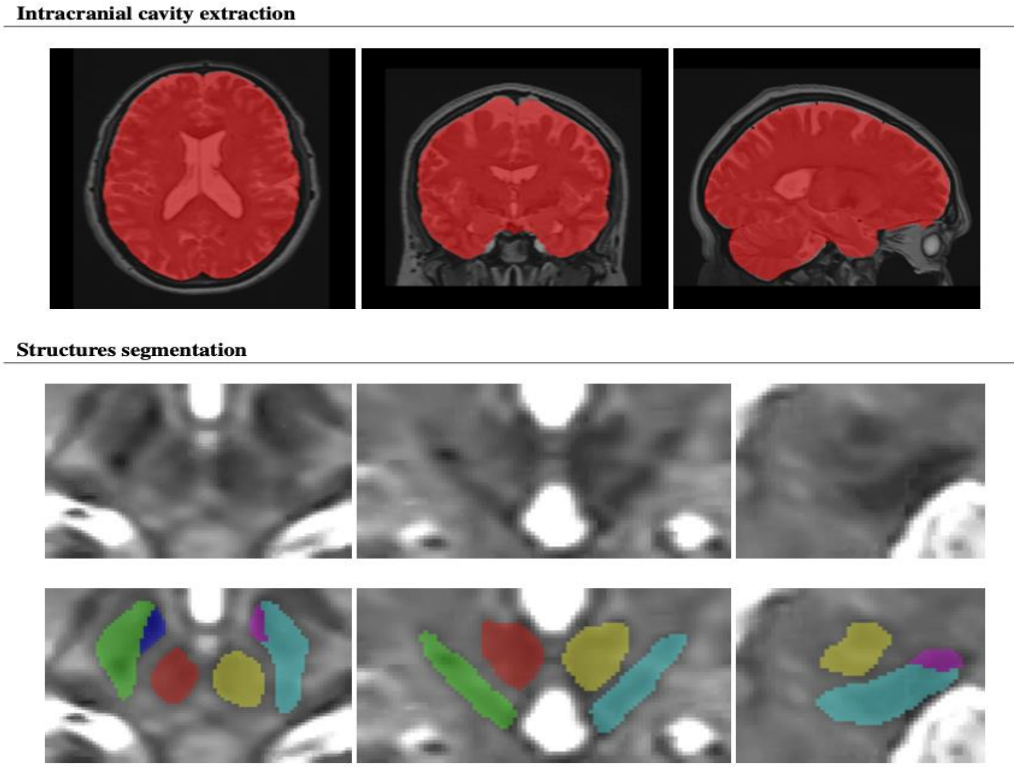
Orientation[1]	neurological
Scale factor	0.86
Total intracranial volume (cm^3)	1521.48

Volumes[2]	**Total** (cm^3/%)	**Right** (cm^3/%)	**Left** (cm^3/%)	**Asym.(%)**[3]
Red nucleus	0.48 (0.0316)	0.25 (0.0166)	0.23 (0.0150)	10.3056
	[0.0227 - 0.0432]	[0.0112 - 0.0219]	[0.0109 - 0.0219]	[-20.1268 - 22.5021]
Substantia nigra	1.05 (0.0690)	0.52 (0.0339)	0.54 (0.0352)	-3.7173
	[0.0464 - 0.0938]	[0.0204 - 0.0490]	[0.0241 - 0.0468]	[-30.0437 - 24.2337]
Subthalamic nuc	0.25 (0.0162)	0.13 (0.0084)	0.12 (0.0078)	7.9027
	[0.0096 - 0.0238]	[0.0037 - 0.0135]	[0.0050 - 0.0112]	[-42.1064 - 48.2151]

Expected volumes



Resim 4. volBrain programından elde edilen sağ ve sol SN, STN ve RN ile birlikte total beyin volümüne ait volümetrik değerler (üstte) ve bu değerlerin beklenen değerler açısından nerede konumlandığına dair grafikler (altta) görülmektedir.



[1] Result images located in the MNI space (neurological orientation).
[2] All the volumes are presented in absolute value (measured in cm^3) and in relative value (measured in relation to the ICV).
[3] The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

Resim 5. Yukarıda tariflenen verilerin elde edildiği intrakraniyal ve SN,RN ve STN ye ait volüm segmentasyonu görülmektedir.

SN, STN ve RN çekirdeklerinin sağ ile sol arasındaki volüm farkları asimetri indeksi ile ifade edilmiştir. Asimetri indeksi ise ortalamalarına bölünen sağ ve sol hacim değerlerinin arasındaki farkların mutlak değerleri alınarak yüzde şeklinde hesaplanmıştır.

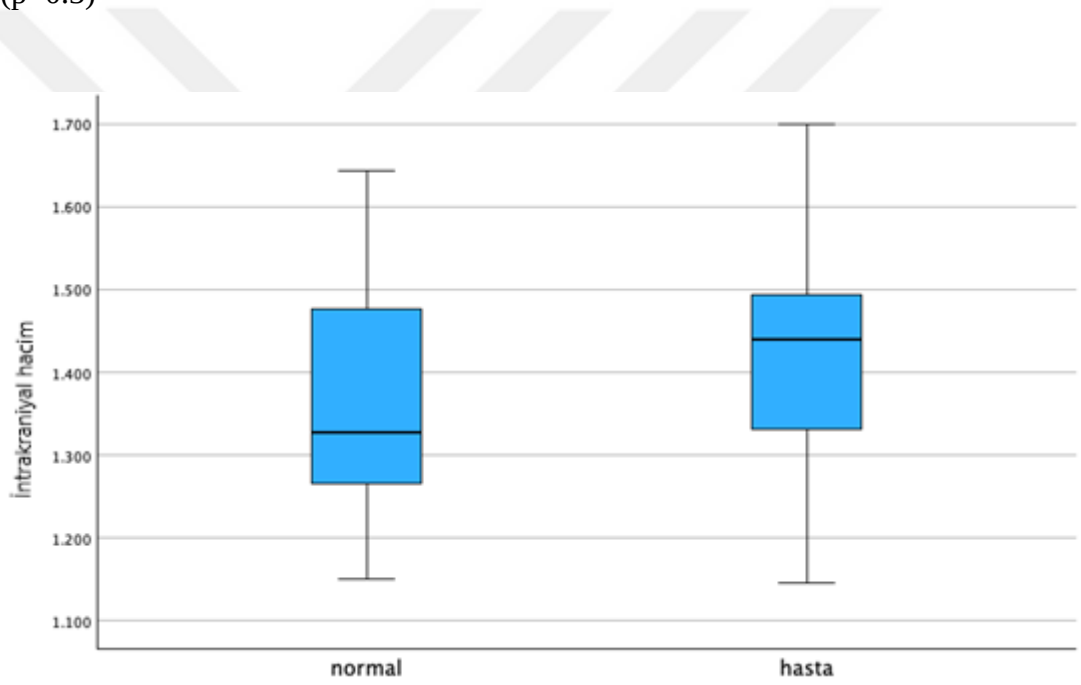
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Mackintosh 27.0 ; IBM programı kullanılarak, araştırmada elde edilen veriler analiz edildi. Hasta ve sağlıklı grup yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildi. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığına Komogorov-Smirnov testi ve histogram grafikleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ile normal dağılıma uymayan veriler ise median (çeyreklerarası aralık) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler için her iki grupta eşleştirilmiş student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0,05 altında olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

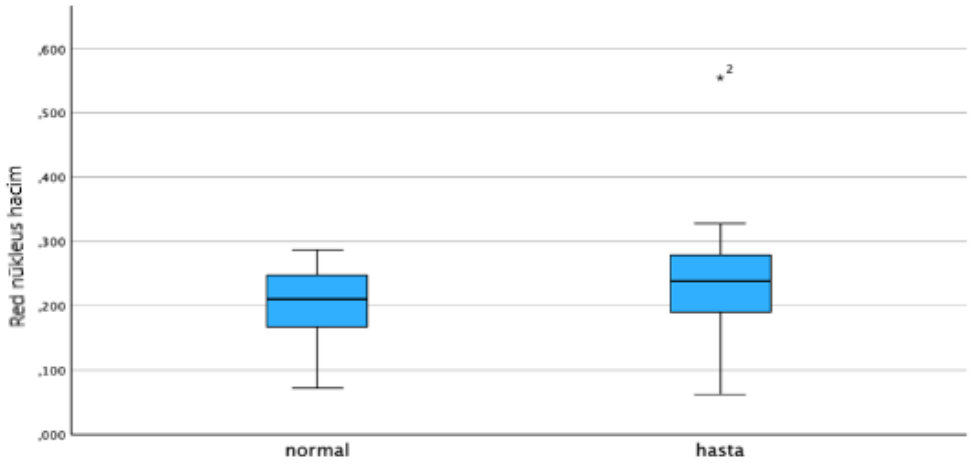
Çalışmamıza yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 25 sağlıklı ve ileri evre DBS planlanan 25 Parkinson hastası dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşları 53,6±13.4'tür (en düşük yaş 23, en yüksek yaş 70), katılımcıların 16'sı kadın (%32) ve 34'ü erkektir (%68).

İntrakraniyal volüm (İKV) ortalama değerleri sağlıklı grupta 1376 cm^3± 140 cm^3, PH'li grupta 1421 cm^3± 138 cm^3 olarak ölçüldü (Şekil.1). Parkinson hastalarında normal gruba göre toplam intrakraniyal volümde anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0.3)

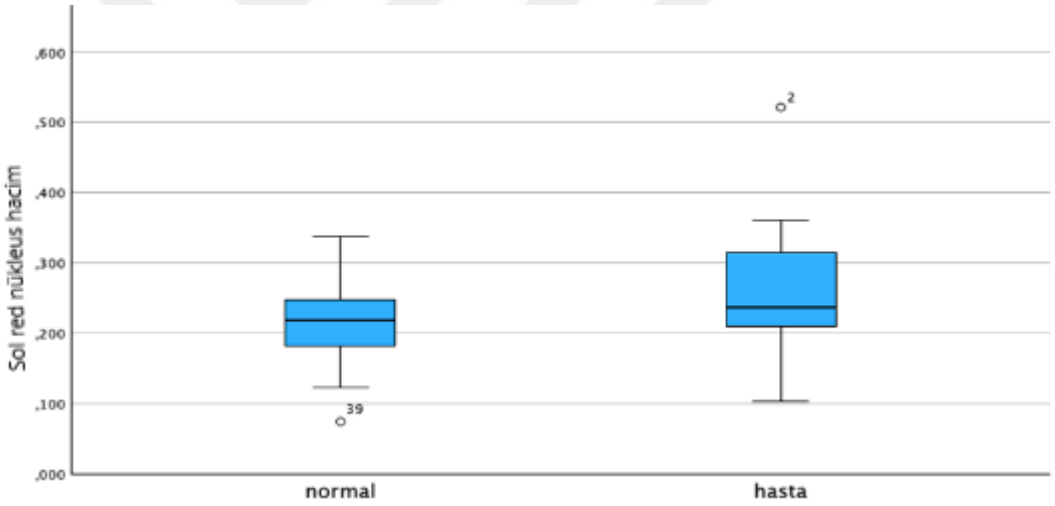


Şekil 1. Her iki grupta intrakraniyal volüm değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik

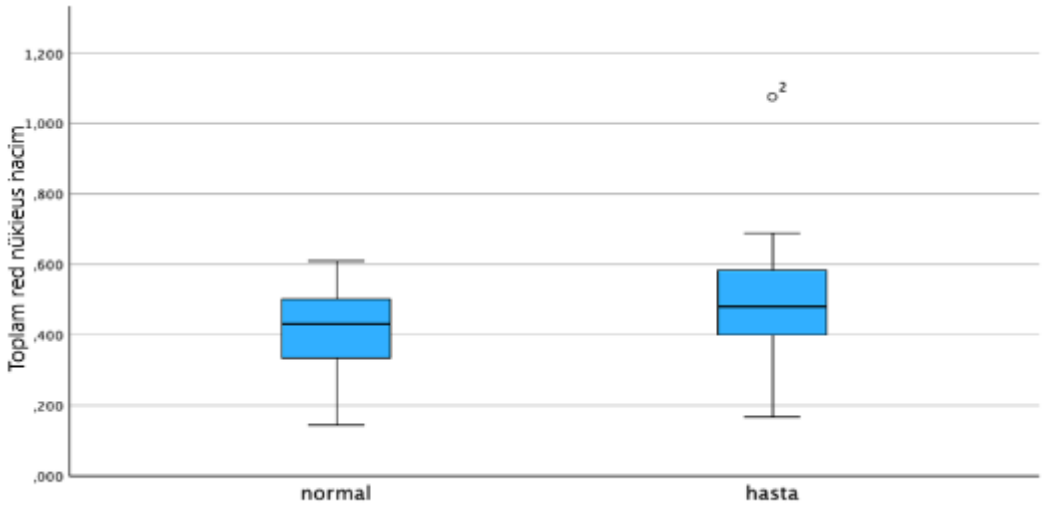
Red nükleus sağ, sol ve total volüm ortalama değerleri sırasıyla sağlıklı grupta 0.19±0.06 cm^3, 0.22±0.06 cm^3,0.41±0.11 cm^3 ; PH'li grupta ise sırasıyla 0.24±0.08 cm^3, 0.25±0.08 cm^3,0.49±0.17 cm^3 olarak ölçüldü. Parkinson hastalarında normal gruba kıyasla sağ ve total RN volümleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. (p=0.03) Her iki grup arasında sol RN volümlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 2.,3.,4.). (p=0.06)



Şekil 2. Her iki grupta sağ red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik

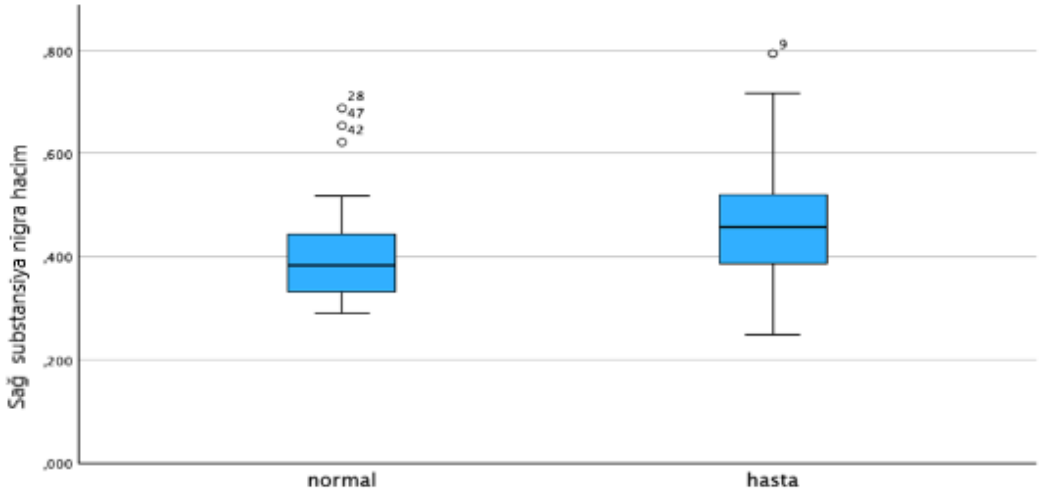


Şekil 3. Her iki grupta sol red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik

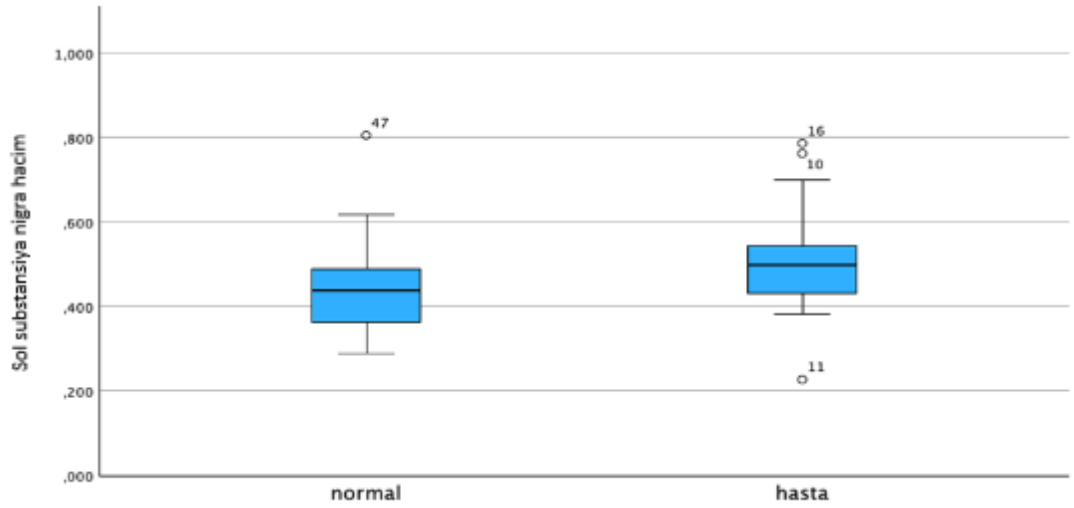


Şekil 4. Her iki grupta total red nükleus değerlerinin ortalamasını ve dağılımını gösteren grafik

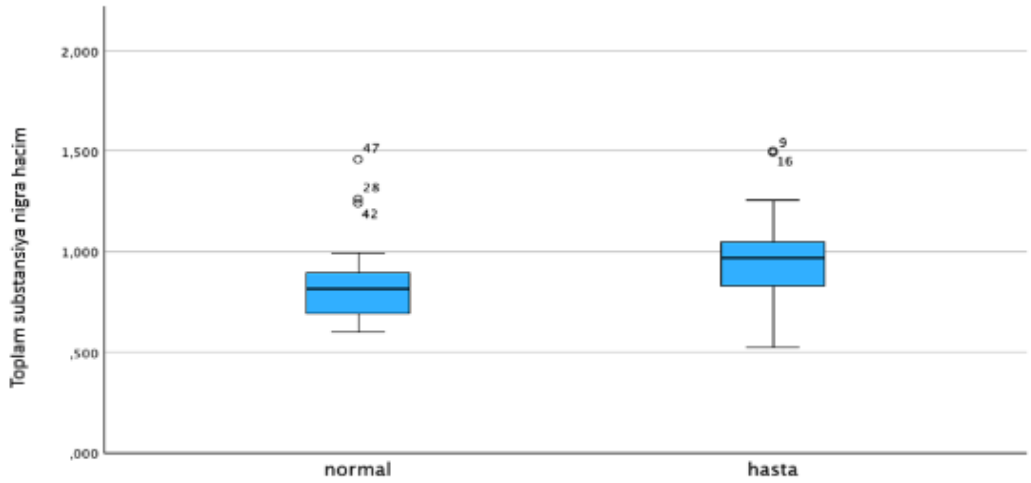
Substantia nigra sağ ve total volüm median değerleri sırasıyla sağlıklı grupta 0.38 cm^3 ve 0.81 cm^3 (0.11 cm^3 ve 0.21 cm^3), PH'li grupta ise sırasıyla 0.45 cm^3 ve 0.96 cm^3 (0.16 cm^3 ve 0.28 cm^3) olarak ölçüldü. Sol SN volümü ortalama değeri sağlıklı ve PH'li grupta sırasıyla 0.44±0.11 cm^3,0.5±0.12 cm^3 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında sağ, sol ve total SN volümlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 5.,6.,7.). (sırasıyla p= 0.1, 0.06 ve 0.08).



Şekil 5. Sağ SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik

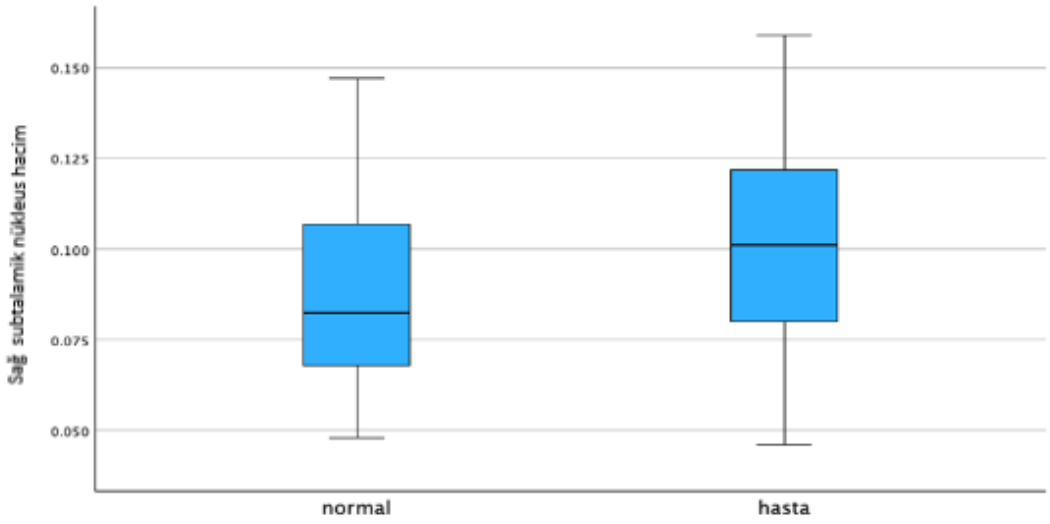


Şekil 6. Sol SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik

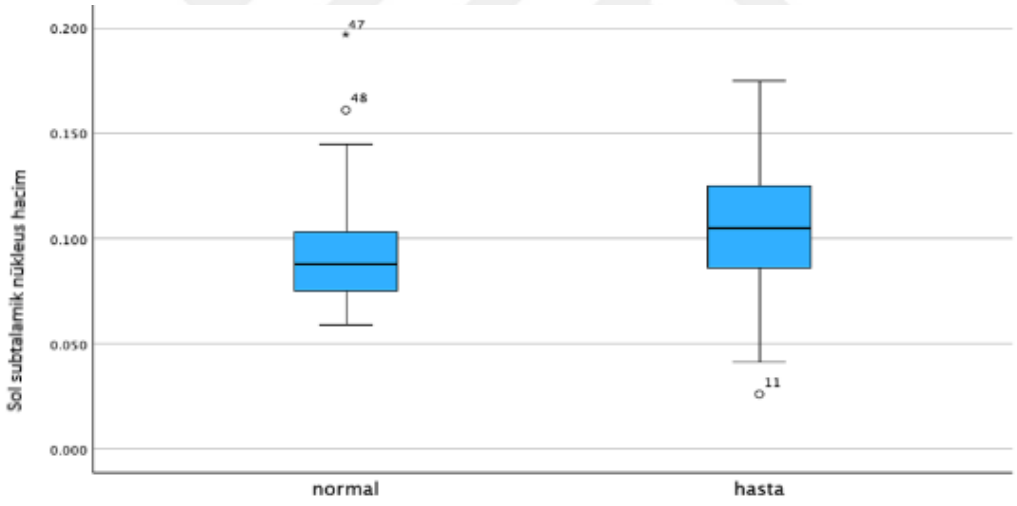


Şekil 7. Total SN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik

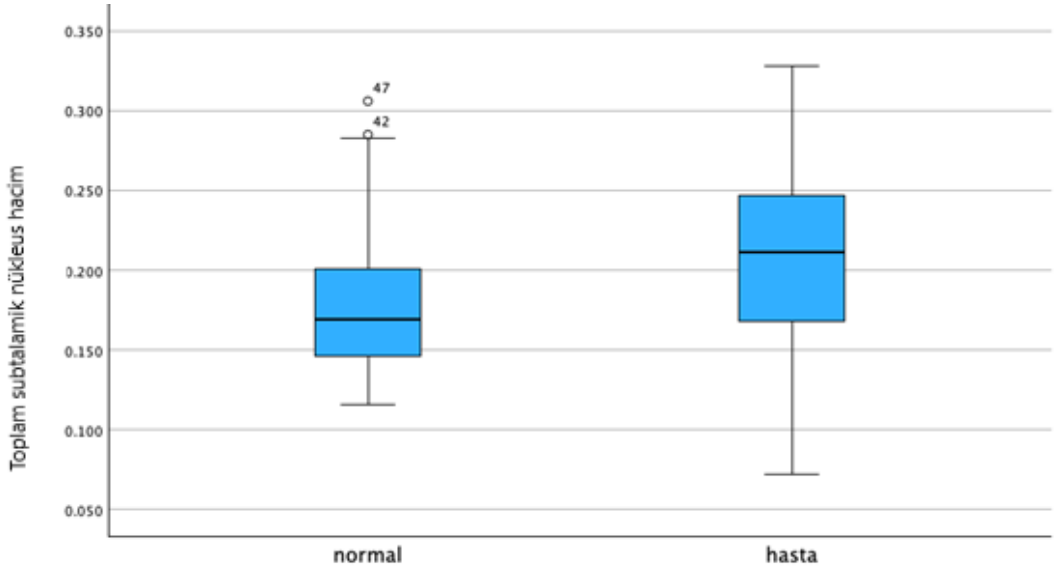
Subtalamik nükleus sağ ve total volüm ortalama değerleri sağlıklı grupta sırasıyla 0.08±0.02 cm^3 ve 0.18±0.05 cm^3, PH'li grupta ise sırasıyla 0.1±0.03 cm^3 ve 0.2±0.06 cm^3 olarak ölçüldü. Sol STN median değerleri sağlıklı ve PH'li grupta sırasıyla 0.08 cm^3 ve 0.1 cm^3 (0.03 cm^3 ve 0.04 cm^3) olarak ölçüldü. Parkinson hastalarında normal gruba kıyasla sağ STN volümü anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. (p=0.04) Her iki grup arasında sol ve total STN volümlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 8.,9.,10.). (sırasıyla p= 0.2 ve 0.05).



Şekil 8. Sağ STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik

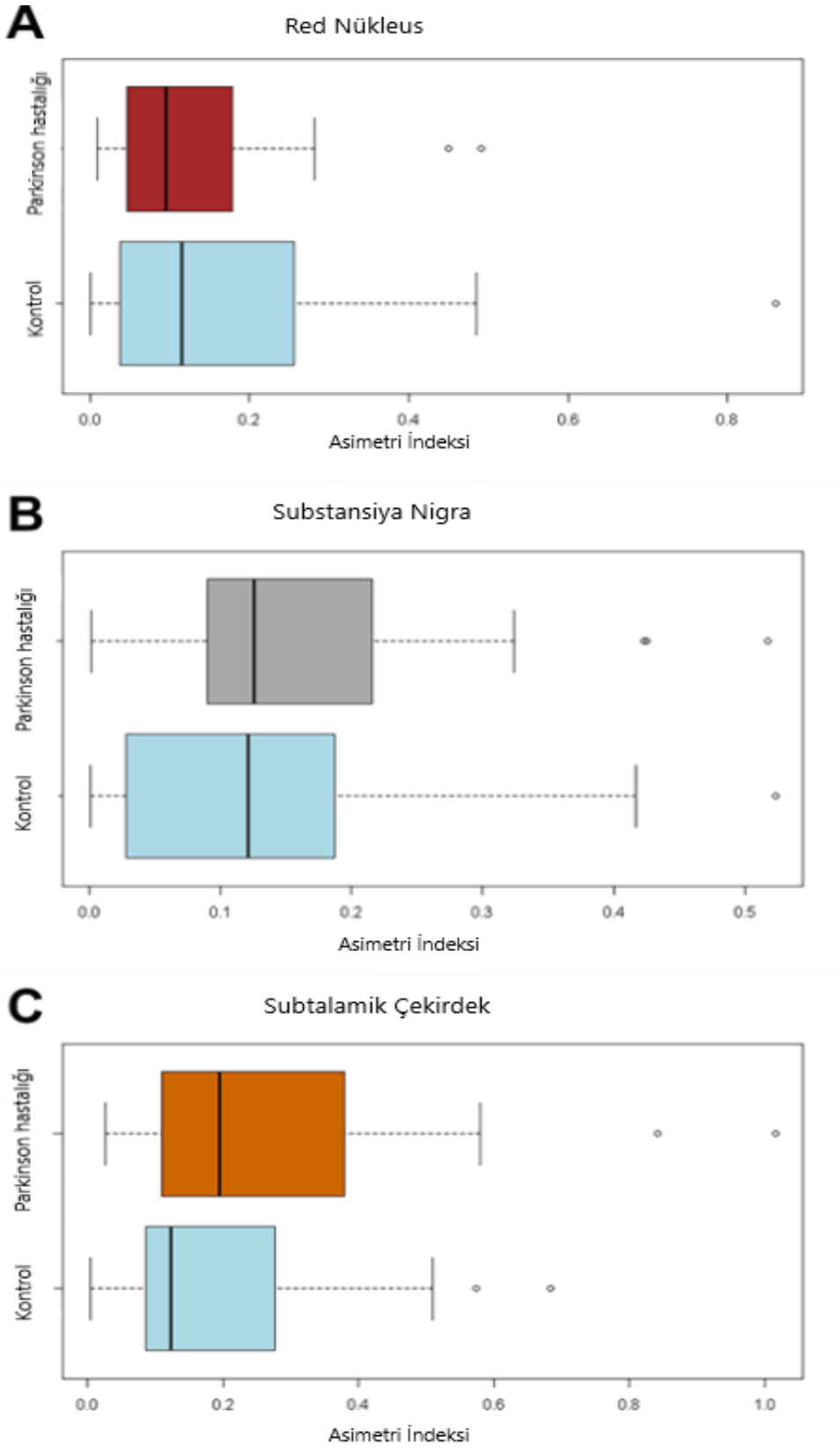


Şekil 9. Sol STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki dağılımını gösteren grafik



Şekil 10. Total STN volümünün sağlıklı ve PH'li gruplarındaki ortalama değerlerini ve dağılımını gösteren grafik

Red nükleus asimetri indeksi median değerleri sağlıklı ve PH'li grupta sırasıyla -0.25 ve -0.45 (0.28 ve 0.22) olarak ölçüldü. SN ve STN asimetri indekslerinin ortalama değerleri sağlıklı grupta sırasıyla -0.07±0.16 ve -0.07±0.25 , PH'li grupta sırasıyla -0.09±0.19 ve -0.02±0.37 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında SN,STN ve RN asimetri indeksleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 11A, B, C). (sırasıyla p= 0.4, 0.3 ve 0.2).



Şekil 11. RN (A), SN (B) ve STN (C) asimetri indekslerinin ortalama değerlerini ve dağılımlarını gösteren grafik

5. TARTIŞMA

SN'nin volümetrik açıdan değerlendirilmesinin hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması için önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca MR görüntülemenin klinik kullanıma girmesinden günümüze dek olan dönemde ağırlıklı olarak SN üzerine yapılan çalışmaların bir hayli fazla olması nedeniyle çıkarımlarımızın daha sağlam temeller üzerine oturacağını düşündük. STN'lerin ve RN'lerin, DBS tedavisinde hedef olarak belirlenmesi ve bu tedaviler sonucunda hastaların semptomlarının ortadan kalkması nedeniyle hastalığın bu çekirdekler üzerindeki patofizyojik etkilerini ortaya çıkarmayı önemli bir nokta olarak görüyoruz. Ayrıca yapılan son çalışmalarda özellikle üst ekstremite kas gruplarının motor hareketlere başlamasında ve hareketin ilerletilmesinde RN'nin kanıtlanmış etkisi PH'nin patofizyolojisinde önemli bir rolünün olabileceğini akla getirmiştir, bu sebeple RN'deki volümetrik değişiklikleri araştırmak istedik. Bahsedilen bu değerlendirmeler ışığında literatür taramasında bulduğumuz çalışmalardan çıkarımlarımız ve çalışmamız ile yaptığımız kıyaslama şöyledir:

Swapnil Kolpakwar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada içerisinde başlangıç yaşını baz alarak yapılan değerlendirmede erken ve geç başlangıçlı ayrıca hastalığın şiddetini baz alarak yaptıkları değerlendirmede erken ve ileri evre PH'li hastaların olduğu 52 vakada 3T MR'de elde ettikleri SWI sekans görüntülerinden (kesit kalınlığı: 0.6 mm) manuel olarak ölçülen STN volümleri ile PH' nin progresyonu ve süreci arasındaki değerlendirme neticesinde anlamlı bir fark bulamamışlardır, ancak aynı çalışmada daha uzun hastalık süresine sahip olanlarda ve erken başlangıçlı PH'li olgularda total RN hacminin arttığı gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda RN üzerindeki bulgularımız benzerlik göstermekte iken bu çalışmanın aksine sağ STN volümünde PH' li grupta normal gruba kıyasla artış olduğunu tespit ettik. STN'nin yerleşim yeri, komşulukları ve diğer çekirdeklere kıyasla daha az volüme sahip olması değerlendiricinin manuel segmentasyonu üzerinde sınırlayıcı bir etkiye sahip olabilir, bizim çalışmamızda ise yazılım aracılığı ile sağlanan segmentasyon ile değerlendiriciye bağlı sınırlayıcı etki ortadan kaldırılmıştır. RN' nin lokalizasyonu ve morfolojik özellikleri itibariyle kolay tanınabilir ve etrafındaki çekirdeklerden rahatça ayırt edilebilir olması nedeniyle tariflenen sınırlayıcı etki

RN'nin manuel segmentasyonu üzerinde görülmeyecektir. Yapılan değerlendirmeler neticesinde çalışmamızda sunmuş olduğumuz yapay zeka temelli segmentasyon özelliği bu tür sınırlayıcı etkileri ortadan kaldırmıştır ve çalışmamızı daha değerli hale getirmiştir.

Çamlıdağ ve arkadaşları, içerisinde erken ve ileri evrede olan toplam 20 PH ve 20 sağlıklı grup arasında yaptıkları çalışmada 1.5 T MR ile elde ettikleri T2 ağırlıklı görüntülerden (kesit kalınlığı:1.5 mm) ölçülen STN ve RN total hacimlerinde sağlıklı gruba kıyasla bir artış olduğunu tespit etmiştir (45). Bizim çalışmamızda sadece total RN üzerindeki etki benzer özelliktedir, oluşan farklılık söz konusu çalışmaya dahil edilen hem daha az sayıda katılımcının olmasına hem de manyetik gücü daha az olan MR cihazının kullanılmasına ve kesit kalınlığının daha fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bir önceki çalışmada belirtilen manuel segmentasyon bu çalışma üzerinde de sınırlayıcı bir etki oluşturmuş olabilir.

Çolpan ve arkadaşlarının yaptığı 12 DBS uygulanmış PH'li hasta ve 12 sağlıklı grup arasındaki çalışmada 3T MR ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntülerde (kesit kalınlığı:1.5 mm) STN ve RN volümleri bilgisayar destekli program ile ölçülmüş olup sağlıklı gruba kıyasla STN volümünde azalma, RN volümünde artış görülmüştür, ayrıca bu çalışmada hastalık ilerledikçe STN volümünün negatif korelasyon göstererek azaldığı, RN volümünün ise pozitif korelasyon göstererek arttığı görülmüştür (46). Çalışmamız RN ile ilgili sonucu desteklerken STN volümü üzerine farklı bir analiz ortaya koyduk. Bu farklılık DBS tedavisinin uygulanmış olmasına bağlı olabilir. Ayrıca aynı çalışmada hem STN'nin hem de RN'nin sağ ve sol çekirdekleri arasında volümetrik açıdan anlamlı bir sonuca ulaşılamadığı gösterilmiştir (46). Çalışmamızda çekirdeklerin asimetri indeksleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması bu bulguyu desteklemektedir.

Shah ve arkadaşlarının 30 PH'li hasta üzerinde hastalık şiddetini evrelere ayırarak elde ettikleri gruplar arasında 3T MR'da SWI sekansı üzerinden manuel olarak ölçülen STN ve RN volümlerinin değerlendirmesinde hastalık şiddetinin ve süresinin artması ile STN ve RN volümlerinin artışı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (47). Bizim çalışmamız bu sonucu destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki anlamlı çıkan sonuçları patofizyolojik açıdan değerlendirecek olursak;

STN'deki nöronların ateşleme hızının hastalık sürecinin ilerlemesiyle arttığı yapılan bazı çalışmalarla bilinmektedir (48). Bu sonuçlar da bize hastalık sürecinde gelişen kompansatuar hipertrofiyi ve sonucunda STN hacmindeki artışın nedenini göstermektedir.

RN'deki hacim değişiklikleri, RN'nin primer ve serebellar motor yollar arasında kesişim noktası olarak işlev görmesiyle sağladığı kompansatuar rolle ilişkilendirilebilir. RN aracılığıyla sağlanan PH ile ilişkili kompansatuar değişiklikler ve PH'de demir içeriğindeki artış, bu değişiklikleri yansıtabilir. Bu tür kompansatuar plastisite, RN hacmindeki artışa atfedilebilir. PH'de çekirdeğin dahil olmadığı RN çevresindeki nörodejeneratif değişiklikler, nükleer hücresel bileşenin ex vacuo genişlemesine ve volümde artışa neden olabilir. Ayrıca RN, SN'nin yanında (arka ve üstünde) yer alır, bu yüzden SN'de meydana gelen değişiklikler RN'yi de etkileyebilir.

Beyindeki gliozis ve nörofibriller demet birikimi, PH'de teorik olarak STN ve RN hacminde artışa neden olabilir. RN ve STN hacmindeki artış, PH'de görülen merkezi sinir sistemi hasarına karşı bir kompansatuar yanıt olabilir. Nöroplastisite, fonksiyon kaybını telafi etmek veya kalan fonksiyonları en üst düzeye çıkarmak için uyumlu bir mekanizma olup, beyinde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere neden olabilir. PH'de STN ve RN deki boyut artışına neden olabilecek diğer bir mekanizma ise hastalık süresince birikiminde artış görülen demirin bu çekirdeklerde patolojik olarak birikimi düşünülebilir.

PH progresif nörodejeneratif bir hastalık olup başta SN'deki pigmente dopminerjik nöronlarda olmak üzere daha önceden de bahsedildiği üzere birçok farklı noktada dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona neden olur. Bu nöropatolojik temelde düşünüldüğünde SN'de atrofik değişikliklere neden olacağı akla gelmektedir. Biz de çalışmamıza başlamadan önce SN üzerinde sağlıklı gruba kıyasla PH'li grupta atrofik değişikliklerin olabileceğini buna bağlı sağlıklı grubun SN volümlerinin daha fazla olacağını düşündük. Ancak çalışmamızın sonunda yaptığımız istatistiksel analizde SN

sağ, sol ve total volümlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark oluşmadığını gördük.

Michito Adachi ve arkadaşlarının Parkinson hastalığı olan 25 hasta, ikincil parkinsonizm olan 5 hasta ve kontrol grubundan 36 kişi olmak üzere toplam 72 hastanın SN görüntülerini değerlendirdiği çalışmada sağlıklı grup ile Parkinson hastalığı olan grup arasında substantia nigra büyüklüğünde anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirdiler (7). Bu sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir; iki farklı çalışmada Ma ve arkadaşları, Wakabayashi ve arkadaşları pigmente nöronlarda PH'li hastalarda normal gruba kıyasla neredeyse 5 kata varan oranda azaldığını, pigmente olmayan nöronların sayılarının her iki grupta neredeyse aynı olduğunu göstermişlerdir (49)(50). Substantia nigranın pigmente nöronlarının yoğunlaştığı pars kompaktası ile pigmentli olmayan nöronları içeren pars retikülarisi kıyaslandığında SN'nin ventrolateral kısmını kaplayan pars retikularisin daha büyük olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu görüşü destekleyen bir başka nokta ise şudur; SN'nin pars kompaktasındaki nöron kaybı ve nöropatolojik olarak ortaya çıkan gliozise bağlı volüm artışı neticesinde total volümde belirgin bir azalmaya neden olmayabilir.

Oikawa ve arkadaşlarının 22 PH'li ve 22 sağlıklı gruplar arasında yaptığı çalışmada SN volümünde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır(51). Bizim çalışmamız bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Minati ve arkadaşları (8 hasta, 8 sağlıklı) ile Menke ve arkadaşlarının (10 hasta, 10 sağlıklı) yaptıkları çalışmalarda PH'li ve sağlıklı gruplarda daha az vaka ile SN volümünün PH'li hastalarda azaldığını göstermişlerdir(52,53). Her iki çalışmada da bizim çalışmamıza kıyasla daha az katılımcının olması önemli bir sınırlayıcı nokta olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya kıyasla sunmuş olduğumuz veriler daha fazla anlam taşımaktadır.

Peran ve arkadaşlarının 30 PH'li ve 22 sağlıklı grup arasında yaptıkları MR çalışmasında SN volümleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(54). Bizim çalışmamız bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Kathleen L. Poston ve arkadaşları içerisinde farklı evrelere ve farklı başlangıç sürelerine sahip 32 PH'li hasta ve 8 sağlıklı grup arasında 7 T MR ile FLAIR ve GRE sekanslarını kullanarak elde ettikleri manuel volümetrik değerlendirmede; PH grubunda evrenin ilerlemesi ve erken başlangıçlı hastalık ile SN volümü arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon bulmuştur, ayrıca STN ve RN volümleri ile hastalığın progresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır, ayrıca aynı çalışmada sağlıklı ve PH'li grup arasında SN, STN ve RN volümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (55). Bizim çalışmamızda seçtiğimiz ileri evre hastalarda SN volümlerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı bir fark oluşturmadığını görmemiz, bu çalışmanın SN üzerindeki sonucunu desteklemektedir, ancak sağ ve total RN volümleri ile sağ STN volümünün sağlıklı gruba kıyasla PH'li grupta daha fazla olduğunu bulmamız bu çalışmadan ayrılan noktalardır. Bu durum sağlıklı ve ileri evre PH ' li katılımcılar düşünüldüğünde daha fazla hasta grubuna sahip olan çalışmamızda daha doğru bir şekilde ortaya konulmuş olabilir, ayrıca volüm değerlendirmesinde ortaya çıkan farklılıklar, manuel segmentasyonun kullanılmasına ve daha güçlü bir manyetik alan ile görüntülemenin kullanılmasına bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Geng ve arkadaşları 18 erken evre PH'li, 8 ileri evre PH'li ve 8 kontrol grubu olmak üzere toplam 26 PH'li ve 8 normal grup arasında, T2* sekansını kullanarak SN volümünü manuel olarak hesaplamışlar ve yapılan analizde hasta grubu içerisinde erken ve ileri evre hastalar arasında ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (56). Çalışmamızda daha fazla hastanın dahil edilmesi nedeniyle bu sonuç kuvvetli bir şekilde desteklenmiştir.

Tartışmada da belirtildiği üzere bu konu üzerinde yapılmış ve farklı sonuçlara ulaşılmış birçok çalışma bulunmaktadır, yapılacak meta-analiz değerlendirmeleri ile daha doğru bir sonuç ortaya konulabilir. Neticede çalışmamızda belirtmiş olduğumuz değişiklikler ileri evre PH tanısında ve tedavi yönetiminde kullanılabilir.

Çalışmamızda daha farklı evrelere ait hastaların olmaması, DBS tedavisi sonrası katılımcıların dahil edilmemiş olması önemli sınırlayıcı faktörler arasında

gösterilebilir. Daha fazla ve farklı evrelere ait Parkinson olgularının olduğu sonraki çalışmalar bize kullanılabilecek biyobelirteçler hakkında daha fazla bilgi verebilir.

6. SONUÇ

Parkinson hastalığındaki dopaminerjik nöron kaybının kompansatuar mekanizmalarla RN ve STN hacimlerinde artışa neden olduğunu ve SN hacminin ise nöron kaybına rağmen değişmediğini ortaya koyduk. RN ve STN çekirdeklerinin DBS tedavisinin merkezinde olması bu kompansatuar patofizyolojik teorilerle açıklanabilir. Klinik açıdan ileri evre olarak değerlendirilen Parkinson hastalarının, DBS tedavisi için değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemi olarak RN ve STN çekirdeklerindeki hacimsel artışın da klinik açıdan kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 29, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc; 2014. p. 1583–90.
2. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018 Nov 1;17(11):939–53.
3. Review Introduction [Internet]. 2006. Available from: http://neurology.thelancet.comVol
4. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Leiva C, Rodriguez-Palmero M, Nieto J, Garcia-Garcia D, et al. Neuronal activity of the red nucleus in Parkinson's disease. Movement Disorders [Internet]. 2008 Apr 30;23(6):908–11. Available from: https://doi.org/10.1002/mds.22000
5. Carpenter M SJ. Human neuroanatomy 8th edition. Baltimore (MD): Williams & Wilkins. In: Human neuroanatomy 8th edition. 1983.
6. Massey LA, Yousry TA. Anatomy of the Substantia Nigra and Subthalamic Nucleus on MR Imaging. Vol. 20, Neuroimaging Clinics of North America. 2010. p. 7–27.
7. Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K, Kawanami T. Evaluation of the Substantia Nigra in Patients with Parkinsonian Syndrome Accomplished Using Multishot Diffusion-Weighted MR Imaging. Vol. 20, AJNR Am J Neuroradiol. 1999.
8. Helms G, Draganski B, Frackowiak R, Ashburner J, Weiskopf N. Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps. Neuroimage. 2009 Aug 1;47(1):194–8.
9. The Human Central Nervous System, 4th ed. American Journal of Neuroradiology. 2008 Feb 13;29(5):e39–e39.
10. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. Brain [Internet]. 2004 Jan 1;127(1):4–20. Available from: https://doi.org/10.1093/brain/awh029
11. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. Vol. 17, Movement Disorders. 2002.
12. Sato F, Parent M, Levesque M, Parent A. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. Journal of Comparative Neurology. 2000 Aug 14;424(1):142–52.
13. Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. J Neurol. 2006 Jan;253(1):26–32.
14. Coenen VA, Prescher A, Schmidt T, Picozzi P, Gielen FLH. What is dorso-lateral in the subthalamic Nucleus (STN)? - A topographic and anatomical consideration on the ambiguous description of today's primary target for deep brain stimulation (DBS) surgery. Acta Neurochir (Wien). 2008 Nov;150(11):1163–5.

15. Comparison_of_Anatomic_and_Neurophysiological.
16. Hamani C, Richter EO, Andrade-Souza Y, Hutchison W, Saint-Cyr JA, Lozano AM. Correspondence of microelectrode mapping with magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus procedures. Surg Neurol. 2005 Mar 1;63(3):249–53.
17. Lee C, Young B, Sanders MF. The Role of the Supramammillary Commissure in MR Localization of the Subthalamic Nucleus. Stereotact Funct Neurosurg [Internet]. 2006 Nov 13;84(5–6):193–204. Available from: https://doi.org/10.1159/000095165
18. Taoka T, Hirabayashi H, Nakagawa H, Sakamoto M, Kitano S, Takahama J, et al. "Sukeroku sign" and "dent internal-capsule sign" - Identification guide for targeting the subthalamic nucleus for placement of deep brain stimulation electrodes. Neuroradiology. 2009 Jan;51(1):11–6.
19. Slavin K V, Thulborn KR, Wess C, Nersesyan H. Direct Visualization of the Human Subthalamic Nucleus with 3T MR Imaging [Internet]. Available from: www.ajnr.org
20. Kitajima M, Korogi Y, Kakeda S, Moriya J, Ohnari N, Sato T, et al. Human subthalamic nucleus: Evaluation with high-resolution MR imaging at 3.0 T. Neuroradiology. 2008 Aug;50(8):675–81.
21. Paxinos G, Xu-Feng H, Sengul G, Watson C. Organization of Brainstem Nuclei. In: The Human Nervous System, Third Edition. Elsevier; 2012. p. 260–327.
22. Onodera S, Hicks PT. A comparative neuroanatomical study of the red nucleus of the cat, macaque and human. PLoS One. 2009 Aug 13;4(8).
23. Kennedy PR. Corticospinal, rubrospinal and rubro-olivary projections: a unifying hypothesis. Trends Neurosci. 1990 Dec 1;13(12):474–9.
24. Bertino S, Basile GA, Anastasi G, Bramanti A, Fonti B, Cavallaro F, et al. Anatomical characterization of the human structural connectivity between the pedunculopontine nucleus and globus pallidus via multi-shell multi-tissue tractography. Medicina (Lithuania). 2020 Sep 1;56(9):1–17.
25. Baizer JS. Functional and Neuropathological Evidence for a Role of the Brainstem in Autism. Front Integr Neurosci. 2021 Oct 20;15.
26. Habas C, Guillevin R, Abanou A. In Vivo Structural and Functional Imaging of the Human Rubral and Inferior Olivary Nuclei: A Mini-review. The Cerebellum [Internet]. 2010;9(2):167–73. Available from: https://doi.org/10.1007/s12311-009-0145-1
27. de Hollander G, Keuken MC, van der Zwaag W, Forstmann BU, Trampel R. Comparing functional MRI protocols for small, iron-rich basal ganglia nuclei such as the subthalamic nucleus at 7 T and 3 T. Hum Brain Mapp. 2017 Jun 1;38(6):3226–48.
28. Rhodes SL, Ritz B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. Vol. 32, Neurobiology of Disease. 2008. p. 183–95.
29. Martin WRW, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease. Neurology [Internet]. 2008 Apr 15;70(16_part_2):1411–7. Available from: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286384.31050.b5

30. Lewis MM, Du G, Kidacki M, Patel N, Shaffer ML, Mailman RB, et al. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia. Neurobiol Aging. 2013 May 1;34(5):1497–503.
31. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. Am J Epidemiol [Internet]. 2003 Jun 1;157(11):1015–22. Available from: https://doi.org/10.1093/aje/kwg068
32. Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, et al. Trends in Mortality From Parkinson Disease in the United States, 1999–2019. Neurology [Internet]. 2021 Nov 16;97(20):e1986–93. Available from: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012826
33. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. Trends Neurosci [Internet]. 2000;23:S64–70. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471193100000197
34. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. Movement Disorders [Internet]. 2003 Jul 1;18(7):784–90. Available from: https://doi.org/10.1002/mds.10444
35. Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, Batchelor P, Lockhart S, Hughes A, et al. Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. Movement Disorders [Internet]. 2005 Jul 1;20(7):810–8. Available from: https://doi.org/10.1002/mds.20399
36. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α-Synuclein in Lewy bodies. Nature [Internet]. 1997;388(6645):839–40. Available from: https://doi.org/10.1038/42166
37. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 2020 Aug 1;91(8):795. Available from: http://jnnp.bmj.com/content/91/8/795.abstract
38. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism. Neurology [Internet]. 1967 May 1;17(5):427. Available from: https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427
39. Seppi K, Poewe W. Brain Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. Vol. 20, Neuroimaging Clinics of North America. 2010. p. 29–55.
40. Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. Vol. 7, Neurodegenerative Diseases. 2010. p. 300–18.
41. Cosottini M, Frosini D, Pesaresi I, Costagli M, Biagi L, Ceravolo R, et al. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of parkinson disease. Radiology. 2014;271(3):831–8.
42. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. Lancet Neurol. 2012 May 1;11(5):429–42.
43. Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant

current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. Lancet Neurol. 2020 Jun 1;19(6):491–501.
44. Kolpakwar S, Arora AJ, Pavan S, Kandadai RM, Alugolu R, Vijaya Saradhi M, et al. Volumetric analysis of subthalamic nucleus and red nucleus in patients of advanced Parkinson's disease using SWI sequences. Surg Neurol Int. 2021;12.
45. Camlidag I, Kocabicak E, Sahin B, Jahanshahi A, Incesu L, Aygun D, et al. 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):291–5.
46. Colpan ME, Slavin K V. Subthalamic and red nucleus volumes in patients with Parkinson's disease: Do they change with disease progression? Parkinsonism Relat Disord. 2010 Jul;16(6):398–403.
47. Varshesh Shah 1 RAAARMKVMRB. 3T MRI-SWI based volumetric analysis of the subthalamic and red nuclei in advanced Parkinson's disease. J Neurosurg Sci. 2023;
48. Remple MS, Bradenham CH, Kao CC, Charles PD, Neimat JS, Konrad PE. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. Movement Disorders [Internet]. 2011 Aug 1;26(9):1657–62. Available from: https://doi.org/10.1002/mds.23708
49. Ma SY, Rinne JO, Collan Y, Röyttä M, Rinne UK. A quantitative morphometrical study of neuron degeneration in the substantia nigra in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 1996 Sep 1;140(1–2):40–5.
50. K Wakabayashi HTKOFI. Incidental occurrence of Lewy bodies in the brains of elderly patients--the relevance to aging and Parkinson's disease. No To Shinkei. 1993;
51. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Ehara S, Tohyama K. The Substantia Nigra in Parkinson Disease: Proton Density-Weighted Spin-Echo and Fast Short Inversion Time Inversion-Recovery MR Findings.
52. Menke RA, Jbabdi S, Miller KL, Matthews PM, Zarei M. Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. Neuroimage. 2010 Oct 1;52(4):1175–80.
53. Minati L, Grisoli M, Carella F, De T, Bruzzone SMG, Savoiardo M. Imaging Degeneration of the Substantia Nigra in Parkinson Disease with Inversion-Recovery MR Imaging [Internet]. Available from: www.ajnr.org
54. Péran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. Brain. 2010;133(11):3423–33.
55. Poston KL, Ua Cruadhlaoich MAI, Santoso LF, Bernstein JD, Liu T, Wang Y, et al. Substantia Nigra Volume Dissociates Bradykinesia and Rigidity from Tremor in Parkinson's Disease: A 7 Tesla Imaging Study. J Parkinsons Dis. 2020;10(2):591–604.
56. Geng DY, Li YX, Zee CS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. Neurosurgery. 2006 Feb;58(2):256–61.