

**Çalışma - Araştırma / Original Article**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2019.001

# Genç başlangıçlı Parkinson hastalarında 3 tesla kranial manyetik rezonans görüntülemelerde bölgesel demir birikimi ve subkortikal volümetrik ölçümlerin incelenmesi

## Examination of regional iron deposition and subcortical volumetric measurements on 3 tesla cranial magnetic resonance images in young-onset Parkinson's patients

Muhammet Okay Örün<sup>1</sup>, Sevda Erer Özbek<sup>1</sup>, Bahattin Hakyemez<sup>2</sup>, Gökhan Ocakoğlu<sup>3</sup>, Mehmet Zarifoğlu<sup>1</sup><sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye<sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmada genç başlangıçlı Parkinson hastalarında gen değişimi olan ve olmayan gruplar arasında kontrollere kıyasla kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de demir birikimi oranları ve volümetrik ölçümlerin klinik bulgularla ilişkisi değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışmaya 01.01.2013 ile 01.01.2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde izlenen genç başlangıçlı Parkinson hastalığı tanılı 28 hasta (12 erkek, 16 kadın; ort. yaş 44.9 yıl; dağılımı 26-57) ve 13 sağlıklı kontrol (6 erkek, 7 kadın; ort. yaş 42.6 yaş dağılımı 31-65 yıl) alındı. Tüm hastalarda SNCA (1-4), PARKIN, PINK1 ve DJ1 genlerinde hastalık ile ilişkisi olduğu düşünülen gen değişimleri ve mutasyonlar araştırıldı. Tüm olguların 3 tesla (T) kranial MRG'lerinde substantia nigra (SN) kontrast oranına bakıldı. Subkortikal ve beyin sapındaki yapıların (kaudat nucleus putamen, globus pallidus, thalamus, frontal beyaz cevher, korpus kallozum) T2 relaksasyon süreleri kaydedilirken kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümleri yapıldı. Gen değişimi olan, olmayan gruplar ve kontrol grupları arasındaki MRG verilerinin farklılığı ve hastalık süresi, evresi ve klinik durum arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Gen değişimi saptanan hastalarda SN kontrast oranı düşüktü. Ayrıca, SN ve kaudat nukleusta T2 relaksasyon süresi tüm hastalarda azalırken volümetrik ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, Parkinson hastalığında 3T kranial MRG'nin hastalığın erken tanısında bir belirteç olabileceğine ve klinik olarak tanı konulan hastalıkta radyolojik yöntemlerden faydalanılabileceğine dikkat çekmek istedik.

**Anahtar Sözcükler:** 3 tesla kranial manyetik rezonans görüntüleme, gen değişimi, substantia nigra, genç başlangıçlı Parkinson hastalığı.

**ABSTRACT**

**Objectives:** This study aims to evaluate the correlation of iron deposition rates and volumetric measurements with clinical findings on cranial magnetic resonance imaging (MRI) in young-onset Parkinson's patients between groups with and without gene change compared to controls.

**Patients and Methods:** The study included 28 patients (12 males, 16 females; mean age 44.9 years, range, 26 to 57 years) with a diagnosis of young-onset Parkinson's disease followed-up at the Movement Disorders Outpatient Clinic of Neurology Department of Uludag University Faculty of Medicine and 13 healthy controls (6 males, 7 females; mean age 42.6 years; range 31 to 65 years) between 01.01.2013 and 01.01.2014. Gene changes and mutations in the SNCA (1-4), PARKIN, PINK1 and DJ1 genes that were thought to be related to the disease were investigated in all patients. Substantia nigra (SN) contrast ratio was evaluated in 3 tesla (T) cranial MRIs of all cases. T2 relaxation times of subcortical and brainstem structures (nucleus caudatus putamen, globus pallidus, thalamus, frontal white matter, corpus callosum) were recorded while volumetric measurements of cortical and subcortical structures were performed. The difference in MRI data between the groups with and without gene change and the control group as well as the relationship between the disease duration, stage and clinical status were examined.

**Results:** The SN contrast ratio decreased in patients detected to have gene change. Also, while the T2 relaxation time in SN and caudate nucleus decreased in all patients, there was no significant difference between the groups in volumetric measurements.

**Conclusion:** In our study, we wanted to draw attention to the fact that 3T cranial MRI in Parkinson's disease may be a marker in the early diagnosis of the disease and radiological methods can be used in the clinically diagnosed disease.

**Keywords:** 3 tesla cranial magnetic resonance imaging, gene change, substantia nigra, young-onset Parkinson's disease.

**İletişim adresi / Correspondence:** Dr. Sevda Erer Özbek, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 16059 Görükle, Bursa, Türkiye.

Tel: 0224 - 295 17 21 e-posta (e-mail): sevdaerer@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 30 Ekim 2019 Kabul tarihi / Accepted: 16 Ocak 2020

**Atıf:**

Örün O, Erer Özbek S, Hakyemez B, Ocakoğlu G, Zarifoğlu M. Genç başlangıçlı Parkinson hastalarında 3 tesla kranial manyetik rezonans görüntülemelerde bölgesel demir birikimi ve subkortikal volümetrik ölçümlerin incelenmesi. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2019;22(1-2):1-12.

Parkinson hastalığı (PH) Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalıktır. Prevelansı 60 yaş ve üzeri nüfusta %1.5-2 olarak bildirilmektedir. Parkinson hastalığında etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte ailesel farklı genetik geçişli formlar tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup>

Bugüne kadar genom üzerinde genç başlangıçlı Parkinson'a neden olan 13 gen ve 18 lokus tanımlanmıştır.<sup>[2]</sup> Bunlardan sadece altısında sorumlu gen bulunabilmiştir. Bu genler; alfa-sinüklein (SNCA), PARKIN (PARK-2), DJ1, PINK1, leucin-rich repeat kinase-2 (LRRK2) ve ATP13A2'dir. Klasik tanımlamada; PH substantia nigra pars compacta (SNc)'da dopamin içeren nöronların kaybıyla karakterize progresif, dejeneratif bir hastalıktır. Patofizyolojide SN'de demir (Fe) birikimi ile tetiklenen lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve ardından dopaminerjik nöronların ölümü yer alır.<sup>[3]</sup>

Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöron kaybının >%40 olması durumunda parkinsonizm bulgularının ortaya çıktığı bilinmektedir.<sup>[4]</sup> Yapılan bazı çalışmalarda kraniyal MR T1 ağırlıklı nöromelanin duyarlı görüntülemelerde, SNc volümünde, kontrast oranı ve sinyal intensitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>[5-7]</sup> Özellikle volümde azalmanın hastalığın evresi ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır.<sup>[8]</sup>

Demir birikimi manyetik alan inhomojenitesine neden olarak yakındaki hidrojen moleküllerini etkiler. Bu da T2 sekansındaki MR'de azalmış intensite ve T2 relaksasyon süresine (T2R veya T2\*) neden olur. Çalışmalarda çeşitli subkortikal yapıların ve SNc'nin PH'de artmış demir birikiminin gösterilmesinde T2 ağırlıklı kraniyal MR'nin bu özelliğinden faydalanılmıştır.<sup>[9]</sup>

Parkinson hastalığında erken tanı ve tedavi, hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle erken tanıda yardımcı radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda genç başlangıçlı parkinsonizmi olgularda, gen değişimi olan ve olmayan

gruplar arasında kontrollere göre kraniyal MR görüntülemeye demir birikimi oranları ve volümetrik ölçümlerin, klinik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 01.01.2013 ile 01.01.2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Radyoloji ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalları tarafından gerçekleştirildi ve çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 02.07.2015 tarih ve 2013-12/18 nolu kararı ile alındı. Çalışmaya katılanlar ve hastalar çalışma hakkına bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları polikliniğinde takip edilen genç başlangıçlı parkinsonizmi ve daha önce PARKIN, PINK1, DJ1 ve SNCA 1-4 genlerinde, PH ile ilişkili olduğu düşünülen mutasyon veya gen değişimleri açısından genetik incelemeleri yapılmış olan 28 hasta (12 erkek, 16 kadın; ort. yaş 44.9 yıl; dağılımı 26-57 yıl) çalışmaya alındı. Çalışmada, hastalık başlangıcı 50 yaş ve öncesinde olan hastalar, genç başlangıçlı Parkinson hastalığı olarak kabul edildi. Hastaların klinik tanısında Birleşik Krallık Parkinson Topluluğu Beyin Bankası kriterleri referans alındı.<sup>[10]</sup>

Serebrovasküler, nörodejeneratif, intrakraniyal neoplastik veya enflamatuvar hastalık; nöroakantositoz, nöroferitinopati, aseruloplazminemi, Wilson hastalığı ve ilaç kullanımına sekonder parkinsonizmin varlığı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak alındı.

Kontrol grubu, Nöroloji polikliniğine başvuran, herhangi bir serebrovasküler, nörodejeneratif, intrakraniyal neoplastik veya enflamatuvar hastalığı olmayan, 13 gönüllüden (6 erkek, 7 kadın; ort. yaş 42,6 yaş dağılımı 31-65 yıl) oluştu.

## Klinik, Genetik ve Radyolojik verilerin oluşturulması

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ana

demografik özellikler olarak belirlendi. Bu demografik özelliklerin, hastalığın evresi ve kraniyal MR'de incelenen parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

Hasta grubunun hastalık evresinin ölçeklendirilmesinde modifiye Hoehn & Yahr (H&Y) skalası ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Skalası (UPDRS) kullanıldı.

Çalışma grubunda değerlendirilen hastaların tüm kraniyal MR incelemeleri tek bir 3 tesla (T) MR cihazı (Philips Achieva Tx, Best, Netherlands) ile elde edildi. Görüntülerin değerlendirilmesi ve post-processing işlemleri iş istasyonunda (Philips Extended MR workspace, R.2.6.3.2, 2009) gerçekleştirildi. Çalışma 3.0 T süper-iletken cihazda ve sirküler şekilli polarize kafa sargısı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kraniyal MR görüntülemelerinde tüm beyin iki taraflı kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümleri, beyin ve beyin sapındaki bazı yapıların T2 relaksasyon süreleri, SN kontrast oranı ölçüldü. Sonuçlar hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

Çekim protokolüne görüntülerin elde edilmesinden sonra 3D T1 TFE (3 boyutlu Turbo Field Echo [TFE] T1) sekansı elde edildi. Elde edilen DICOM formatındaki görüntüler Mac tabanlı bir bilgisayara aktarılarak morfometrik analiz işlemi FreeSurfer 5.0 programı kullanılarak yapıldı.<sup>[11]</sup>

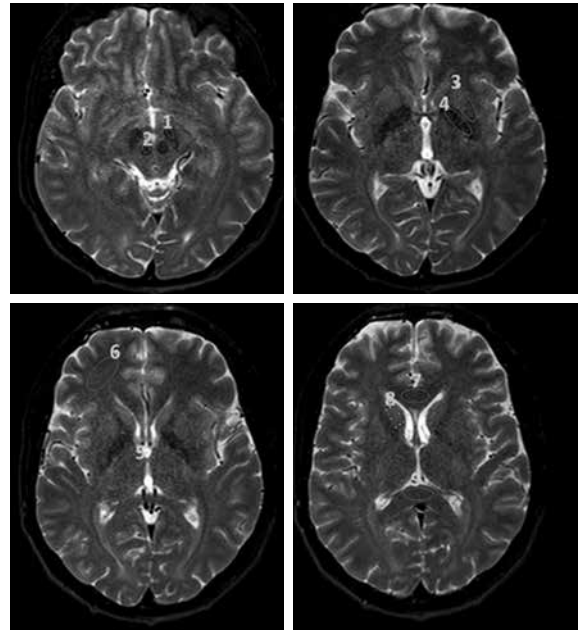
Olguların total kortikal gri madde (TKGMV), total kortikal beyaz madde (TKBMV), subkortikal gri madde (SKGMV), total gri madde (TGMV), intrakraniyal volüm (İKV), beyin sapı (BsV), corpus callosum (CcV) ve bilateral talamus (ThV), nucleus caudatus (NcV), putamen (PV), globus pallidus (GpV), hippocampus (HcV), amigdala (AV), nucleus accumbens (NaV)'in volümleri santimetreküp (cm<sup>3</sup>) olarak ölçüldü. Gen değişimi saptanan gruptaki bir hasta ve kontrol grubundaki bir kontrol olgusunda teknik nedenler ile volümetrik analiz bilgisayar tarafından hesaplanmadığı için bu iki olgu volümetrik incelemede değerlendirme dışı bırakıldı. Volümlerin istatistiksel analizinde bireysel beyin volümü değişikliklerinin neden olabileceği olası yanlışlıkları önlemek ve

normalizasyonu sağlamak için her olgunun ölçülen nöroanatomik volümleri ANCOVA kovaryasyon analizi'nde İKV ile birlikte değerlendirildi.

Tüm olguların T1 FSE MTC (T1 ağırlıklı fast spin echo manyetizasyon transfer kontrast) kraniyal MR görüntüleri elde edildi. T1 FSE MTC sekansı ile elde edilen verilerden aynı iş istasyonu kullanılarak substantia nigra düzeyinde sinyal intensite ölçümleri gerçekleştirildi. Aynı zamanda her olgunun serebral pedinkül (SİSP) sinyal intensitesi ölçülüp, normalizasyonun sağlanması için SN'deki sinyal intensitesi serebral pedinkül intensitesine oranlanarak (SISN/SİSP), SN kontrast oranı hesaplandı.

Bazal gangliyonları ve mezensefalonu içerisine alacak şekilde frontobazal seviyeden ve tektal plate'in inferior ucundan geçecek planda aksiyel T2 relaksasyon haritasını oluşturacak farklı TE zamanlarında (20,40,60,80,100) görüntüler elde edildi.

İş istasyonunda T2A serilerden otomatik olarak oluşturulan T2A relaksasyon haritası üzerinde; bilateral kaudat nucleus (Nc-T2R),



Şekil 1. T2 Relaksasyon süreleri ölçülen yapıların manyetik rezonans görüntüsü.

1: Substantia nigra; 2: Red nucleus; 3: Putamen; 4: Globus pallidus; 5: Talamus; 6: Frontal beyaz cevher; 7: Korpuskallozum korpusu; 8: Nucleus caudatus; 9: Korpus kallozum spleniumu.

**Tablo 1.** Kraniyal manyetik rezonans sekans parametreleri

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Matris	FOV	NSA	Kesit kalınlığı (mm)	Süre (sn)
3D T1 TFE	8.1	3.72	240×240	240×240	1	1×1×1	293
T2 calculation	990	20, 40, 60, 80, 100	256×199	230×230	3	2.7	184
T1 FSE MTC	698	18	460×362	230×230	3	2.7	716

TR: Repetition time; TE: Time to echo; FOV: Field of view; NSA: Number of signal averages; TFE: Turbo field echo; FSE: Fast spin echo; MTC: Magnetization transfer contrast.

putamen (P-T2R), globus pallidus (Gp-T2R), talamus (Th-T2R), frontal beyaz cevher (FBC-T2R)'in T2 relaksasyon süreleri tek tek ölçülüp iki taraflı olan bu yapıların her birinin ortalama T2 relaksasyon süreleri analizlerde kullanıldı. Korpus kallozumun hem splenium (CcS-T2R) hem de korpusunun (CcC-T2R) relaksasyon süresi ayrı ayrı ölçülüp analizlerde kullanıldı (Şekil 1).

Tüm ölçümler nöroradyoloji pratiğinde 15 yılın üzerinde deneyimi olan radyoloji uzmanı tarafından olguların hangi gruba ait oldukları bilinmeksizin gerçekleştirildi. Kraniyal MR sekans parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.

### Genetik inceleme

Genetik geçişli parkinsonizmin saptanabilmesi amacıyla rutin poliklinik takipleri sırasında Tıbbi Biyoloji bölümü Nörojenetik Laboratuvarına gönderilen periferik venöz kan örneği ile tüm hastaların genetik incelemesi yapılmıştır.

Periferik kan örneği her hastada periferik ven enjeksiyonu ile alındı. DNA ekstraksiyonu kullanılan kitin prosedürüne göre yapıldı (Roche, Cat No: 11796828001, Almanya). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi; PARKİN (OMIM: 602544; GenBank: NM\_004562.2), PİNK1 (OMIM: 608309; GenBank: NM\_032409.2), DJ1 (OMIM: 606324; GenBank: NM\_001123377.1) ve SNCA (OMIM: 163890; GenBank: NM\_001146055.1) genlerinin tümünün ekzonlarına ve intronik bölgelerine uygulandı. Her bir 15 µL'lik PCR karışımı 0.15 mM deoksiribonükleozid trifosfat (DNTP-PromegaU1515, ABD), 500u/5u-µL ünite Taq DNA polimeraz (Promega-M8305), ve 150 ng genomik DNA içermiştir. Polimeraz zincir

reaksiyonu materyalinin kalitesi %2'lik agaroz jel elektroforezi ile analiz edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri heterodubleks analiz (HDA) ile değerlendirildi.

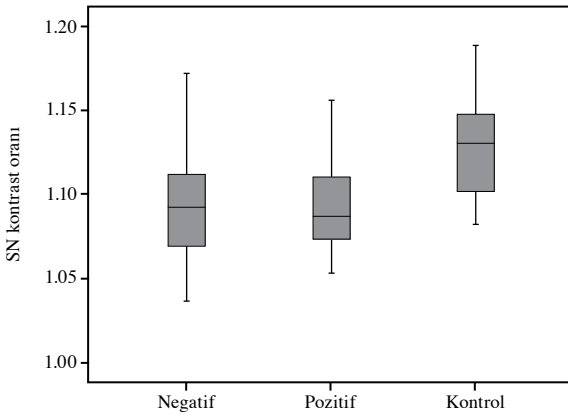
Toplumda tanımlanan tüm farklı gen haplotipleri sıralandı. Her sekans için saf PCR ürünü "Wizard® Genomik DNA Pürifikasyon Kiti (PROMEGA, A1120,USA)" ile pürifiye edilip, 20 µL'lik sekanslanan reaksiyon volümü kullanıldı. DNA sekanslanmasında CEQ8000 DNA Analiz Sistem'i kullanıldı. Saptanan gen değişikliklerinin PH ile ilişkisinin doğrulanması için "<http://www.ensembl.org/>" veritabanından faydalanıldı. Yine PARKİN, PİNK1, DJ1 ve SNCA genlerinde saptanan bu genetik mutasyonların ve değişimlerin, genlerin yapısal, işlevsel ve protein sentezleme fonksiyonları üzerine etki edip etmediği, PH ilişkili olup olmadığını araştırmak için bazı web tabanlı veritabanlarından faydalanıldı (<http://sift.jcvi.org/>), (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), (<http://www.umd.be/HSF/>), (<http://www.lovd.nl/3.0/home>)

Hastalar; PH ile ilişkisi olduğu düşünülen genetik mutasyonları veya gen değişiklikleri olanlar "gen değişimi olan hasta grubu", olmayanlar ise "gen değişimi olmayan hasta grubu" olarak iki gruba ayrıldı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizinde kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler "sayı" ve "yüzde" olarak, normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için medyan (minimum-maximum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in





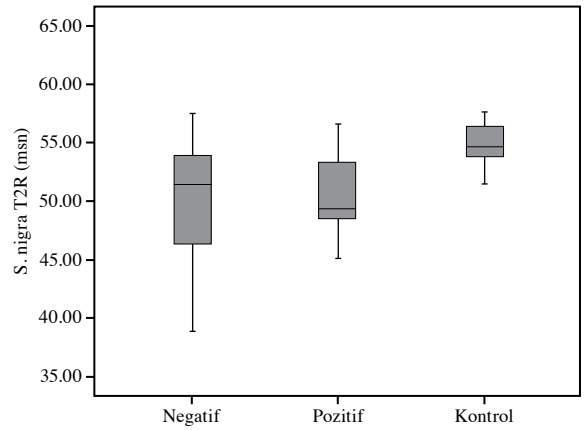
**Şekil 2.** Substantia nigra kontrast oranının gruplar arasındaki karşılaştırması.

Negatif: Gen değişimi saptanmayan; Pozitif: Gen değişimi saptanan.

Kraniyal MR görüntülemelerinde SN kontrast oranlarının ortalama değerleri; gen değişimi pozitif grupta  $1.09 \pm 0.28$ , gen değişimi negatif grupta  $1.1 \pm 0.04$  ve kontrol grubunda  $1.13 \pm 0.03$  idi. Her iki hasta grubunun da SN kontrast oranı kontrol grubuna kıyasla düşüktü (Şekil 2). Ancak bu değerler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sadece gen değişimi pozitif grubunun değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşüktü ( $p=0.036$ ), (Tablo 3). Her iki hasta grubunda SN kontrast oranındaki düşüklüğün hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkisini incelediğimizde herhangi bir bağıntı yoktu.

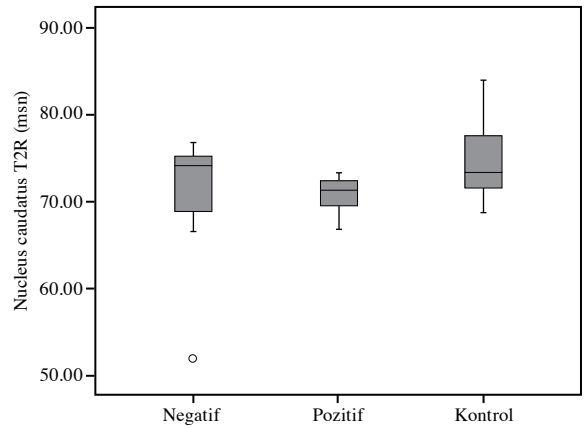
Hasta ve kontrol gruplarının T2 relaksasyon süreleri incelendiğinde, SN-T2R iki hasta grubunda da kontrol grubuna kıyasla düşüktü. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.022$  ve  $p=0.019$ ). Hasta gruplarının kendi aralarındaki değerlendirmesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 3).

Yine Nc-T2R bakıldığında her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre relaksasyon



**Şekil 3.** Substantia nigra T2 relaksasyon süresinin gruplar arasındaki farklılığı.

Negatif: Gen değişimi saptanmayan; Pozitif: Gen değişimi saptanan.



**Şekil 4.** Nucleus caudatus T2 relaksasyon süresinin gruplar arasındaki farklılığı.

Negatif: Gen değişimi saptanmayan; Pozitif: Gen değişimi saptanan.

sürelerinde belirgin düşüklük gözlemlendi (Şekil 4). Ancak istatistiksel analizlerde sadece gen değişimi saptanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında bunun anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.012$ ). Hasta gruplarının Nc-T2R'si birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir

**Tablo 3.** Hastaların ve kontrol gruplarının SN kontrast oranının karşılaştırılması

	I	II	III	İkili karşılaştırma testi*			
	Gen değişimi saptanan	Gen değişimi saptanmayan	Kontrol	I'e karşın II	I'e karşın III	II'ye karşın III	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p	p	p	
SN kontrast oranı ( $S_{SN}/S_{SP}$ )	$1.09 \pm 0.028$	$1.1 \pm 0.04$	$1.13 \pm 0.03$	0.027	0.958	0.036	0.067

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma;  $S_{SN}$ : Substantia nigra sinyal intensitesi;  $S_{SP}$ : Serebral pedikül sinyal intensitesi; \* İkili karşılaştırma analizinde Tukey testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.** Subkortikal yapıların T2 relaksasyon süreleri (msn) ve gruplar arasındaki karşılaştırması

	I	II	III	İkili karşılaştırma testi*			
	+	-	Kontrol		I'e karşın II	I'e karşın III	II'ye karşın III
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p	p	p	p
Nucleus caudatus-T2R	70±2	71±7	74±4	0.036	0.085	0.012	0.43
Putamen-T2R	63±7	63±6	65±4	0.192			
Globus pallidus-T2R	48±4	48±3	51±3	0.091			
Talamus-T2R	73±3	72±2	74±3	0.743			
FBC-T2R	69±2	69±3	66±6	0.891			
Red Nukleus- T2R	56±3	57±4	58±4	0.568			
Substantiya nigra-T2R	50±3	50±5	54±4	0.01	0.998	0.022	0.019
Cc-genu-T2R	65±2	65±2	66±3	0.36			
Cc-splenium-T2R	75±4	74±4	75±4	0.579			

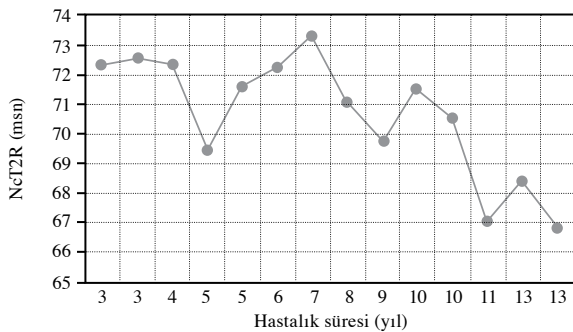
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; T2R: T2 relaksasyon süresi; FBC: Frontal beyaz cevher; Cc: Corpus callosum; \* İkili karşılaştırma analizinde Tukey testi kullanılmıştır.

farklılık olmadığı gözlemlendi. Diğer subkortikal yapıların T2R incelemesinde gruplar arasında belirgin bir farklılık yoktu (Tablo 4). Hastaların relaksasyon süresi ölçümlerinin hastalığın evresi ve süresi ile korelasyonu incelendiğinde sadece gen değişimi saptanan hastalarda Nc-T2R'nin hastalık süresi ile negatif korelasyonu olduğu görüldü (Şekil 5), ( $p<0.001$   $r = -0,76$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının volümetrik ölçümleri ve gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda elde edilen p ve r değerleri Tablo 5'de verilmiştir. Volümetrik ölçümlerin analizinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

## TARTIŞMA

Parkinson hastalığında SNC'de dopamin içeren hücrelerin kaybının hastalıktan



**Şekil 5.** Gen değişimi saptanan grupta hastalık süresi arttıkça N. caudatus T2 relaksasyon süresi (NcT2R) azalmaktadır.

sorumlu olduğu bilinmektedir. Paramanyetik özellik melanin için bilinen bir özelliktir. Nöromelanin, kimyasal olarak melanine benzer özelliktedir ve paramanyetik özellikleri demir içeriği ile ilişkilidir ki bu da kraniyal MR'de T1 sekansında sinyal artışına (hiperintesite) neden olur.<sup>[12]</sup> Parkinson hastalığında SN'de nöromelanin azalması hastalığa özgün ve progresyonu belirleyici bir faktördür. İçerdiği nöromelanin pigmenti nedeni ile SN'nin T1 sekansındaki MR'de hiperintesitesi ve SN volümü ölçülüp PH ile ilişkisi araştırılmıştır.

Sasaki ve ark.<sup>[13]</sup> 3T MR T1 sekansında lokus cereleus (LC) ve SNC'deki sinyal artışının nöromelanin miktarı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Nakane ve ark.<sup>[14]</sup> 3D-T1 ağırlıklı 1.5T MR'de manyetizasyon transfer efekti kullanmışlardır. Bu yöntem ile arka plandaki beyin bölgesinin sinyallerini baskılayıp, nöromelanin içeren SNC ve LC'nin sinyal artışı artırılmış, bu bölgelerdeki kontrast farkının içerdikleri nöromelanin ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Ohtsuka ve ark.<sup>[7]</sup> SNC ve LC'de 3T MR T1 sekansında nöromelanin duyarlı görüntüleme PH kontrast oranında ve sinyal artışında kontrol grubuna kıyasla belirgin düşüklük saptamışlardır. Ancak hastalığın evresi ile kontrast oranı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

**Tablo 5.** Olguların volümetrik ölçümlerinin (cm<sup>3</sup>) gruplar arasındaki karşılaştırması ve p-değerleri

	I	II	III	İkili karşılaştırma testi*			
	Pozitif	Negatif	Kontrol	I'e karşın II	I'e karşın III	II'ye karşın III	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p	p	p	p
Intrakraniyal volümler	1044.2±135.7	1017±111	1020 ± 95	0.397	-	-	-
TKGM	406.7±47.5	420.3±61.7	412.8±32.3	0.773	0.178	0.441	0.582
TKBM	481.2±58.6	461.4±41.5	466.2±31.6	0.635	0.355	0.521	0.796
SKGM	161.6±17.8	163.7±23.5	170.5±10.4	0.199	0.433	0.075	0.283
Total gri madde	568±62	584.1±82	583.3±39	0.365	0.196	0.252	0.914
Talamus	13.1±1.5	13.3±1.2	13.2±1.2	0.818	0.531	0.722	0.799
Nucleus caudatus	6.6±1.2	6.7±1.2	7.15±0.5	0.255	0.547	0.102	0.279
Putamen	10.3±1.7	10.4±2.1	10.9±1	0.509	0.736	0.261	0.411
Globus pallidus	3±0.45	3.08±0.3	3.2±0.3	0.730	0.554	0.878	0.461
Hipokampus	7±1.1	8.1±0.8	8±0.8	0.454	0.222	0.398	0.729
Amigdala	3.3±0.5	3.2±0.5	3.43±0.3	0.616	0.989	0.396	0.394
Nucleus accumbens	1.27±0.2	1.24±0.25	1.3±0.2	0.669	0.879	0.398	0.494
Beyin sapı	20±2	20±1.8	21.08±2.6	0.288	0.833	0.213	0.141
Korpus kallozum	3±0.6	3±0.4	3.2±0.4	0.414	0.311	0.810	0.217

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; TKGM: Total kortikal gri madde; TKBM: Total kortikal beyaz madde; SKGM: Subkortikal gri madde; \* İkili karşılaştırma analizinde Tukey testi kullanılmıştır.

Schwarz ve ark.<sup>[8]</sup> çalışmalarında, erken evre PH'de %47, geç dönem hastalarda ise %78 oranında SNC'de volüm azalması saptanmıştır. H&Y Evre 1'de %40, evre 2'de %75 nöromelanin kaybı gösterilmiştir. Sonuç olarak, T1 ağırlıklı manyetik transfer özellikleri ile; nöromelanin ile ilişkili SN volüm azalması ve intensite kaybının, hastalık progresyon takibinde ve tanı koymada *in vivo* yeni bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır.

Biz de hastalarımızda SN'de azalmış kontrast oranını gösterdik. Literatürdeki birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde SN'de azalmış kontrast oranı saptanmıştır. Ohtsuka ve ark.<sup>[7]</sup> ile Schwarz ve ark.<sup>[8]</sup> yaptıkları çalışmaya benzer olarak SN kontrast oranının hastalığın evresi ile bir bağlantısını kuramadık. Diğer çalışmalardan farklı olarak, biz, SN'nin bölgelerini ayrı ayrı değerlendirmenin, sınırlarını belirlemenin 3T MR'de zor olduğunu ve çok da sağlıklı bir sonuç vermeyeceğini düşündüğümüzden, SNC ve SNr olarak farklı alanlara ayırmaktan ziyade kraniyal MR T1 sekansında SN'de görülen hiperintens alanda saptadığımız sinyal artışını değerlendirdik. Yine SN volümünün 3T

MR'de ölçülmesini doğru ve sağlıklı bir sonuç vereceğini düşünmediğimiz için SN volüm ölçümü yapmadık. Lokus cereleus kontrast oranının ölçümü de bu çalışma kapsamında incelenmeyen diğer bir parametredir.

Hücre ve hayvan kaynaklı birçok çalışmada özellikle SN'de artmış demir içeriğinin PH patolojisi ve etyolojisindeki rolü gösterilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Trivalent demir (Fe+3) paramanyetik özelliği nedeni ile T2R'de azalma ve 1/T2R formülü ile elde edilen R2\* değerinde artmaya neden olduğundan R2\*'nin demir içeriği ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır.<sup>[12,17,18]</sup> Nöroradyolojik incelemeler arasında kraniyal MR ile artmış demir birikiminin gösterilmesi nigral dejenerasyon için bir belirleyici olmaktadır. Normal yaşlanma sürecinde, özellikle SN, Gp, red nukleus ve putamende belirgin olmakla birlikte, dopamin sentezinde önemli olan demir birikimi görülmektedir.<sup>[19]</sup>

Parkinson hastalarında SN'de belirgin Fe birikimi daha önce gösterilmiştir.<sup>[9,15,20]</sup> Ancak putamen ve globus pallidus ile ilgili farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar vardır. Putamende demir birikiminin Parkinson



hastalarında kontrol grubuna göre arttığını,<sup>[9,19-24]</sup> azaldığını<sup>[15,25,26]</sup> veya bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde değişmediğini<sup>[6,27]</sup> gösteren çalışmalar vardır. Kaudat nukleustaki demir birikimi de önceki bir çalışmada saptanmıştır.<sup>[23]</sup> Yine Gp'da demir birikiminin azaldığını<sup>[28]</sup> ve değişmediğini<sup>[6]</sup> gösteren yayınlar vardır.

Antonini ve ark.<sup>[22]</sup> 30 Parkinson hastası ve 33 sağlıklı gönüllüde T2R ölçümü yapmışlardır. SNc, putamen ve kaudat nukleusta azalmış T2R saptamış ancak T2R ile hastalık şiddeti, evresi ve süresi ile bir bağlantı kuramamışlardır.

Wallis ve ark.<sup>[19]</sup> çalışmalarında; 70 Parkinson hastası ve 10 kontrol bireyinin 3T MR (R2- relaksasyon oranı) görüntülerinde SN, frontal lob beyaz cevher, putamenden kayıtları alınarak değerlendirme yapılmış ve hastalığın motor skorlarla ilişkisine bakılmıştır. R2 relaksasyon oranları PH'de anlamlı artış göstermiştir. Özellikle SN'deki artışla motor semptom şiddeti arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuş fakat hastalık süresi ile ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada putamende de demir birikimi gösterilmiştir.

Çalışmamızda SN'de her iki hasta grubunda da kontrollere kıyasla T2R'de azalma saptadık. Bu açıdan diğer çalışmalara benzer bir sonuç elde ettik. Ayrıca kaudat nukleusta her iki hasta grubunda da, diğer çalışmalara benzer şekilde T2R düşüktü. İkili karşılaştırmada gen değişimi saptadığımız gruptaki düşüklüğün anlamlı olduğu istatistiksel analizlerde gösterildi. Yine gen değişimi olan grupta saptanan hastalardaki bu düşüklüğün hastalık süresi ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ancak NcT2R dışındaki relaksasyon süresi ölçümlerinin hastalık evresi ve şiddeti ile bağlantısını kuramadık. İncelediğimiz diğer subkortikal yapılarda T2R'de herhangi bir düşüklük saptamadık.

Lewy cisimcikleri PH'nin karakteristik patolojik bulgusudur. Lewy cisimciklerinin SNc'deki tutulumu PH'nin klasik motor bulgularına neden olan hasardan sorumludur. Ayrıca ekstranigral yapılarda da bu tutulum sekonder hasarın olduğu bilinmektedir. Bu patolojik tutulumun subkortikal yapılardan başlayıp sonrasında limbik yapıları ve

nihayetinde özellikle ileri evrelerde neokorteksi tuttuğu ve bunun beyinde bazı yapısal anormalliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu nöropatolojik değişikliklerden yola çıkarak, özellikle demansı olan PH'deki bu yapısal değişikliklerin saptanmasına yönelik çeşitli çalışmalarda farklı tekniklerde nörogörüntülemeler yapılmıştır. Medial temporal lobta, frontal lobta, occipital, temporal ve pariyetal lobta gri madde volümünde kontrol grubuna kıyasla azalma saptayan çalışmalar vardır. Yine bu çalışmaların bir kısmında; subkortikal yapılarda, talamusta, bazal gangliyonlarda volüm azalması saptandığını gösterenler de vardır.<sup>[9]</sup>

Biz de kraniyal MR görüntülemelerde son olarak olgularda bazı kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümlerini yapıp PH ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle beyindeki bazı bölgelerin volümlerini Freesurfer 5.0 programı ile otomatik olarak ölçüp gruplar arasında değerlendirdiğimizde anlamlı bir bağlantı kuramadık.

Tınaz ve ark.nın<sup>[29]</sup> çalışmasında; erken evre Parkinsonlu olgularda ve kontrol grubunda, kortikal kalınlık, subkortikal volüm çalışması yapılarak sonuçlara bakıldığında; Parkinsonlu olgularda kontrollere kıyasla orbito-frontal korteks, prefrontal korteks, oksipitoparietal bölgelerde fokal kortikal incelleme ve subkortikal striatal volüm azalması gözlenmiştir. Bu hastaların tümünde emosyonel değişiklikler (anksiyete bozukluğu, depresyon) mevcut olup belki de emosyonel değişikliklerin kortikal yapılarda değişikliklere neden olarak ileride gelişebilecek kognitif yıkımın bir habercisi olabileceği ve yine erken dönem PH için MR volümetrinin bir biyobelirteç olabileceği görüşü savunulmaktadır.

Bilgic ve ark.<sup>[30]</sup> PARKIN mutasyonu taşıyan ve taşımayan, genç başlangıçlı ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarını aldıkları çalışmalarında özellikle PARKIN mutasyonu taşıyan hastalarda bilateral nucleus kaudatusta kontrol grubuna ve PARKIN mutasyonu taşımayan hastalara kıyasla anlamlı bir azalma olduğunu ve PARKIN mutasyonunun bazal gangliyonlarda volüm azalması açısından bir risk olabileceğini öne

sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda bir hastada kesin PARKIN mutasyonu saptanmış olup ve diğer hastalarda SNP şeklinde gen değişimi vardı. Bu yüzden bu çalışma ile karşılaştırmasında kesin bir sonuç veremedik. Bununla birlikte patojenik etkisi net olarak bilinmeyen SNP'lerin hastalık gelişimi açısından etkin olabileceği görüşüne de dikkat çekmek istedik.

Lee ve ark.<sup>[31]</sup> demansı olmayan Parkinson hastalarında yaptıkları çalışmada kortikal gri madde ve beyaz madde volümünde bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir değişiklik saptamamış ancak putamen ve hipokampus volümlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Tüm diğer çalışmalara baktığımızda bunların büyük bir çoğunluğunda İPH, atipik parkinsoniyen hastalıklar, geç başlangıçlı diğer parkinsonizm hastalarının değerlendirildiği görülmektedir. Genetik geçişli Parkinsonlu olgular üzerinde yapılmış çalışma oldukça nadirdir. Birkaç volumetrik incelemenin yapıldığı çalışmada genetik geçişli parkinsonlu olguların değerlendirildiği göze çarpmaktadır. Literatürde genetik geçişli Parkinson hastalığı olanlarda T2R ve SN kontrast oranını inceleyen çalışmalar araştırıldığında henüz böyle bir çalışma yapılmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın bu yönü ile diğer çalışmalardan farklı olduğuna dikkat çekmek isteriz. Ancak radyolojik bulgular incelendiğinde genel olarak diğer çalışmalara benzer şekilde, özellikle gen değişimi saptanan grupta SN kontrast oranı ve T2R'de ve NcT2R'de azalma saptanmıştır. Bu da GBPH ve GGPH'lerin diğer parkinsonizm türleri ile her ne kadar farklı nedenlerden kaynaklansa da ortak bir patolojisi olduğunu ve kraniyal MR'de benzer şekilde bulgulara neden olabileceğini göstermektedir. Kraniyal MR'deki bu bulguların diğer parkinsonizm türlerinde olduğu gibi GGPH ve GBPH'de de erken tanıda önemli olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda yine diğerlerinden ayırt edecek diğer bir özellikte; kortikal ve subkortikal bazı yapıların volumetrik ölçümlerinin yanı sıra bazal gangliyonların ve SNc'nin T2-relaksasyon süresi ölçümleri ve SNc kontrast oranı da hesaplanıp, hastalık ile ilişkisine bakılmış olmasıdır. Birçok

çalışmada bu incelemelerden sadece biri yapılmışken biz tümünü değerlendirmeye aldık.

Parkinson hastalığında SNP şeklindeki gen polimorfizminin, mutasyonlar kadar olmasa da hastalık üzerine etkisi olduğu ve PH gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Ancak halen bu gen değişimlerinin patojenitesi tartışmalıdır. Çalışmamızda SNP saptanan olguların tümünde parkinsonizm bulguları vardı. Yine saptadığımız kraniyal MR'deki değişiklikler diğer parkinsonizm türlerindeki ile benzerdi. Bu da SNP'lerin PH gelişiminde rolü olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Olgu sayısının ve verilerin ileriki çalışmalarda artırılması ile belki de SNP'lerin PH gelişimindeki rolünün sanıldığından daha da fazla olduğu gösterilebilecektir.

Parkinson hastalığında erken tanı koyma ve tedaviye erken başlama, hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle erken tanıda yardımcı olabilecek radyolojik veya biyokimyasal yöntemlerin kullanıldığı çalışmaların da büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, editors. Handbook of Parkinson's Disease. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2003. p. 71-107.
2. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006;5:355-63.
3. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, Putzke DJ. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:139-45.
4. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 2000;321:21-2.
5. Kitao S, Matsusue E, Fujii S, Miyoshi F, Kaminou T, Kato S, et al. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroradiology* 2013;55:947-53.

6. Matsuura K, Maeda M, Yata K, Ichiba Y, Yamaguchi T, Kanamaru K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur Neurol* 2013;70:70-7.
7. Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Koide M, Kato K, Takahashi J, et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013;541:93-8.
8. Schwarz ST, Rittman T, Gontu V, Morgan PS, Bajaj N, Auer DP. T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1633-8.
9. 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;253:26-32.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-9.
11. Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2\*-weighted MRI at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 1994;32:335-41.
12. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, Gerlach M, Riederer P, Double KL. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2005;75:109-24.
13. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahashi J, Otsuka K, Tsuchiya K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006;17:1215-8.
14. Nakane T, Nishihashi T, Kawai H, Naganawa S. Visualization of neuromelanin in the Substantia nigra and locus ceruleus at 1.5T using a 3D-gradient echo sequence with magnetization transfer contrast. *Magn Reson Med Sci* 2008;7:205-10.
15. Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain* 2000;123:2423-31.
16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
17. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-55.
18. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:213-26.
19. Wallis LI, Paley MN, Graham JM, Grünewald RA, Wignall EL, Joy HM, et al. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1061-7.
20. Chen JC, Hardy PA, Kucharczyk W, Clauberg M, Joshi JG, Vourlas A, et al. MR of human postmortem brain tissue: correlative study between T2 and assays of iron and ferritin in Parkinson and Huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:275-81.
21. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1-25.
22. Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesiger P, Anliker M. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:697-700.
23. Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR, Clarke DT. Iron in the basal ganglia in Parkinson's disease. An in vitro study using extended X-ray absorption fine structure and cryo-electron microscopy. *Brain* 1999;122:667.
24. Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999;56:225-8.
25. Brar S, Henderson D, Schenck J, Zimmerman EA. Iron accumulation in the substantia nigra of patients with Alzheimer disease and Parkinsonism. *Arch Neurol* 2009;66:371-4.
26. Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, et al. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology* 1999;211:489-95.
27. Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008;70:1411-7.
28. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991;114:1953-75.
29. Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:436-41.

30. Bilgic B, Bayram A, Arslan AB, Hanagasi H, Dursun B, Gurvit H, et al. Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:562-6.
31. Lee HM, Kwon KY, Kim MJ, Jang JW, Suh SI, Koh SB, et al. Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:622-6.