

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA SUBSTANTİA NİGRANIN
DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MRG BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Cemil DAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

Radyoloji Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta tez yönetmeni hocam Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR olmak üzere tüm hocalarıma, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Said BERİLGİN'e, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, her zaman bana destek olan aileme ve sevgili eşim Hayat'a teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Parkinson hastalarında substantia nigranın difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DA-MRG) bulgularını ortaya koymak ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 20 parkinson hasta ve 20 sağlıklı gönüllü olgu alındı. Bu olgularda difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile b100, b600 ve b1000 gradient değerlerinde difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntüler (EPI) alınıp, her grubun b100, b600 ve b1000 değerlerinde görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient=ADC) haritaları üzerinden bilateral substantia nigradan ölçüm yapıldı.

Kontrol grubunda b100 için ortalama ADC değerleri substantia nigrada $125 \pm 30 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$, parkinson hastalarında b100 için ortalama ADC değerleri substantia nigrada $100 \pm 44 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$, kontrol grubunda b600 için ortalama ADC değerleri substantia nigrada $78 \pm 16 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$, parkinson hastalarında b600 için ortalama ADC değerleri substantia nigrada $70 \pm 14 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur. b1000 için kontrol grubunda $60 \pm 14 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$; parkinson hastalarında $58 \pm 08 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.

Parkinson hastalarında DA-MRG incelemesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama substantia nigradaki ADC değerlerinde istatistiksel olarak b100’de anlamlı değişiklik saptanmış olup b600 ve b1000’de anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, substantia nigra, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DA-MRG)

ABSTRACT
DIFFUSION MRI FINDINGS OF SUBSTANTIA NIGRA AT PATIENTS
WITH PARKINSON'S DISEASE

The aim of this study is to reveal the finding of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at substantia nigra in patients with parkinson's disease and to compare results with the control group.

The study included 20 patients with Parkinson's disease and 20 healthy volunteers. In these cases, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) and diffusion weighted echo-planar images (DW-EPI) at b100, b600 and b1000 gradient values were taken and the measurements were made through the maps of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) of each group at b100, b600 and b1000 values from substantia nigra.

Mean ADC values at b100 for the control group were found as $125 \pm 30 \times 10^{-4}$ mm²/sec in substantia nigra and these values at b100 for patients with Parkinson's disease were found as $100 \pm 44 \times 10^{-4}$ mm²/sec. For b600, $78 \pm 16 \times 10^{-4}$ mm²/sec were found in control group and $70 \pm 14 \times 10^{-4}$ mm²/sec patients with Parkinson's disease. For b1000 $60 \pm 14 \times 10^{-4}$ mm²/sec were found in control group and $58 \pm 08 \times 10^{-4}$ mm²/sec patients with Parkinson's disease.

When DW-MRI examination in patients with Parkinson's disease was compared with control group, changes at mean ADC values for b100 in substantia nigra were found statistically significant. However, there were no significant changes at ADC values for b600 and b1000 in substantia nigra at patients with Parkinson's disease and control group.

Keywords: Parkinson's disease, substantia nigra, diffusion weighted magnetic resonance imaging

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Parkinson Hastalığı	3
1.1.1. Patogenezi	3
1.1.2. Klinik Bulgular	4
1.1.2.1 Motor Bulgular	4
1.1.2.2. Motor Olmayan Bulgular	6
1.1.3. Parkinson Hastalığının Nörokimyası ve Nöropatolojisi	7
1.1.4. Parkinson Hastalığının Tedavisi	10
1.1.4.1 Parkinson Hastalığının Medikal Tedavisi	10
1.1.4.2. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi	12
1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
1.2.1. MRG’de Temel Fizik Prensipler	13
1.2.2. Fonksiyonel MRG	15
1.3. Difüzyon MRG	15
1.3.1. Tarihçe ve Tanım	15
1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerin Elde Edilmesi	21
1.3.3. DAG (DWI=Diffusion weighted imaging)	22
1.3.4. Difüzyon Ağırlıklı MRG’de çekim sonrası verilerin işlenmesi	22
1.3.5. Klinik Uygulamalar	25

2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Çalışma Grubu	31
2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	31
2.3. Görüntülerin Analizi	32
2.4. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Oranları	33
Tablo 2. Kontrol grubunda substantia nigra (SN) ADC değerleri	33
Tablo 3. Parkinson hastalarının substantia nigra ortalama ADC değerleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki depominerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik hasarı	9
Şekil 2.	Pozitif yüklü protonların spin hareketi	14
Şekil 3.	Hidrojen atomlarının A) Manyetik alan dışında ve B) Manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması.	15
Şekil 4.	İzotropik ve anizotropik difüzyon	17
Şekil 5.	Spin eko difüzyon MRG diyagramı. G: gradientin gücü, δ : gradientin süresi, Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre	18
Şekil 6.	Difüzyon görüntüleme elipsoidi. Fiziksel gradyan koordinat sistemi (x,y,z) ve difüzyon elipsoidi eksenleri e_1 , e_2 , e_3 görülmektedir.	19
Şekil 7.	Difüzyon vektörü	20
Şekil 8.	Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı	21
Şekil 9.	Difüzyon görüntüleme	23
Şekil 10.	ADC haritası	24
Şekil 11.	Hiperakut infarktta DA-MRG. A) EP SE T2 görüntü normaldir. B) DA-MRG'de sol orta serebral arter sulama alanında yüksek sinyal. C) ADC haritasında aynı alanda düşük sinyal hiperakut infarktı temsil etmektedir	25
Şekil 12.	İnfarakt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi	26
Şekil 13.	Yüksek ve düşük selüleriteli bölgelerde su moleküllerinin hareketleri ve birim zamanda kat ettikleri mesafeler (x) izlenmektedir	28
Şekil 14.	Parkinson hastalarında b100'de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	34
Şekil 15.	Parkinson hastalarında b600'de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	35
Şekil 16.	Parkinson hastalarında b1000'de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	35

Şekil 16. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b100’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri	36
Şekil 18. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b100’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	36
Şekil 19. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b600’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri	37
Şekil 20. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b600’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	37
Şekil 21. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b1000’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri	38
Şekil 22. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b1000’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri	38
Şekil 23. Hasta grubu b1000 bayan yaş-ADC arasındaki korelasyon	39
Şekil 24. Kontrol grubu b1000 bayan yaş-ADC arasındaki korelasyon	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC	: Apperent Diffusion Coeffisient
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DA-MRG	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
EP	: Ekoplanar
EPI	: Echo Planar Imaging
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
FOV	: Field Of View
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NEX	: Number of Excitations
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PD	: Proton dansite
PH	: Parkinson hastalığı
ROI	: Region of interest
SE	: Spin eko
SN	: Substantia nigra
SNc	: Substantia nigra pars kompakta
SNr	: Substantia nigra pars retikülata
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STN	: Subtalamik nükleus
T	: Tesla
T1A	: T1 ağırlıklı
TE	: Time Echo
TR	: Time Repetition

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından, istirahat tremoru, hafif kambur duruş, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğiliminin birlikte görüldüğü bir tablo olarak tarif edilmiş ve ‘shaking palsy’(titrek felç) adıyla tanımlanmıştır (1). Fransız hekim Jean Marie Charcot ise rijidite, mikrografi ve duyuşal değişiklikleri de eklemiş, orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (2).

Parkinson Hastalığı, nigrostriatal yolda progresif nörodejenerasyonla giden, substansiya nigra pars kompakta (SNc) ile lokus seruleus ve vagusun dorsal nukleusunun da içinde bulunduğu diğer beyin sapı yapılarında ‘Lewy cisimciği’olarak adlandırılan sitoplazmik proteinöz agregatların görüldüğü bir hastalıktır (3-5). Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, bu hastalığın prevalansının genel popülasyonda binde 2-3, 55 yaş üzerinde ise %1 olduğunu göstermiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ancak tüm hastaların %5’inde hastalık 40 yaşından önce başlar. 20 yaşın altında başlayanlarda ise juvenil Parkinson hastalığından söz edilir (6).

Hastalığa ilişkin patolojik değişiklikler stereotipiktir. SNc’deki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak ubiquitin denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir (3, 4). Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %70-80 oranında gerçekleşmesi gerekmektedir. Ayrıca patolojik değişiklikler sadece substansiya nigra (SN) ile sınırlı değildir. Başta serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus, okulomotor nükleus, lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu olmak üzere, tüm beyin ve beyin sapını tutan yaygın nöron kaybı vardır.

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DA-MRG) su moleküllerinin mikroskobik hareketlerini inceleyen bir yöntemdir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) başlıca kullanım alanı inmenin görüntülenmesidir. Nöroradyoloji alanında yaygın olarak kullanılan bu yöntemin klinik kullanımı diğer sistemlere ait organlarda da giderek artmaktadır. Son gelişmeler sayesinde DAG’dan farklı uygulama alanlarında faydalanılmaktadır (7).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC (Apparent Diffusion Coefficient=görünür difüzyon katsayısı) haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden otomatik ölçümler yapılabilmektedir. Konvansiyonel MRG’de bazen benign ve malign lezyonları ayırt etmek oldukça zordur. Bazı durumlarda DA-MRG bize doku karakterizasyonunda fazlasıyla yardımcıdır. DA-MRG beyindeki çeşitli patolojik değişiklikler hakkında spesifik bilgi sağlarken; ADC haritası ise, su moleküllerinin difüzyonu ile ilgili kantitatif ölçümlerle beyindeki patolojik durumlarda değişiklik gösterir. ADC, DAG’dan hesaplanan kantitatif bir parametredir ve ekstrasellüler - ekstrasellüler boşluktaki su difüzyonu ile kapiller perfüzyonun kombine etkisini gösterir (8-10).

Pozitron emisyon tomografi (PET) tekniği ile erken dönem PH’da bazal ganglionlarda (özellikle putamende) dopamin transporter (DAT)’ın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (11). Bernheimer, putamende dopamin seviyesinin %80’nin altına düşmedikçe, klinik bulguların ortaya çıkmadığını ifade etmiştir (12). Bu da erken ve subklinik tanının önemini vurgulamaktadır. Ek olarak, Otsuka ve arkadaşları, putaminal bölgede 18 F-dopa uptake’nin azaldığını tespit etmişlerdir (13).

Yaş artışı ile doğru orantılı olarak her insanda, dopaminerjik nöron kaybı olmaktadır. Normalde, bu kayıp, PH’nın semptomlarını ortaya çıkarmak için gerekli dopamin sentezindeki azalma düzeyinin çok altındadır. Öte yandan, SN’deki nöron kaybını artıran bir genetik yatkınlık ya da enfeksiyon, travma, toksin veya serbest radikal üretimi gibi süreci hızlandıran risk faktörleri olabilir. Günümüzde, özellikle serbest radikal üretimi, PH patogenezi için tercih edilen bir hipotezdir (14).

Biz bu çalışmamızda 36-87 yaş arasındaki 20 parkinson hastasında DA-MRG tekniğini kullanarak bilateral substantia nigranın ADC değerlerini hesapladık. Elde edilen bulguları 39-80 yaş arasındaki 20 sağlıklı olgudan oluşan kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırdık. Böylece parkinson hastalarında beyinde substantia nigra DA-MRG bulgularını ortaya koymayı amaçladık.

1.1. Parkinson Hastalığı

1.1.1. Patogenezi

Hastalığa ilişkin patolojik değişiklikler stereotipiktir. SNc'deki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak ubiquitin denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir (3, 4). Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %70-80 oranında gerçekleşmesi gerekmektedir. Ayrıca patolojik değişiklikler sadece SN ile sınırlı değildir. Başta serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus, okulomotor nükleus, lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu olmak üzere, tüm beyin ve beyin sapını tutan yaygın nöron kaybı vardır.

Kortikostriatal sistemin organizasyonu, limbik, prefrontal, okulomotor ve motor kortikal alanların, bazal ganglion ve ventral talamik nükleusların analog kortikal alanları ile paralel devreleri aracılığı ile olmaktadır. Bu yollardaki fonksiyonel integrasyon striatal dopaminerjik reseptörlerdeki nöromodülasyon vasıtasıyla sağlanmaktadır. PH'da dorsal striatal dopamin azalmasına bağlı olarak bu modülasyon bozulmuştur. Sonuç olarak da motor korteks üzerindeki glutaminerjik uyarım inhibe olur ve istemli hareketlerde azalma meydana gelir. Putamendeki dopamin kaybı derecesi tam olmayan bir şekilde bradikinezinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Hastalık ilerledikçe kognisyon, duyu ve motivasyon bozuklukları motor problemi arttırır. Hastalığın erken dönemlerinde dopaminerjik replasman tedavisi (DRT) motor semptomları azaltır ve yaşam kalitesini arttırır (15).

Ventrolateral nigral dopaminerjik hücrelerdeki belirgin dejenerasyonun aksine, ventral tegmental alanda da daha az miktarda dopaminerjik nöron kaybı mevcuttur. Mezolimbik sistem özellikle yeme ve cinsel davranışları düzenlemektedir (16, 17).

Her ne kadar PH, motor anormalliklerin ön planda olduğu bir nörodejeneratif hastalık olarak bilinse de, davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da uzun süredir PH olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. PH'da non-motor semptomların gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları: hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif süreç, fiziksel hastalığa psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileridir (15, 18).

1.1.2. Klinik Bulgular

1.1.2.1 Motor Bulgular

Parkinson Hastalığı'nın kardinal klinik bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (19). Hastalığın başlangıcı genel olarak sinsidir. Belirtiler başlangıçta tek taraflı veya asimetriktir, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer.

Tremor: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en iyi tanımlanan ve en özgül bulgusudur. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan belirti tremordur. Seyir sırasında değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır (20). Tremor, tipik olarak istirahatte ortaya çıkar, fakat kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da görülebilir (postural tremor). Postural tremorun ayırt edici özelliği tremorun ortaya çıkmasında latent evre olmasıdır. PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru gözlenir (19). PH'da tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürmesi şeklinde olup para sayma tremoru olarak da adlandırılır. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Tremor hareketle artar ve uykuda kaybolur (3, 4).

Rijidite: PH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Genellikle tek taraflı bağılar, daha sonra karşı tarafa yayılabilir ve derecesi değişkendir (21). Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkar. O bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu büküncesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artıştır. El bileği kaslarında olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar (22).

Bradikinezi: PH'da bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik belirtisi bradikinezidir. 'UK Brain Bank'tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır (23).

Bradikinezinin görünümleri arasında yüzün ifadesiz görünüm alması, monoton konuşma, yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması, yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması, göz kırpm frekansının azalması sayılabilir (22). Bradikinezi başlangıçta sadece distal kaslarla

sınırlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) zamanla tüm kas grupları etkilenir (24).

Postural instabilite: PH'nın en az özgül, ancak en fazla özürülük yaratan kardinal bulgusudur. Postural instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybolması şeklinde tanımlanabilir (19). Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar ve PH'daki düşmelerin en önemli nedenlerinden biridir (22). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (25).

Yürüyüş ve donma: Küçük adımlarla yürüyüş mevcuttur. Hastalık ilerlediğinde baş göğüse eğilmiş şekilde fleksör pozisyonda, sırt öne eğik, kollar yanlarda hareketsiz şekildedir. Hastalar öne doğru itildiklerinde ağırlık merkezlerini yakalayamaz ve hızlanırlar (3, 4). Donma ilerlemiş PH'da görülür. Donma birkaç saniye süren ani, geçici hareket edememe halidir. Hasta aniden durduğunda tekrar yürümeye başlamakta zorlanır. Bu durum özellikle dar yerlerden geçerken veya dönmelerde hastayı zor durumda bırakır (3, 26).

Parkinson hastalığında baskılanamayan nazopalpebral refleks, artmış snout refleksi (dudakların üzerine vurulduğunda dudakların öne doğru büzülmesi), pozitif palmomenta refleks gibi canlı yüz refleksleri görülebilir (27). PH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (23, 28).

Parkinson sendromunun tanısı:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Rijidite
- Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

Parkinson hastalığı için dışlama kriterleri:

- Parkinsonizme yol açabilecek inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik ilaç kullanımı, hidrocefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması
- Okülojirik kriz
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken ve şiddetli otonomik yetmezlik
- Erken ve şiddetli demans
- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı
- Spontan remisyon
- İlk 3 yıldan sonra sadece unilateral tutulumun varlığı
- Babinski bulgusu
- Bilgisayarlı tomografide tümör veya kommunikan hidrocefalinin varlığı

Parkinson hastalığı için destekleyici kriterler:

- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması
- Unilateral başlangıç
- Progresif seyirli olması
- Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi
- L-DOPA'ya çok iyi (%70-100) yanıt olması
- En az 5 sene veya daha fazla L-DOPA'ya yanıtın devam etmesi
- L-DOPA'ya bağlı diskinezilerin ağır olması
- Klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi
- İstirahat tremorunun varlığı

1.1.2.2. Motor Olmayan Bulgular

Parkinson hastalarında motor olmayan belirtiler sık görülür. Demans olmayan PH'da yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda motor olmayan bozukluklar bulunmuştur (29). Hatta PH'da sıklıkla motor olmayan belirtilerin, hastalığın ana bir bulgusu olmadan da görüldüğü düşünülmektedir (30). Son dönemlerdeki çalışmalar,

bu belirtilerin sıklığı ve özellikle hastalığın ileri dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi üzerindeki ciddi etkilerine açıklık getirmiştir.

Parkinson hastalığında motor belirtilerin dışında depresyon, demans, bradifreni, vizyospasyal defisitler, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, olfaktör bozukluklar, dizatri, palilali, disfaji, siyalore, otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, aşırı terleme, miksiyon ve defekasyon problemleri), kramp, parestezi, ağrı gibi duyuşal semptomlar, distoniler ve sebore yaygındır ve bu motor olmayan belirtiler, motor belirtilerin öncesinde de gelişebilir (31).

Parkinson hastalarında sempatik ve parasempatik aktiviteden sorumlu olan santral ve periferik otonom merkezdeki nöronların ilerleyici kaybından dolayı otonom sinir sistemi bozuklukları sık görülür (26).

Cinsel işlev bozuklukları erkeklerde ereksiyon zorluğu ve ejakülasyon bozukluğu, kadınlarda vajinismus ve anorgazmi şeklinde ortaya çıkabilir (3, 4).

Parkinson hastalarında birçok nedenden dolayı uyku düzensizlikleri, gece uyuyamama ve gündüz uyuklamaları vardır (32). Ana problem; uyku bölünmesi olarak adlandırılan sık sık uyanmalardır. PH'da sık görülen depresyon, insomniyaya neden olabilir ve tedavide kullanılan ilaçlar da uykuyu bozabilir. Fazla gündüz uykululuğu, Parkinson hastalarının %15'inde, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve kognitif yıkımı olan hastalarda görülmektedir (33).

1.1.3. Parkinson Hastalığının Nörokimyası ve Nöropatolojisi

Bazal gangliyonlar, birbirleri ile bağlantılı birtakım gri madde nükleuslarının derin beyaz cevher içerisinde yerleşmesinden oluşmuştur. Bazal gangliyonlar 3 bölümden oluşan subkortikal nükleuslardır; kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus. Kaudat nükleus lateral ventriküle uzanan “baş”, talamusa uzanan “gövde”, temporal loba uzanan “kuyruk” kısımlarından oluşur. Putamen ve globus pallidus, internal ve eksternal kapsüllerin arasında uzanır, putamen daha lateral yerleşimlidir. Globus pallidus lateral ve mediyal segmentlerden oluşmuştur. Substansiya nigra orta beyinde, tegmentumda yerleşmiştir. “pars kompakta” (SNc) adı verilen pigmentten zengin ve “pars retikülata” (SNr) adı verilen hücreden fakir iki bölgeye ayrılır. Pars kompaktadaki nöronlar dopamin üretiminden sorumludur. Hareket oluşturma yeteneği SN, bazal gangliyonlar, subtalamik nükleus, talamus ve serebral korteksi

içeren kompleks bir motor döngüye bağlıdır (34). Yakın zamanda yapılan çalışmalar bazal gangliyonların sadece motor değil aynı zamanda motor olmayan (duyusal, afektif ve kognitif) fonksiyonları olduğunu göstermiştir (35).

Bazal gangliyonlar tarafından korteksten alınan bilgilerin çoğu neostriyatuma sonlanır. Bazal gangliyonlara katkıda bulunan üç ana yapı serebral korteks, talamusun intralaminar çekirdekleri ve mezensefalondaki dopaminerjik yollardır. Bazal gangliyonlar kortekse major eferentlerini talamus yoluyla gönderir. Talamustan bazal gangliyonlara giden iletiler esas olarak serebral korteksten lif demetleri alan talamik kortikomedian çekirdekten çıkar ve putamende sonlanır (34).

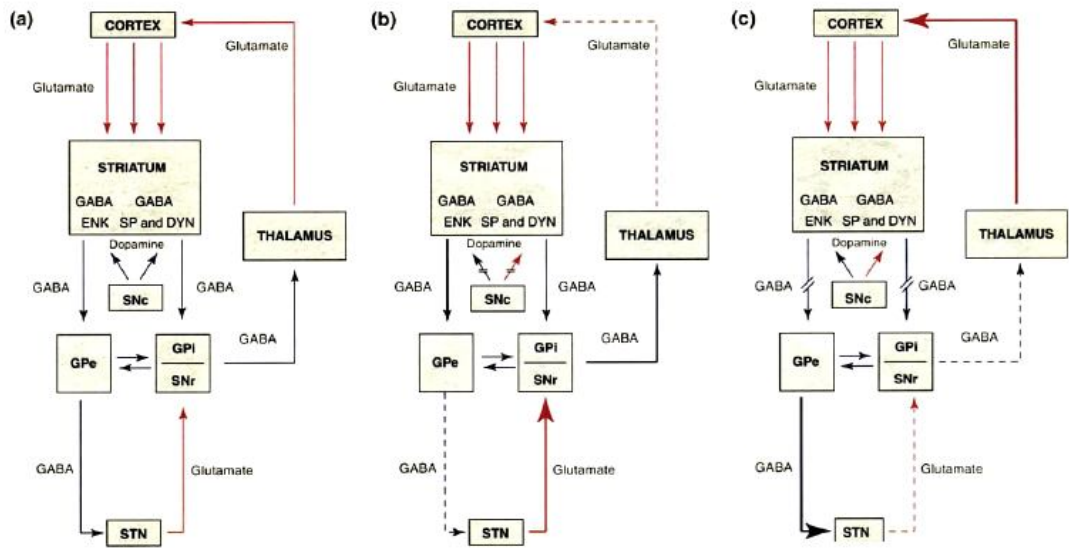
Ekstrapiramidal sistem içerisinde iki yol vardır; direkt ve indirekt yol. Direkt yolda uyarıcı kortikofugal lifler striyatuma (putamen ve kaudat nükleus) projekte olurlar. Striyatumdan çıkan inhibitör lifler globus pallidusun internal segmenti (GPi) ve SNr'yi inhibe eder ve bu inhibitör lifler talamusa projekte olurlar. Talamus da kortekse geriye uyarıcı lifler gönderir. İndirekt yol ise striyatuma ve globus pallidus eksterna (GPe) ile GPe ve subtalamik nükleus (STN) arasında inhibe edici lifleri içerir. STN'nin GPi ve SNr üzerine eksitator etkisi vardır. GPi/SNr, talamusun ventral lateral (VL) nükleusunu inhibe edici eferentler gönderir. D1 reseptörlerini içeren putaminal nöronlar direkt yolu oluşturur ve GPi'ye yönelirler. D2 reseptörleri içeren putaminal nöronlar indirekt yolun bir parçasıdır ve GPe'ye yönelirler. Dopamin direkt yolu aktive, indirekt yolu ise inhibe eder (34). Şekil 1'de bu yollar gösterilmektedir (36).

Parkinson hastalığında, SNc'de azalan dopamin üretimi GPi/SNr'den gelen inhibitör çıktının artmasına neden olur. Bu durum talamokortikal yolun artan inhibisyonuna ve hareketin baskılanmasına yol açar. Düşük dopamin seviyesi, direkt yol aracılığı ile talamusun aşırı inhibisyonuna neden olarak, GPi/SNr'nin inhibisyonunu azaltır. Yine düşük dopamin seviyesi, indirekt yol ile GPe'nin inhibisyonunu arttırarak, STN'nin "disinhibisyonuna" neden olur. Artan STN çıktısı, talamusun GPi/SNr inhibisyonunu kolaylaştırır (34).

Parkinson hastalığında SN'de yer alan dopaminerjik hücrelerde dejenerasyon gelişir. Semptomlar, striyatal dopaminerjik terminallerdeki kayıp %80'e ulaşınca ortaya çıkar.

Parkinson hastalığında SNc’de azalan dopamin üretimi GPi/SNr’dan gelen inhibitör çıktının artmasına neden olur. Bunun sonucunda talamokortikal yolun inhibisyonu artar ve hareketler baskılanır (34).

Parkinson hastalığında hücre kaybı sadece SN ile sınırlı değildir aynı zamanda lokus seroleus, talamus, serebral korteks ve otonomik sinir sistemi de etkilenir. Nörotransmitter anormallikleri dopaminerjik sistem kadar adrenerjik, kolinerjik ve serotonerjik sistemi de kapsar.



Şekil 1. a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc’deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik hasarı

Substantia nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak “ubiquitin” denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı PH için tanımlayıcı sayılır (37, 38). PH’nın patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği, ilk kez 1912 yılında Lewy tarafından tanımlanmıştır (39, 40). Çoğu zaman lokus seroleus, Meynert’in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve başka bazı eğilimli bölgelerde de Lewy cisimciği vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda tanı nettir. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN’de nöron kaybı olmasına karşın Lewy cisimciği bulunmazken, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın Lewy cisimciği bulunur. Ayrıca ilerleyen yaşla

birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde Lewy cisimciği bulunma insidansı artmaktadır (41, 42).

1.1.4. Parkinson Hastalığının Tedavisi

Parkinson hastalığında SNC nöron dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, bu süreci tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

Tedavi ilkeleri (43)

- 1- Parkinson hastalığında tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmak,
- 2- Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek,
- 3- Tedaviyi bireyselleştirmek,
- 4- Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

Parkinson hastalığında fiziksel tedavi ve sağlık eğitimi, medikal ve cerrahi tedavi olanakları mevcuttur.

1.1.4.1 Parkinson Hastalığının Medikal Tedavisi

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa kullanılır. Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olup tremora etkisi her hastada farklı olan levodopa, nötral bir aminoasit olduğu için yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

Levodopa PH'nın tedavisinde semptomatik etkisi en kuvvetli ilaçtır (44). PH'da levodopa ile ilk 3-5 yıldaki tedavi, semptomlarda belirgin düzelme sağlamaktadır. Bu dönem, 'balayı periyodu' olarak adlandırılmaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında %30 ile 80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler ve on-off, wearing off periyodları), kognitif, uyku (hızlı göz hareketi davranış bozuklukları, huzursuz bacak sendromu), otonomik (postüral hipotansiyon), psikiyatrik (halüsinasyonlar) bozukluklar, depresyon gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (45). Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımıdır (46). Motor cevapta dalgalanma ve diskinezilerin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Levodopanin yarılanma ömrünün 90-120 dakika gibi kısa olması nedenlerden biri olabilir (47).

Levodopa, periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa veya benserazid ile birlikte kullanılır. Böylece area postrema (kusma merkezi) etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bulantı-kusma yan etkisi engellenmiş olur.

Levodopa, katekol-O-metiltransferaz inhibitörü (KOMT) ile de kombine edilebilir. Levodopayı mide barsak sisteminde parçalayan KOMT enzimini baskılayarak beyne daha fazla levodopa geçmesini sağlar. Tolkapon veya entakapon eklendiğinde levodopanin plazma yarı ömrü uzar. Ancak tolkapon karaciğere toksik etkili olabilir, diare yapabilir. Önemli yan etkileri olmamasına rağmen bazı hastalarda idrar renginin koyulaşmasına neden olabilir (43).

Dopamin agonistleri postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etki gösterir. PH'nın tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastaların erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda levodopa tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde levodopa ile birlikte verildiğinde ise, levodopanin yol açtığı motor yan etkileri azaltmaktadır.

Dopamin reseptör agonistleri 2 major alt gruba ayrılmaktadır:

- 1- Ergolinler (Bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin)
- 2- Nonergolinler (Piripetil, pramipeksol, ropinirol, apomorfın, rotigotin).

Ergolin deriveleri ergot alkaloidleridir, nonergolinlerden daha uzun süredir antiparkinson tedavide kullanılmaktadırlar. Nonergolin deriveleri gerek yan etki profilinin azlığı, gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergolin derivelerinden daha üstün tutulmaktadırlar (48).

Levodopa ile kıyaslandığında tüm dopamin agonistlerinin diskineziye yol açma olasılığı düşüktür (49). Monoterapide veya levodopaya kombine edilerek kullanılabilir.

Antikolinerjikler; kolinerjik sistemin dopamin üzerine yaptığı inhibitör etkiyi azaltmak için verilirler. 55-60 yaş üzerindeki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda azalmaya neden olacağından, tremoru ön planda olan genç Parkinson hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir. Göz tansiyonu, idrar zorluğu, ağız kuruluğu ve kabızlık sorunu olan hastalara verilmemelidir (43).

Amantadin; antiviral bir ilaç olup, dopamin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Tüm antiparkinson ilaçları içinde en zayıf etkili ilaçtır. Erken evredeki hastalara her türlü belirtiye yönelik olarak verilebilir. İleri evredeki hastalarda anti-glutamaterjik etkisi ile levodopaya bağlı gelişen diskinezileri (sallanma ve kıvrılma şeklindeki istemsiz hareketler) baskılama amacıyla verilebilir

(50). Kolinerjik etkileri olduğundan ileri yaşlardaki hastalarda hayal görme, ayaklarda ödem ve ciltte mermer görünümü gibi yan etkiler görülebilir (43).

Mono-Amino-Oksidaz-B inhibitörü (MAO-B); levodopanin MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini artırır. Erken evrede kullanımı levodopa ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl arasında geciktirir (51). Tek başına ya da levodopa ile birlikte verilir. Selejilin, rasajilin ve lazabemid olarak 3 formu mevcuttur. Rasajilin, selejilin gibi amfetamin veya metamfetamine metabolize olmaz. Bu nedenle aynı gruptaki iki ilacın yan etki profili farklıdır. Rasajilin yan etki açısından plaseboya yakın bulunmuştur (52).

1.1.4.2. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi

Parkinson Hastalığı için cerrahi tedavi 20. Yüzyılın başından beri uygulanmaktadır. Parkinson hastalığında cerrahinin demansı olmayan, tıbbi tedaviden fayda görmüş ancak yan etkileri nedeniyle tolere edememiş hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir. Cerrahi adayları hastalar Parkinson hastası olmalı ve “on” ve “off” dönemlerini tanımlayabilmelidirler (53). Levodopanin kullanıma girmesinde önce Parkinson hastalığının tedavisi için talamotominin fonksiyonları engelleyici ve rahatsız edici tremorun kontrol edilmesinde en etkili metod olduğu düşünülüyordu. 1950-1960’lı yıllarda anterior pallidotomi yapıldı ve tremorda tatmin edici yanıtların alınamaması sonucu terk edildi (54). Posterior pallidotomi 1990’larda yapılmaya başlanmış ve cerrahi tedavide yaygın bir yöntem olmaya başlamıştı. Pallidotominin en kuvvetli etkisi levodopaya bağlı diskinezinin iyileşmesidir (53). Parkinson hastalarında son dönemde en sık olarak yapılan ameliyat bilateral subtalamik nükleusa yapılan derin beyin stimulatorü takılmasıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sadece tremora değil, diğer semptomlar üzerinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (55). Levodopaya bağlı komplikasyonları, diskineziyi ve ‘off’ distonilerini azalttığı, ‘on’ dönemini uzattığı gösterilmiştir (56).

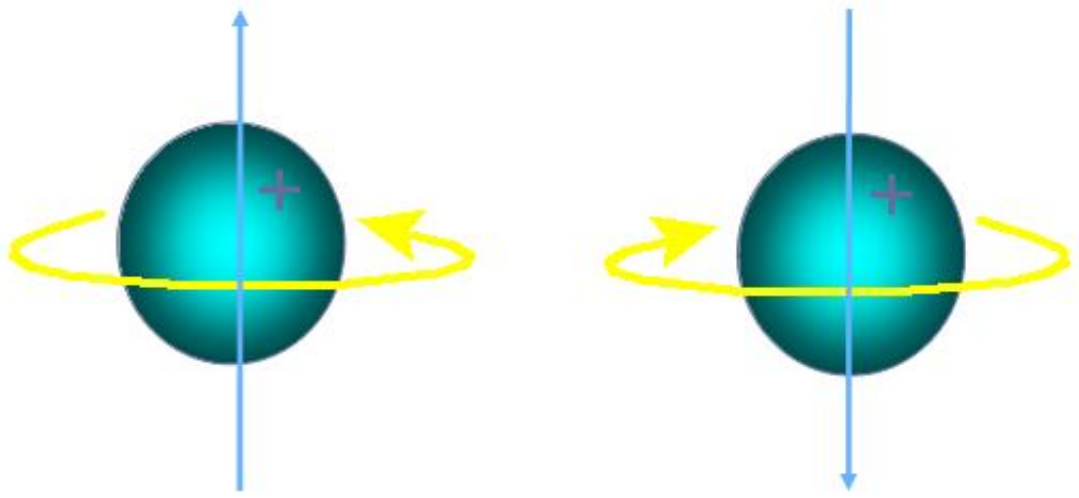
1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Bu özelliği ile başta santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak

dokuların incelenmesinde kullanılır. MRG’de kuvvetli bir manyetik alan, radyofrekans pulsları ve gradient alanlar kullanılmaktadır. Yüksek kontrast rezolüsyonu, iyonizan radyasyon içermemesi ve istenilen yönde kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi MRG’yi en önemli görüntüleme yöntemi yapmaktadır. MRG, birçok hastalık için kullanılan ve Bilgisayarlı Tomografinin (BT) yerini alan primer modalite haline gelmiştir. Ayrıca, MRG hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilir. Günümüzde, konvansiyonel MRG’nin yanı sıra, diğer MRG metodları da rutin kullanıma girmiştir. Bu uygulamalardan biri DA-MRG’dır. DA-MRG, kullanımının büyük bir kısmı beyin ile kısıtlı olsa da, değişik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Akut iskemik stroke dışında, beyin abseleri ve tümörlerinde, dermoid/epidermoid kistlerin, araknoid kistlerden ayırt edilmesinde, yenidoğanlarda normal beyin myelinizasyonunun gösterilmesinde ve iskemik-noniskemik SSS hastalıklarında, multipl skleroz hastalarında multipl skleroza bağlı doku değişikliklerinin saptanması ve karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca, spinal kord yaralanmalarında, vertebrada kemik iliği değişikliklerinde özellikle akut benign osteoporotik vertebral kompresyon fraktürlerinin malign vertebral fraktürlerden ayırıcı tanısında kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur. Son zamanlarda kas, kıkırdak, yumuşak doku patolojilerinde de difüzyon inceleme ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (57-60).

1.2.1. MRG’de Temel Fizik Prensipler

Atom çekirdeğinin temel yapısını, proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturmaktadır. Proton ve nötronlar kendi eksenleri etrafında devamlı olarak bir dönüş hareketi yapmaktadır. Bu dönüş hareketine spin hareketi adı verilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle manyetik bir çubuk (dipol) gibi davranırlar (61, 62). Manyetik dipol hareketlerine sahip olan bu nükleonların çevresinde doğal bir manyetik alan meydana gelir. Ancak çekirdekteki nükleonlar, çift sayıda bulunduklarında birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Pozitif yüklü protonlar kendi eksenleri etrafında dönerler ve kendi manyetik alanlarını oluştururlar (Şekil 2) (63).



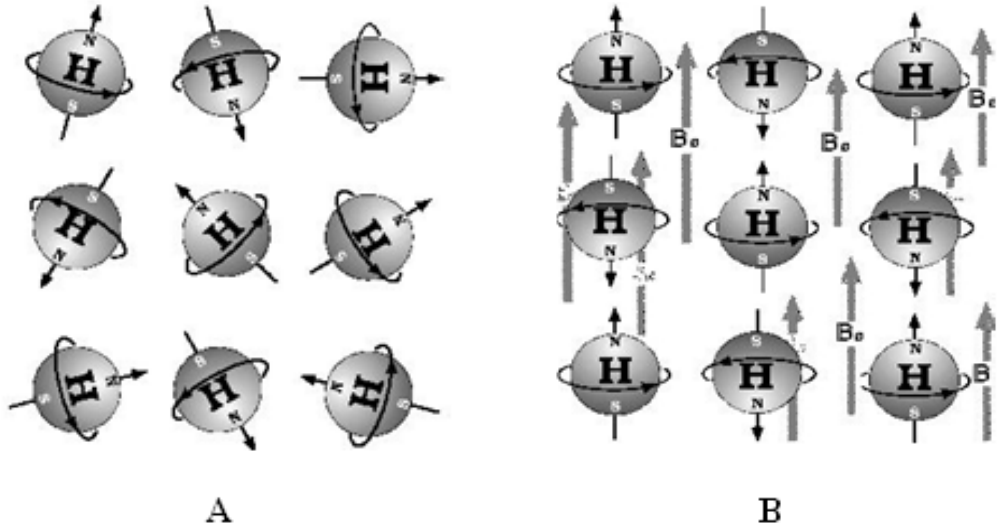
Şekil 2. Pozitif yüklü protonların spin hareketi

Tek sayıda nükleon tek sayıda proton veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde doğal manyetizasyon ya da bir başka deyişle manyetik dipol hareketi bulunmaktadır. Rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur (64).

Manyetik rezonans görüntülemeye sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip yani proton ve nötron sayıları çift ve eşit olmayan çekirdeklerden yararlanılır. Biyolojik yapılarda bu özelliğe sahip atomlar hidrojen (tek proton, nötron yok), karbon (6 proton–7 nötron), sodyum (11 proton–12 nötron) ve fosfor (15 proton–16 nötron) atomları bulunmaktadır (61, 62).

Hidrojen atomu çekirdeğinin tek bir protondan ibaret olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Su ve yağda daha yoğun olmak üzere biyolojik dokularda yaygın miktarda bulunur. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta çok bulunması nedeniyle hidrojenen elde edilen sinyal fazladır ve MRG’de sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği tercih edilmektedir (64).

Normalde dokular içerisinde hidrojen çekirdeklerinin dipolleri rastlantısal olarak dizilirler ve dokunun net manyetizasyonu 0’dır. Hidrojen çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiklerinde, manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Aralarında çok hafif bir enerji farkı vardır. Bu enerji farkı $\Delta E = \gamma h B_0$ ile gösterilir (γ gyromanyetik oran, h Planck sabitidir). Manyetik moment manyetik alana paralel konumdayken antiparalel konuma göre daha düşük enerji düzeyine sahiptir (64).



Şekil 3. Hidrojen atomlarının A) Manyetik alan dışında ve B) Manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması.

Manyetik alana paralel dizilim gösteren protonların sayısı antiiparalel dizilim gösterenlere göre çok az farkla fazla olduğundan manyetik alana paralel net bir vektöriyel manyetizasyon ortaya çıkar. Bu arada manyetik alan içerisindeki protonlar spin hareketinin yanı sıra, eksternal alanın eksenine etrafında presesyon denen bir tür salınım da yapmaya başlarlar. İşte MRG fiziği bu temel üzerine kurulmuştur.

1.2.2. Fonksiyonel MRG

Güçlü gradiyent sistemleri ve geliştirilen son teknikler ile birlikte endojen ve ekzojen kontrast maddelerin kullanılması MRG’de fonksiyonel inceleme alanını açmıştır. Fonksiyonel çalışmalar ile serebral kan akımı ve oksijenasyonu incelenebilmekte, serebrovasküler iskemi, nöro dejeneratif hastalıklar ve neoplazik olaylar dahil birçok patolojik durum araştırılabilmektedir (62).

4 tip fonksiyonel MRG bulunmaktadır:

1. Difüzyon MRG
2. Perfüzyon MRG
3. BOLD-fMRG
4. MR Spektroskopi

1.3. Difüzyon MRG

1.3.1. Tarihçe ve Tanım

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) görüntü kontrastı suyun mikroskopik hareketlerine dayanan ve temel olarak eko planar görüntüleme (EPI) tekniği kullanılarak çok kısa sürede elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansıdır. Bu sekans kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermez. Konvansiyonel MRG’de; su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin, elde edilen manyetik rezonans

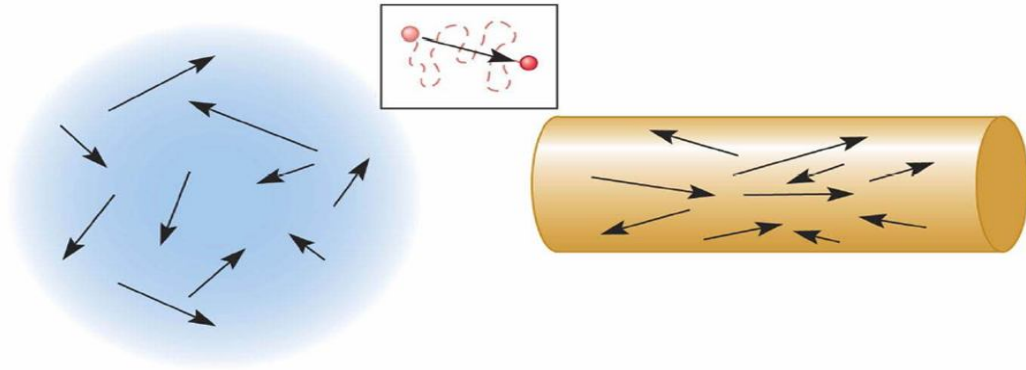
sinyaline katkısı çok azdır. DAG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradientleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketi ölçülebilir. Bu sayede incelenen dokudan hücresel düzeyde bilgi alınabilir ve patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanarak tanı/ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir. Ayrıca ADC ölçümleri yapılarak sayısal değerlendirmeye olanak vermesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür. En sık kullanım alanı akut serebral infarkt tanısıdır. Bu yöntemin kendine has bazı terimleri ve artefaktları bulunmaktadır. Manyetik alan gradiyenti varlığında moleküler difüzyon nedeni ile oluşan sinyal düşüşü ilk kez 1954 yılında Carr ve Purcell tarafından MR spektroskopi (MRS) tekniğinde tanımlanmıştır. Ardından 1965 yılında Stejskal ve Tanner isimli iki araştırmacı difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel fizik prensiplerini geliştirmiştir (62, 65-67).

Difüzyon olayının MR sinyali üzerine olan etkileri ilk kez Hahn tarafından tarif edilip spin eko sekansında denenerek yayınlanmıştır. Ancak bu tekniğin rutin olarak kullanılabilmesi 1990'lı yılların başında MR mühendislerinin güçlü manyetik alan gradientlerini yapabilmeleri ile mümkün olabilmıştır. 1990'da Moseley ve ark. kedi beyinde fokal iskemi alanları oluşturarak yaptıkları deneysel çalışmada konvansiyonel MR görüntüleri normalken, ölçülen ADC değerlerinde %50'den daha fazla azalma olduğunu saptamaları DA-MRG tekniğinin klinik kullanımını hızlandırmıştır (68, 69).

Manyetik rezonans görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri anormal dokuları ayırmada yetersiz kalır. Örneğin araknoid kistin epidermoid kistten ayırımı, akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarktın ayırımı gibi. Difüzyon MRG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskobik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Kısaca difüzyon MR'da normal ve anormal dokuları ayırmada kontrastı oluşturan T1 ve T2 relaksasyonu değil su moleküllerinin rastgele hareketleridir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne olur. Bir manyetik gradyent uygulandığında moleküler difüzyon spin eko (SE) sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde fark edilmeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için

herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler kullanılır. Difüzyon mikrometre düzeyinde olup rutin MR ile ölçülemez (69, 70).

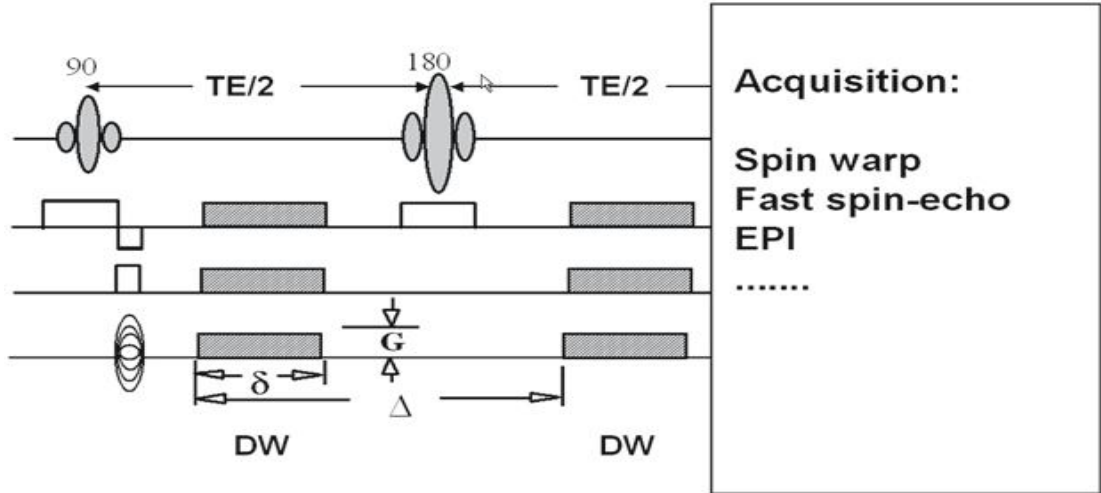
Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele ve her yönde oluşan hareketlerine difüzyon denir. Temelde Brownian hareketi olarak adlandırılan difüzyon, su moleküllerinin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimdir (71). Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engel göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur. Buna izotropik difüzyon denir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir. Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (Şekil 4). Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (70).



Şekil 4. İzotropik ve anizotropik difüzyon

Difüzyon ölçümü:

İlk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemiyle difüzyon ölçülmüştür (72). Stejskal-Tanner yöntemi ile spin eko difüzyon MRG diyagramı gösterilmiştir (Şekil 5) (63).



Şekil 5. Spin eko difüzyon MRG diyagramı. G: gradientin gücü, δ : gradientin süresi, Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180 derecelik radyofrekans dalgasından önce ve sonra zıt yönde iki gradyent uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır (63).

$$S = S_0 \times e^{-bD}$$

S= ölçülen sinyal

S₀= difüzyon gradyentler olmaksızın elde edilen sinyal.

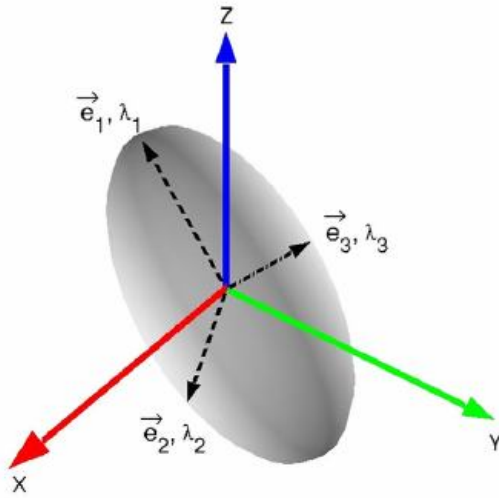
b= b faktör

D= difüzyon sabiti.

Bu denklemde elde edilen uygulama gücü, genişliği, iki gradyent başlangıcı arasındaki süre, b değeri ile ifade edilir (71). “b” değeri gradyentin gücü ve süresini yansıtan mm^2/sn birimine sahip bir parametredir. “b” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz kayması ve dolayısıyla net sinyal kaybı artar (73). Pratik olarak DAG’da difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradyentin gücü; yani “b” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon ağırlığı arttırılmak isteniyorsa “b” değeri arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük ve maksimum iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “b=0” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “b=1000” x, y, z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bir başka ifadeyle; yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer

seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısalları yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır (7, 74, 75).

Difüzyon ağırlıklı görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdlü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (64). Zaten difüzyonun *invivo* ölçümü güçlü gradyanların geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur. Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek “su difüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir (76) .



Şekil 6. Difüzyon görüntüleme elipsoidi. Fiziksel gradyan koordinat sistemi (x,y,z) ve difüzyon elipsoidi eksenleri e_1 , e_2 , e_3 görülmektedir (77).

Difüzyon katsayısı: Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel – kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir (71, 78).

Görünüşteki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC): Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. Çünkü *invivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı *invitro* ortamdan farklı

olarak yalnızca su difüzyonuna değil damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (79).

Difüzyon vektörel görüntüleme (diffusion tensor imaging-DTI): Difüzyon 3x3 matris ile temsil edilen vektörel bir niceliktir (Şekil 7).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Şekil 7. Difüzyon vektörü (80).

Difüzyon vektörünün 9 elemanından 6'sı bağımsızdır. Difüzyonu doğru olarak tanımlamak yani difüzyonun büyüklüğü ve yönünü belirlemek için en az 6 yönde ölçüm yapmak gerekir. Buna difüzyon vektörel görüntüleme denir. Difüzyon matrisinin diagonal elemanları difüzyonun büyüklüğü, diagonal olmayan elemanları ise yönü ile ilgili bilgi verir. Bu yöntem zaman alıcıdır; fazla veri toplama ve işleme gerektirir. Pratikte difüzyonun rölatif büyüklüğünün belirlenmesi yeterlidir. Bunun için birbirine dik 3 ekseninde difüzyon ölçümü yapılır (81, 82).

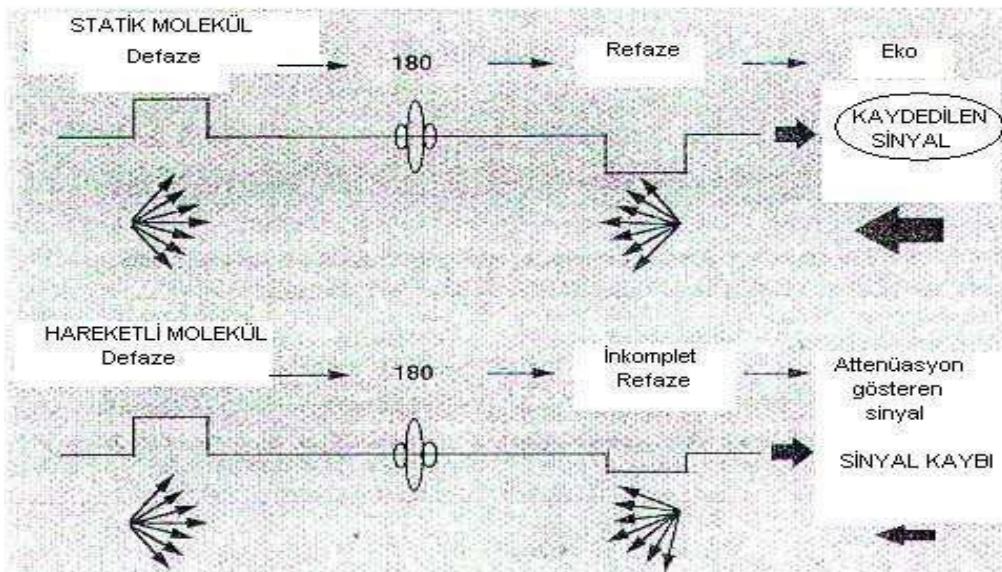
Difüzyon ölçümünde sekans seçimi: DAG en az 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücündeki “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilir. Günümüzde en yaygın olarak hızlı Single Shot EPI sekansı kullanılmakla birlikte, Spin Eko, Turbo Spin Eko, Steady-State Free Precession gibi puls sekansları da kullanılabilir (73).

Difüzyon gradyentlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle bir yönde difüzyon ölçümü 6-8 dakika sürer. Bu difüzyon gradyentleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekansa uygulanır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılır. EP görüntülemede hızla açılıp kapanabilen güçlü gradyentlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Birbirine dik 3 planda, 2 ayrı b değeri kullanılarak tüm beyin kesitleri 1 dakika içinde alınabilir. DA-MRG'yi klinikte mümkün kılan EPI'nin kullanılmasıdır (83).

Ekoplanar görüntülemelerde, hızlı açılıp kapanan gradientlerin neden olduğu uzaysal karışıklık ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (75, 84).

1.3.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerin Elde Edilmesi

Ekoplanar (EP) SE T2 sekansa eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradyent eklenir. Birinci gradyent protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradyent hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradyente maruz kalmamıştır); bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir (Şekil 8). Difüzyon ölçümünde kullanılan gradyent şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. DA-MRG'da hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük (koyu) sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek (parlak) sinyallidir (83-85).



Şekil 8. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı (64)

1.3.3. DAG (DWI=Diffusion weighted imaging)

Öncelikle EP SE T2 görüntüler elde edilir (TR/TE:8000/112). Bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradyentinin ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır. Sonuçta dört görüntü kümesi elde edilir:

1.EP SE T2 ($b=0$, difüzyon gradyenti yok)

2.EP SE T2 ($b=1000$, x yönünde)

3.EP SE T2 ($b=1000$, y yönünde)

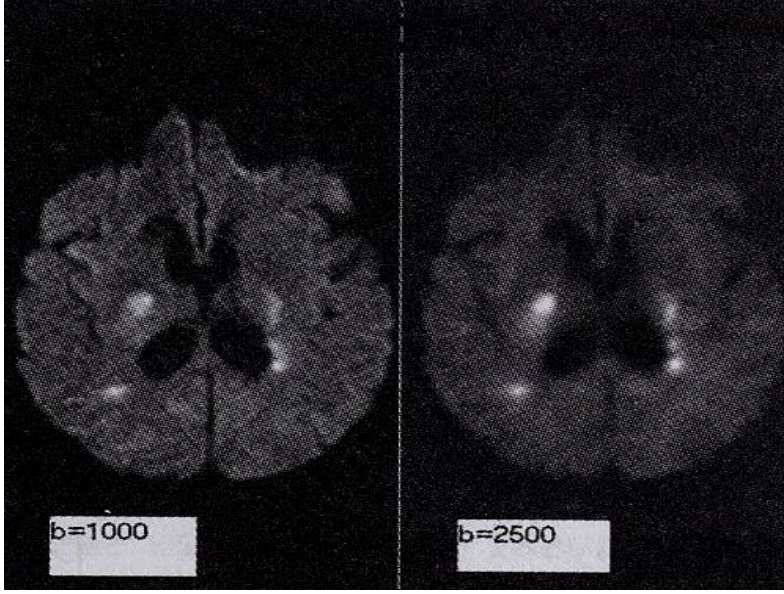
4.EP SE T2 ($b=1000$, z yönünde)

2, 3, 4, nolu kümeler x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara difüzyon ağırlıklı görüntüler denir (86).

1.3.4. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de çekim sonrası verilerin işlenmesi (post processing)

Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; süperior-inferior doğrultusunda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktörü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DA-MRG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır (64).

Pratikte $800-1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Günümüzde gelişen teknoloji ile görüntüleme süresinde önemli artış olmadan daha yüksek b değerleri ile inceleme yapmak mümkün olmaktadır. Akut ve kronik iskemik lezyonların saptanmasında farklı b değerleri ($1000, 2500, 3000 \text{ mm}^2/\text{sn}$) ile yapılan difüzyon MRG'nin etkinliği araştırılmıştır. Buna göre $b=1000$ ile karşılaştırıldığında, yüksek b değerlerinde akut iskemik lezyonların fark edilebilirlikleri artmış, ancak saptanan lezyon sayısında farklılık olmamıştır. Yüksek b değerlerinde kronik lezyonların saptanabilirliği artmıştır (Şekil 9) (86). Başka bir çalışmada ise global serebral anoksinin erken tanısında $b=3000$ 'nin doğruluğu $b=1000$ 'den yüksek bulunmuştur (82, 86, 87).



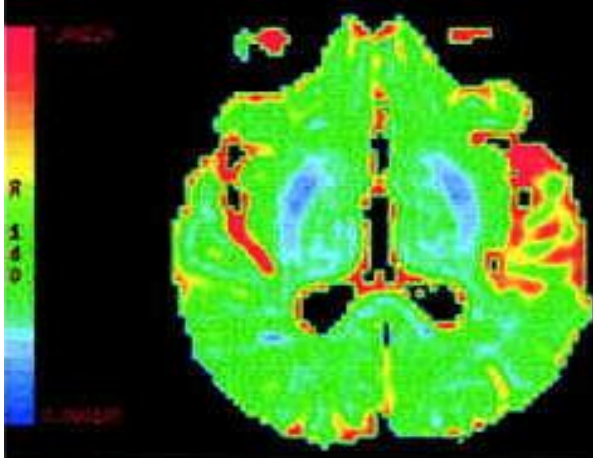
Şekil 9. Difüzyon görüntüleme

Trace DAG: Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG denir. Her voksel (birim hacim) için difüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2A sinyalidir. 'b' değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2A'ya bağımlılık azalır (73).

T2 parlaması (T2 shine-through): DA-MRG'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DA-MRG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir (85, 88).

ADC Map (Görünüşteki Difüzyon Katsayısı Haritası): ADC haritasının değerlendirilmesi ile T2 etkisinden kurtulunur. ADC haritası T2A etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir (84). Bu etki daha yüksek "b" değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında ise gradiyent kullanım süresi uzayacağından T2A etkisi daha da belirginleşir. T2A etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü artırılarak, gradient kullanım süresi azaltılarak

sağlanabilir. Ekspansiyel imajların kullanılması da T2A etkisinden kurtulmanın bir başka yoludur. Ekspansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b=0” olan T2A imajlara bölünmesi ile elde edilir (7, 84).



Şekil 10. ADC haritası (80)

Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'da yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir (76).

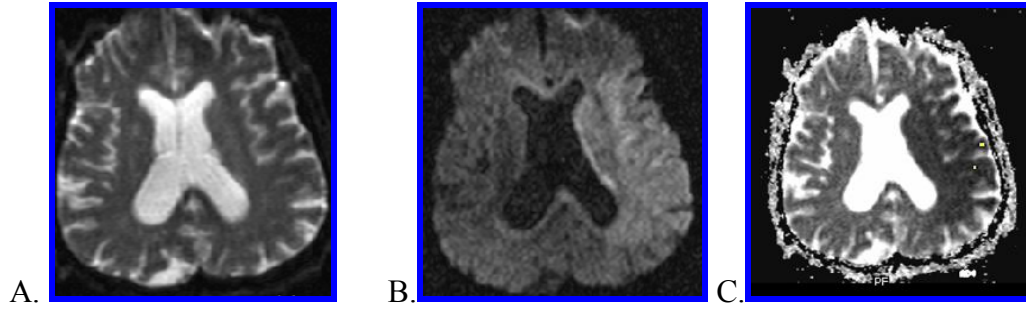
Klinik uygulamada DA-MRG'in EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DA-MRG'da yüksek sinyalli bir lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon (ör. akut enfarkt) olduğu anlaşılır. DA-MRG'da yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon (ör. kronik enfarkt) düşünülür (bu durumda DA-MRG hiperintensitesinin nedeni T2 yüksek sinyalidir -T2 parlaması-). Gri ve beyaz cevherin ADC değerleri birbirine yakındır; bu nedenle ADC haritasında gri-beyaz cevher arasında kontrast farkı yoktur. DA-MRG'de gri-beyaz cevher arasında izlenen kontrast farkı T2'nin katkısına bağlıdır. Akut inme gibi lezyonlarda hem T2 hem de difüzyon etkileri DAG üzerinde sinyal artışına neden olur. ADC haritası ise DA-MRG'deki yüksek sinyalin T2 hiperintensitesine (T2 parlaması) bağlı olup olmadığının gösterilmesinde kullanılır. Kronik inme gibi hızlanmış difüzyona neden olan hastalıkların saptanmasında ise ADC haritası daha yararlıdır, çünkü DA-MRG'de hızlanmış difüzyona bağlı hipointensite T2 hiperintensitesi tarafından maskelenebilir (80).

1.3.5. Klinik Uygulamalar

Moleküler difüzyondaki ilk çalışmaların temel alanı nöroradyoloji üzerine yapıldı. DAG'ın klinikte en önemli ve en yaygın kullanım alanı 0–6 saatteki serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır (73).

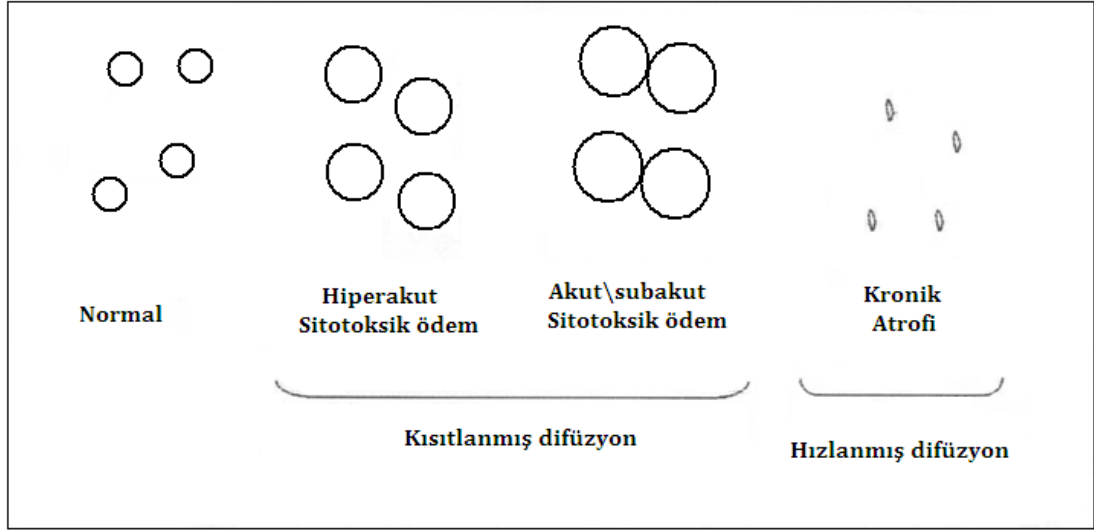
Son yıllardaki çalışmalar DAG'ın SSS dışı kullanım alanlarının da giderek arttığını göstermektedir. Örneğin, servikal lenfadenopatilerde benign/malign ayırımı, temporal kemikte primer kolesteatoma tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozlarının saptanması, kemik iliği ve karaciğer patolojilerinin tanısında DA-MRG'nin rolü olduğu bildirilmiştir (89, 90).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme iskemiyi erken dönemde tanıyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen dakikalar içerisinde, konvansiyonel MRG dahil tüm görüntüleme yöntemleri normal iken, ADC değerlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (91) (Şekil 11).



Şekil 11. Hiperakut infarktta DA-MRG. A) EP SE T2 görüntü normaldir. B) DA-MRG'de sol orta serebral arter sulama alanında yüksek sinyal. C) ADC haritasında aynı alanda düşük sinyal hiperakut infarktı temsil etmektedir (80).

Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafe arasındaki sıvı dengesi değişikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) (92). İntraselüler kompartman hacmi artarken ekstraselüler kompartman hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İskemiye bağlı olarak intraselüler kompartmandaki yapıların fragmentasyonu, artmış tortüyoze ve viskozite de difüzyonun kısıtlanmasına katkıda bulunur. İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler; dolayısıyla difüzyon hızlanır (hızlanmış difüzyon) (Şekil 12).



Şekil 12. İnfarkt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi (70)

İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. Bir olguda iktusu izleyen 30. dakikada kısıtlanmış difüzyon (azalmış ADC) gösterilmiştir. ADC'deki azalma ilk 3-5 günde daha belirgindir. Sonra ADC giderek artar; yaklaşık 10. günde (genellikle 7-11. günlerde) normal değere ulaşır (psödonormalizasyon). Daha geç dönemde ADC normalden yüksektir. Bir infarktta düşük ADC saptanması, infarkt yaşının 10 günden az olduğunu gösterir (%88 duyarlılık, %90 özgüllük). ADC'de tanımlanan değişiklikler tedavi edilmemiş infarktlar için geçerlidir. Trombolitik tedavi alan kişilerde psödonormalizasyon çok daha erken dönemde ortaya çıkabilir (93).

Difüzyon ağırlıklı MRG, perfüzyon MRG ile birlikte kullanıldığında infarkt evolüsyonu hakkında daha fazla bilgi verir. Difüzyon kısıtlılığı genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarını temsil eder. Arteriyel oklüzyon sonrası azalmış difüzyon ve perfüzyon gösteren alan infarktın çekirdeğini oluşturur; burada hücre ölümü gerçekleşmiştir. Büyük damar infarktlarında perfüzyon defekti sıklıkla difüzyon defektinden daha geniştir. Periferde perfüzyonu bozuk, difüzyonu normal olan alan iskemik penumbrayı, yani henüz infarkt gelişmemiş ancak risk altındaki dokuyu temsil eder. Erken dönemde reperfüzyon olmazsa penumbrada genellikle infarkt gelişir; difüzyon defekti büyür. Maksimum infarkt volümü 2-3 günde ortaya çıkar. Küçük damar infarktlarında ise başlangıçtaki difüzyon ve perfüzyon defektleri genellikle eşittir; bu olgularda infarkt volümünde artış minimaldir. Difüzyon defekti perfüzyon defektinden büyükse ya da lezyon DA-MRG'de görülüyor, perfüzyon

MRG’de görülmüyorsa genellikle erken reperfüzyon düşünülür. Bu olgularda infarkt volümünde belirgin artış olmaz (70).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülerle akut inme semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %94–100 duyarlılık, %100 özgüllük oranları ile akut infarkt alanının saptanabildiği bildirilmiştir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100’e yakın olduğunu bildiren yayınlar da vardır. DAG acil şartlarda serebral iskeminin diğer ani nörolojik fonksiyon kaybına yol açan nedenlerden ayrımını sağlamaktadır (73).

Difüzyon ağırlıklı MRG’de hatalı negatif sonuçlar nadir değildir. Oppenheim ve ark.’nın (94) 139 hastalık serilerinde yaklaşık %6 hatalı negatif difüzyon MRG incelemesi bildirmişlerdir. Bu olguların tamamında takip DA-MRG’de nörolojik defisit ile uyumlu infarkt gelişmiştir. Hatalı negatif sonuçlar vertebrobaziler dolaşım infarktlarında ve ilk 24 saatte daha fazladır. Nörolojik defisiti devam eden başlangıç DA-MRG negatif olgularda DA-MRG’nin tekrarlanması yararlıdır. DA-MRG’de yüksel sinyal hatalı olarak infarkt olarak yorumlanabilir (hatalı pozitif). Kısıtlanmış difüzyon olmadığı halde ‘T2 parlamasına’sekonder hatalı sinyal artışları ADC haritasının incelenmesi ile çözümlenebilir. Serebral abse ya da tümör olgularında da kısıtlanmış difüzyon nedeni ile hatalı pozitif sonuçlar elde edilebilir (93).

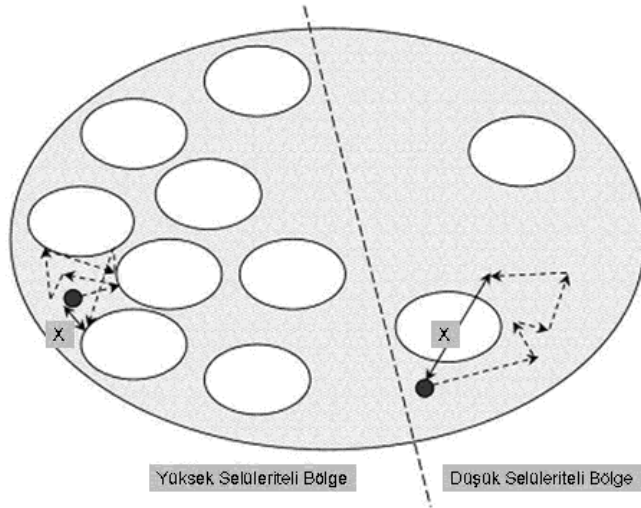
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme pediatrik popülasyonda başlıca neonatal infarkt ve hipoksik–iskemik ensefalopatinin erken tanısı, beyaz cevher maturasyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Bu yöntem metabolik hastalıkların incelenmesinde de rol oynayabilir (72).

Klinik bulguları infarktı taklit eden olguların değerlendirilmesinde DA-MRG büyük yarar sağlar. Sitotoksik ödemde yaklaşık ilk 10 gün boyunca kısıtlı difüzyon paterni izlenir (DAG yüksek, ADC düşük sinyal). Vazojenik ödemde ise hızlanmış difüzyon paterni mevcuttur (ADC yüksek sinyal, DAG izo-hiper-hipointens). İnfarkt (sitotoksik ödem) olgularının vazojenik ödem sendromlarından ayrımı tedavi yaklaşımı açısından önem taşır (95).

Epidermoid kist, araknoid kistten DAG ile ayrılabilir. Araknoid kist, difüzyon dahil tüm sekanslarda BOS ile izointenstir. Epidermoid kist DAG’da hiperintenstir (96).

Bakteriyel menenjitin komplikasyonu olan subdural efüzyon ya da ampiyem konvansiyonel MRG inceleme ile ayırt edilmesi çok zor iki koleksiyondur. Difüzyon kısıtlanmasına sekonder olarak ampiyem DAG'da hiperintens, steril efüzyon ise BOS'a benzer hipointens izlenmektedir. Ampiyemin tedavisi acil drenaj, efüzyonun ki ise konservatiftir. DAG, menenjitile oluşan ekstra-aksiyal koleksiyonlara iki farklı müdahale olan konservatif tedavi ya da drenaj cerrahisi yapılmasına karar vermede önemli rol oynamaktadır (97).

Yeni teknik gelişmeler sayesinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda DAG'ın beyin tümörlerinin sellüleritesini göstermede ve gliomları evrelemede yararlı bilgiler sağladığı bildirilmiştir. Histopatolojik çalışmalar ile malign tümörlerin benign tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellüleriteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu sellüler dansite farklılığı DAG'a yansımaktadır (98) (Şekil 13).



Şekil 13. Yüksek ve düşük selüleriteli bölgelerde su moleküllerinin hareketleri ve birim zamanda kat ettikleri mesafeler (x) izlenmektedir (98)

Tümör selüleritesi ve nükleus/stoplazma oranı arttıkça difüzyon kısıtlılığı artar. Bulakbaşı ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada ADC ölçümleri malign intrakraniyal tümörlerin gradelenmesinde yararlı bulunmuş, ancak aynı gradedeki malign tümör tiplerinin belirlenmesinde etkili olmamıştır. Yüksek grade malign tümörler, düşük grade malign tümörlere ve benign tümörlere göre daha düşük ADC değerine sahiptir. Tümör ve çevre ödemi, normal beyin dokusundan daha yüksek ADC değeri gösterir. Santral nekroz içerisinde, tümör ve çevre ödeminden daha yüksek ADC ölçülür.

Radyoterapi gören yüksek grade glial tümörlü hastalarda, tümör progresyonu/rekürrensi ile radyasyon nekrozunu ayırmada DA-MRG'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bu olguların izleminde kontrast tutan alanların ADC değerleri ölçülmüş ve bu değer normal beyaz cevherin ADC değerine oranlanmıştır (ADC oranı). Rekürren tümörde ADC oranı ve ortalama ADC değeri radyasyon nekrozuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (100).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme özellikle konvansiyonel MRG sekansları ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin absesinin ayırıcı tanısında da çok yararlıdır (97). Abse, DAG'da belirgin yüksek sinyal gösterir. Kistik ya da nekrotik tümörlerin içerisinde hücre ve debris yoğunluğu daha az olup beyin parankimine göre düşük sinyallidir (101).

Multipl skleroz plaklarının çoğunda difüzyon hızlanmıştır. Difüzyondaki hızlanma akut plaklarda ödem ve demyelinizasyon, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliosis sonucu ekstraselüler mesafenin genişlemesine bağlı olabilir. Nadiren akut plaklar kısıtlanmış difüzyon gösterebilirler; bu durum inflamatuvar hücresel infiltrasyonun artmasına ve ekstraselüler mesafenin daralmasına bağlanabilir. Multipl skleroz olgularında konvansiyonel MRG'de normal görülen beyaz cevherde hafif ADC artışı olduğu bildirilmiştir. ADEM'de demyelinizasyon ve artmış ekstraselüler mesafeye bağlı olarak ADC değerleri artar (102).

Vertebral kompresyon kırıklarında DA-MRG ile benign-malign ayırımı yapılabilir. DA-MRG'de benign kompresyon kırıkları normal vertebraya göre hipointens ya da izointens iken malign kompresyon kırıkları hiperintensdir. Özel sekanslar geliştirerek yapılan DA-MRG incelemesi spinal kord hastalıklarının tanısında yarar sağlayabilir (70).

Yakın tarihli çalışmalar göstermektedir ki: DA-MRG beyin dışında abdomeni de içine alan farklı organ patolojilerinin malign-benign ayırımında kontrast madde kullanımına ihtiyaç duymadan tanımlanmasına olanak sağlayan önemli bir tekniktir (103).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de bazı etkenler artefakta yol açmakta ve diagnostik kaliteyi bozmaktadır. Bunlardan en önemlisi hareket artefaktlarıdır. DA-MRG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğünden hasta hareketlerine çok duyarlıdır.

Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar; ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır (79).

Paranasal sinüsler ve temporal kemik çevresinde manyetik duyarlılık artefaktları görülür. Aksiyal kesitler sinüsleri içine almayacak şekilde (koronal oblik yönde açılarak) planlanırsa ve sinüsler üzerine saturasyon bandı yerleştirilirse bu artefaktlar azaltılabilir (104).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Mart 2012 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvurusu sonucu yapılan muayenesinde Parkinson hastalığı tanısı alan 20 olgu ile Parkinson hastası olmayan 20 gönüllü sağlıklı kişi radyoloji bölümünde çalışmaya alındı.

Görüntüleme öncesinde açlık ya da su içmeme gibi herhangi bir hazırlık yapılmadı. Ayrıca olgulara intravenöz kontrast madde verilmedi. Parkinson hastaları ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmadan önce yapılacak işlem hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Ayrıca çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Kliniğimize yönlendirilen olgulardan klostrofobisi olanlar, aşırı obez olanlar, ve manyetik rezonans incelenmesine alınması kontrendike olan olgular çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 20 Parkinson hastası ve 20 normal olguya beyin DA-MRG tetkiki yapıldı. Olgulara 100, 600 ve 1000 gradient b değerinde beyin difüzyon ağırlıklı çekimler yapıldı. Substantia nigra standardize edilmiş ROI (Region of Interest)'ler yerleştirilerek her iki b değeri için ADC haritalarından ölçümler yapıldı.

2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan olguların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin beyin DA-MR görüntüleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MR biriminde elde edildi.

Çalışma, 1.5T GE Signa High Speed scanner Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda; beyin koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara ve gönüllülere bilgi verildi. İnceleme esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu. Çekim yapılırken hastalara herhangi bir sedasyon uygulanmadı.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, aksiyel planda FLAIR, T1A, GE, Sagittal T2A, PD ağırlıklı imajlar elde edildi. b100, b600, b1000 değerlerinde DA-MRG çalışıldı. Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme: Matriks: 128x128, Number of Excitations (NEX): 2, Field of view FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 2,5 mm, kesitler arası

boşluk: 0,5 difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR): 7000 ms, Echo Time (TE): 94,6, ROI ortalama 30-45 mm² idi.

FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery); Matriks: 256x160, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 9002 ms, TE: 101

T1A; Matriks: 320x224, NEX: 1,0, FOV: 24x18 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 460 ms, TE: 14

Sagittal T2A; Matriks: 352x224, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 3500 ms, TE: 89

GE (Gradient eko); Matriks: 320x160, NEX: 1,0, FOV: 24x18 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 640 ms, TE: 26

PD (Proton density); Matriks: 320x192, NEX: 2,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 2,5 mm, TR: 3000 ms, TE: 35,4

FLAIR, T1A, GE, Sagittal T2A imajlarla beyin parankiminde patoloji olup olmadığı değerlendirildi. Daha sonra DA-MRG'nin optimal olup olmadığı değerlendirildi.

2.3. Görüntülerin Analizi

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda (Advantage Windows, 4,2 software version, GE Medical Systems) işlendikten sonra beyin parankiminin renkli ADC haritaları çıkarıldı. ROI'ler ADC haritalarına yerleştirildi. ROI'ler substantia nigraya yerleştirildi ve ADC değerleri ölçüldü. ADC değerleri mm²/sn biriminde her b değeri için tekrarlanarak otomatik olarak hesaplandı. ROI'ların dairesel inceleme alanı 30-45 mm² olacak şekilde standardize edilip bunların ortalama ADC değerleri ve standart sapma değerleri saptandı. Kesitleri değerlendirirken BOS etkisinden kaçınmayı amaçladık. İstatistiksel analiz için ortalamaları alındı.

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences=SPSS 15,0 for Windows) kullanıldı. Her hasta için substantia nigrada hesaplanan b100, b600 ve b1000 değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirme Independent - Samples T Testi (Bağımsız İki Örnek) kullanılarak hesaplandı. Tüm analizlerde p<0.05 sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 20'si parkinson hastası (PH) ve 20'si kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgu alındı. Çalışmaya alınan 40 olgunun cinsiyete göre oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının cinsiyete göre oranları

Grup	Cinsiyet	Sayı	Oran (%)
PH	Erkek	11	55.0
	Kadın	9	45.0
	Total	20	100.0
Normal	Erkek	11	55.0
	Kadın	9	45.0
	Total	20	100.0

Parkinson hastalarının yaş ortalaması 58,5 yıl (36-87 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması 61,5 yıl (39-80 yıl) idi. Çalışmaya dahil edilen grupların yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunun substantia nigra ortalama ADC değerleri:

b100 için sağ substantia nigrada $125 \pm 30 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $129 \pm 50 \times 10^{-4}$, b600 için sağ substantia nigrada $70 \pm 14 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $111 \pm 15 \times 10^{-4}$; b1000 için sağ substantia nigrada $58 \pm 8 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $62 \pm 13 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.

Tablo 2. Kontrol grubunda substantia nigra (SN) ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

	Sağ SN	Sol SN
b 100	125 ± 30	129 ± 50
b 600	70 ± 14	111 ± 15
b 1000	58 ± 8	62 ± 13

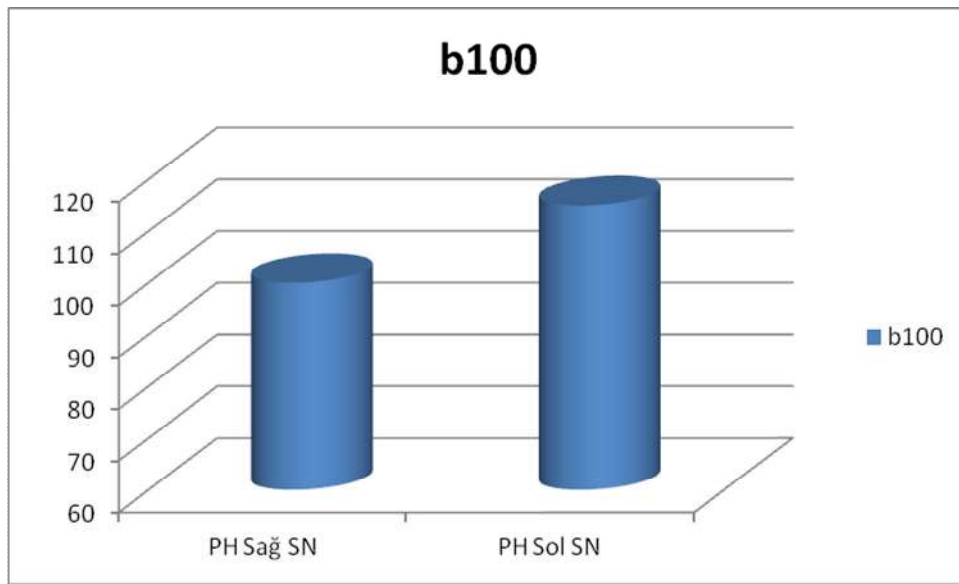
Parkinson hastalarının substantia nigra ortalama ADC değerleri:

b100 için sağ substantia nigrada $100 \pm 44 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $115 \pm 59 \times 10^{-4}$, b600 için sağ substantia nigrada $78 \pm 16 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $79 \pm 17 \times 10^{-4}$; b1000 için sağ substantia nigrada $60 \pm 14 \times 10^{-4}$, sol substantia nigrada $59 \pm 16 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.

Tablo 3. Parkinson hastalarının substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4}$ mm²/sn)

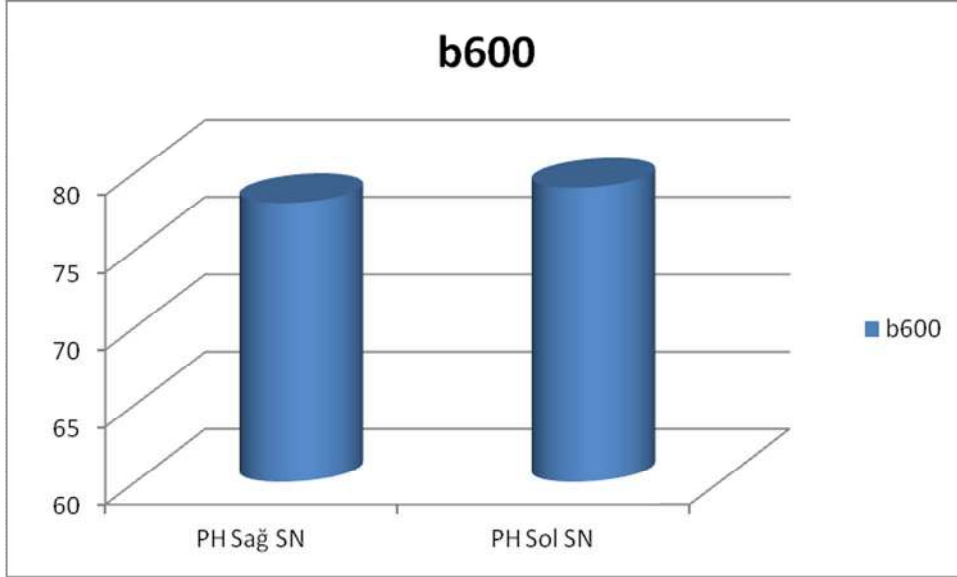
	Sağ SN	Sol SN
b 100	100±44	115±59
b 600	78±16	79±17
b 1000	60±14	59±16

Parkinson hastalarında b100’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri sağ substantia nigra ortalama ADC değerlerinde hafif yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,365$).



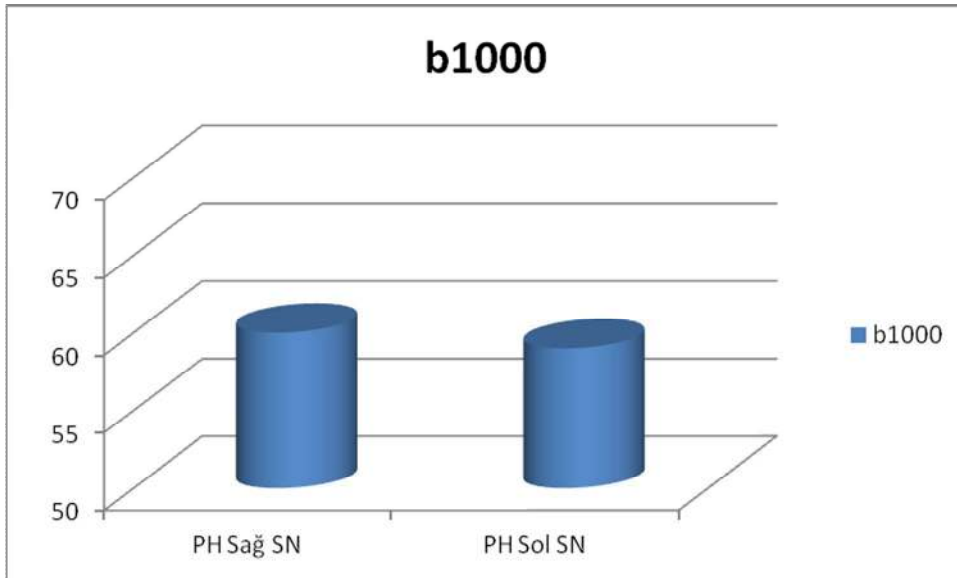
Şekil 14. Parkinson hastalarında b100’de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4}$ mm²/sn)

Parkinson hastalarında b600’de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri arasında belirgin farklılık izlenmedi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,826$).



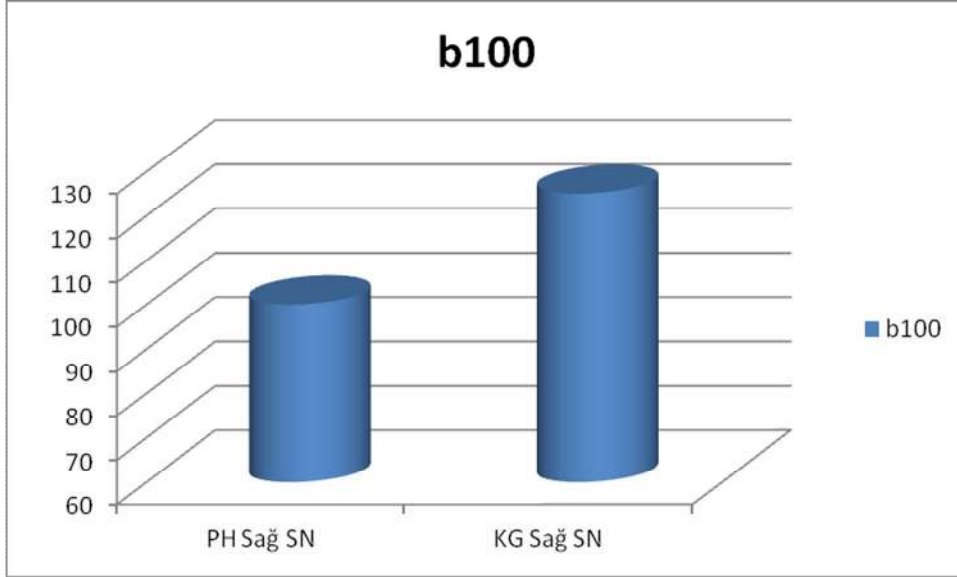
Şekil 15. Parkinson hastalarında b600’de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b1000’de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri arasında belirgin farklılık izlenmedi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,794$).



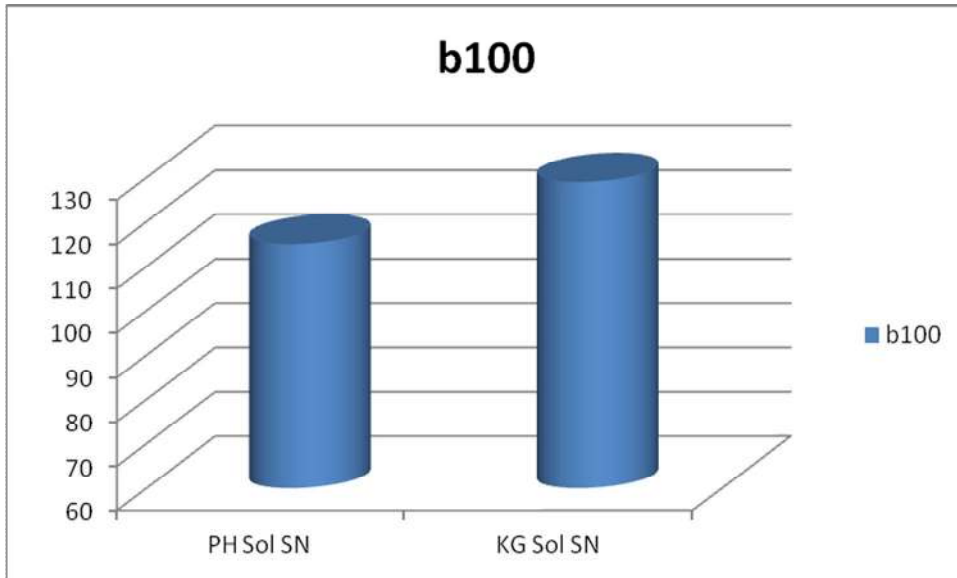
Şekil 16. Parkinson hastalarında b1000’de sağ ve sol substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b100’de sağ substantia nigra ortalama ADC değeri kontrol grubu sağ substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif düşük izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$).



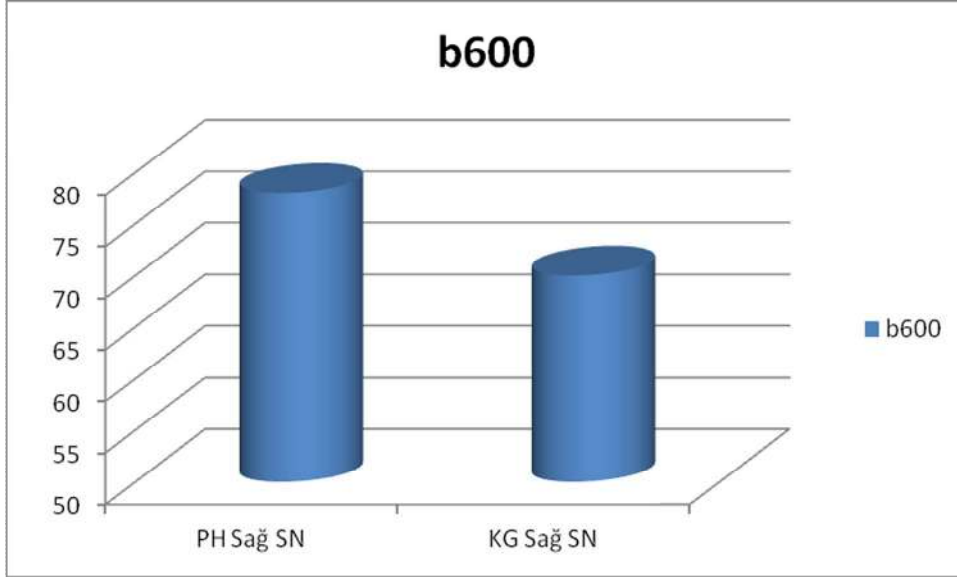
Şekil 16. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b100’de sağ substantia nigra ortalama ADC değeri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b100’de sol substantia nigra ortalama ADC değeri kontrol grubu sol substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif düşük izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,410$).



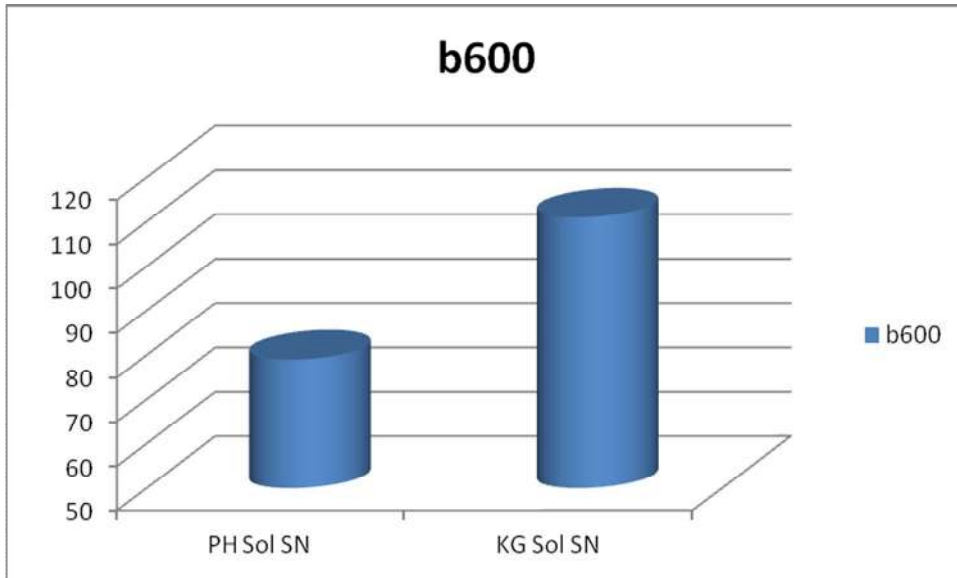
Şekil 18. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b100’de sol substantia nigra ortalama ADC değeri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b600’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri kontrol grubu sağ substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif yüksek izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,137$).



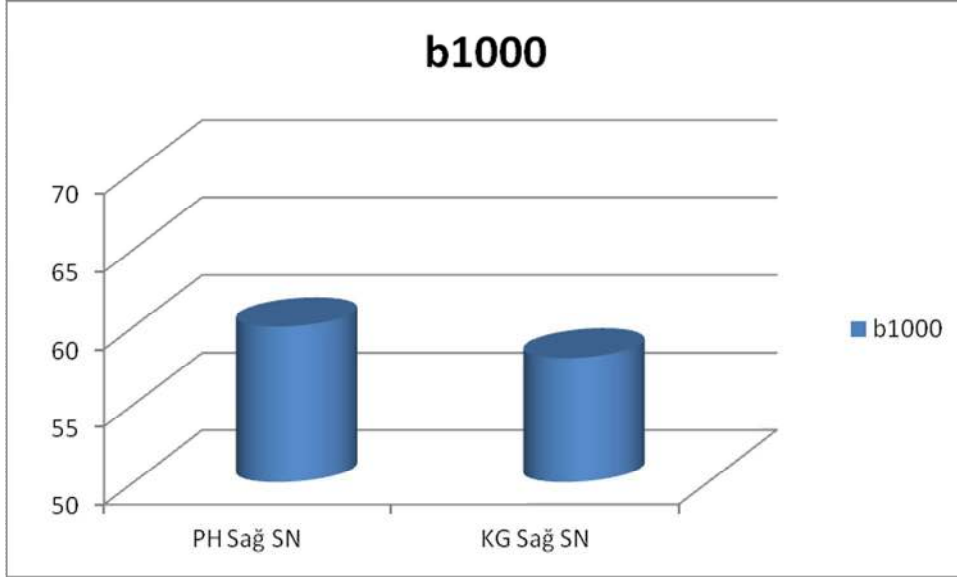
Şekil 19. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b600’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b600’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri kontrol grubu sol substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif düşük izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,367$).



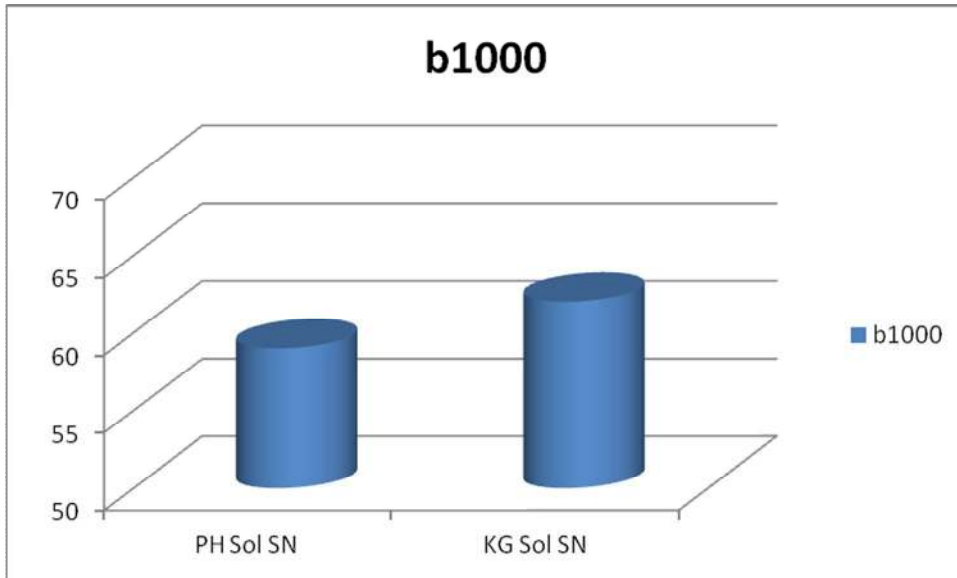
Şekil 20. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b600’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b1000’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri kontrol grubu sağ substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif yüksek izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,553$).



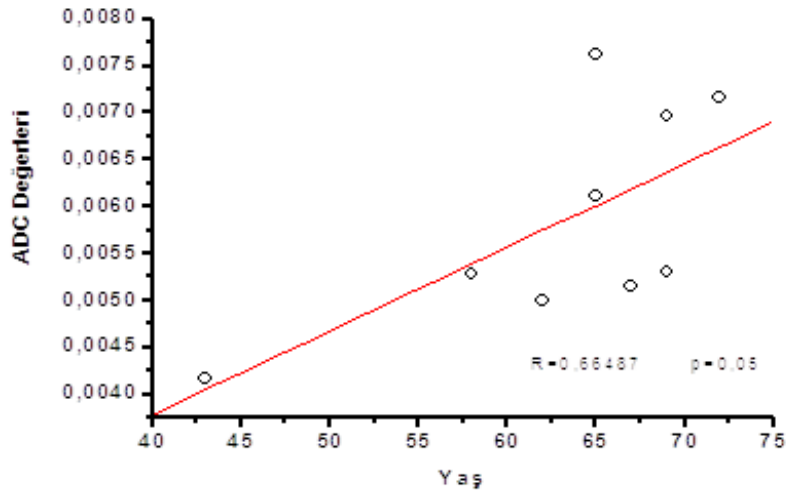
Şekil 21. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b1000’de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında b1000’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri kontrol grubu sol substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif düşük izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,424$).

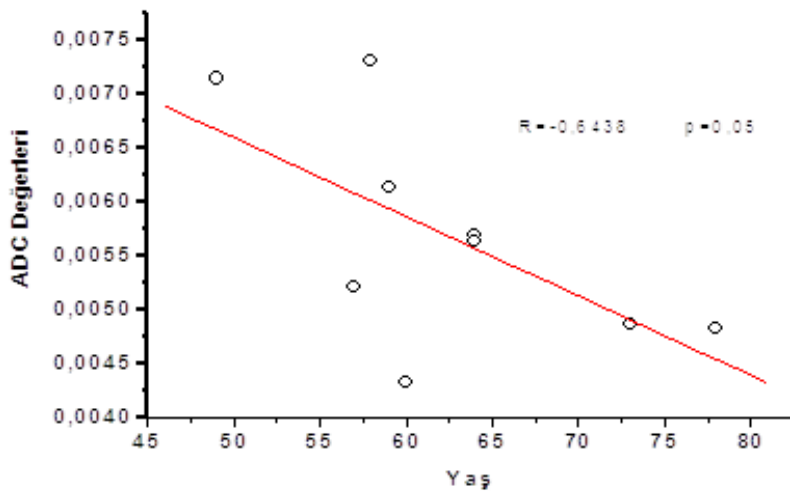


Şekil 22. Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda b1000’de sol substantia nigra ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda substantia nigra ADC değerlerinin yaş ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi düşündük. Yaş ile ADC değerleri arasındaki korelasyonda genel, erkekler ve kadınlar arasında b100 ve b600’de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Ancak b1000’de kadın Parkinson hastalarında yaş ile ADC değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmekle beraber kadın kontrol grubunda b1000’de negatif korelasyon dikkati çekmiştir ($R = 0,66$, $p = 0,05$). Yani kadın Parkinson hastalarında yaş arttıkça ADC değerleri de artış göstermekte, ancak kadın kontrol grubunda yaş arttıkça ADC değerleri düşüş göstermektedir. Erkeklerde pozitif korelasyon izlenmekle beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 23. Hasta grubu b1000 bayan yaş-ADC arasındaki korelasyon



Şekil 24. Kontrol grubu b1000 bayan yaş-ADC arasındaki korelasyon

4. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, özellikle yaşlılarda nörolojik engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir. Klinik özellikleri tremor, bradikinezi, rijdite ve postural instabiliteyi içermektedir (105, 106).

Yaş artışı ile doğru orantılı olarak her insanda, dopaminerjik nöron kaybı olmaktadır. Normalde bu kayıp, PH'nın semptomlarını ortaya çıkarmak için gerekli dopamin sentezindeki azalma düzeyinin çok altındadır. Günümüzde, özellikle serbest radikal üretimi, PH patogenezi için tercih edilen bir hipotezdir (14).

Parkinson hastalığında mevcut semptomatik tedaviler daha çok motor belirtiler için ve genelde erken dönemlerde etkili olduğu için, hastalığın yavaş fakat kaçınılmaz progresyonu nöronal ölüme yol açan patogenetik mekanizmaların aydınlatılmasını gerekli kılar (107).

Pozitron emisyon tomografi tekniği ile erken dönem PH'da bazal ganglionlarda (özellikle putamende) dopamin transporter (DAT)'ın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (11). Bernheimer, putamende dopamin seviyesinin %80'nin altına düşmedikçe, klinik bulguların ortaya çıkmadığını ifade etmiştir (12). Bu da erken ve subklinik tanının önemini vurgulamaktadır. Ek olarak, Otsuka ve arkadaşları, putaminal bölgede 18 F-dopa uptake'nin azaldığını tespit etmişlerdir (13).

Manyetik rezonans görüntüleme, birçok hastalık için kullanılan ve BT'nin yerini alan primer modalite haline gelmiştir. MRG'in; noninvaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme sağlaması ve herhangi bir planda yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması gibi birçok avantajları vardır. Ayrıca, MRG hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilir. DA-MRG'in en önemli kullanım alanı inmedir. DA-MRG, kullanımının büyük bir kısmı beyin ile kısıtlı olsa da, değişik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir (9, 57).

Konvansiyonel MRG'de benign ve malign lezyonları ayırt etmek oldukça zordur. Ancak bazı hallerde DA-MRG bize doku karakterizasyonunda yardımcı olmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden otomatik ölçümler yapılabilmektedir. ADC'nin kantitatif ölçümüyle elde

edilen ADC haritası, malign ve benign lezyonlar ayırımında kullanılabilir. Solid dokulardaki hücresel dansite ve nükleus/sitoplazma oranı ADC değerini etkilemektedir. Azalmış ADC değeri artmış tümör selülaritesi ve kısıtlı su difüzyonunun etkisindeki total nükleer alanlarla ilişkilidir. Malign tümörler genellikle DA-MRG'da yüksek intensite odağı olarak tanınırlar. Genellikle malign lezyonlar benign lezyonlardan yüksek selülariteye sahiptirler. Bu yüzden malign ve benign lezyonlarda farklı ADC değerleri saptanır (108, 109).

Difüzyon ağırlıklı MRG beyindeki çeşitli patolojik değişiklikler hakkında kalitatif bilgi sağlar, görünen ADC haritası su moleküllerinin difüzyonu ile ilgili kantitatif ölçümlere olanak tanır ve bu beyindeki patolojik durumlarda değişiklik göstermektedir (110).

Difüzyon ağırlıklı MRG'da difüzyona duyarlılığı tanımlayan temel ölçeğin b değeri olduğu, yüksek b değeri ile yapılan incelemeler sayesinde dokulardaki T2 etkisi en aza indirilerek difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Yüksek b değerlerinde, ADC'deki perfüzyon ağırlığının tamamen ortadan kalkmasının nedeni, kapiller perfüzyonun moleküler difüzyondan belirgin derecede hızlı olmasıdır ve gözlenen sinyal kaybının difüzyondan çok perfüzyona bağlı olmasındandır (111).

Moleküler difüzyon üç - boyutlu bir olaydır, dolayısıyla moleküler difüzyon hareketinin hangi yöne doğru olduğunu bilmek ADC ölçümünü etkilemektedir. Dokuların dizilim yönüne bağlı olarak difüzyonun yönü ve hızı farklılaşır. Örneğin superior inferior doğrultuda yapılan bir incelemede ölçüm eksenine paralel seyreden liflerde difüzyon hızlı, ölçüm eksenine dik seyreden liflerde difüzyon yavaştır. SSS'de ise sinir liflerinin izlediği yollar nedeniyle anizotropik difüzyon olduğu bilinmektedir. DA-MRG'ın en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradiyentler gerektirmesi ve signal/noise oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Günümüzde donanım ve yazılımların gelişimi, EPI sekansının hızlı görüntü oluşturma yeteneği, paralel görüntüleme tekniklerin geliştirilmesi, fizyolojik hareketlerden doğacak artefaktlarda, kimyasal kayma ve manyetik duyarlılık artefaktlarında azalma sağlamaktadır. DA-MRG mikroskopik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Yine

difüzyon ağırlıklı EPI kısıtlamaları arasında sınırlı uzaysal çözünürlük ve yüksek b değerlerinde görüntü bükülmelerine yol açan kuvvetli manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olması sayılabilir (80, 112).

Parkinson hastalığının etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunu MRG volümetrik çalışmalar, MR Spektroskopi ve bazal ganglionların DA-MRG bulguları oluşturmaktadır (115-122). Yaptığımız literatür taramasında, parkinson hastalarında substantia nigraya yönelik DA-MRG ile ilgili yapılmış iki çalışmaya rastlandı (113, 114). Bunlardan ilkinde Duguid ve ark. (113) Parkinson hastalarında konvansiyonel MRG'de SN çevresinde histolojik değişiklikleri yansıtan sinyal değişiklikleri saptamışlar. Bu değişikliklerin zayıf olmakla beraber parkinson hastaları ile sağlıklı bireylerin ayırımında kullanılabileceğini ileri sürmüşler. Daha sonraki çalışmalarda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin Parkinson hastalarının tanı ve ayırıcı tanısında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kyung-Wook Kang ve ark.'nın (114) 2010 yılında Amerikan Nöroloji Derneğinin yapmış olduğu kongrede sözlü bildiri olarak sundukları çalışmada ise Parkinson hastalarında ADC değerlerini ölçerek orta beyindeki patolojiyi saptayabilmeyi amaçlamışlar. Bu çalışmada 17 Parkinson hastasında ve 7 kontrol grubunda substantia nigradan Difüzyon MR'da ADC değerlerini ölçmüşler. Parkinson hastalarında semptomatik taraftaki substantia nigranın ADC değerlerinin karşı tarafa kıyasla arttığını gözlemişler.

Bizim yaptığımız çalışmada ise parkinson hastalarında b100'de sağ substantia nigra ortalama ADC değerleri kontrol grubu sağ substantia nigra ortalama ADC değerlerinden hafif düşük izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). Bunun dışında anlamlı farklılık izlenmedi.

Rizzo ve ark. (115) 13 parkinson hastası, 10 progresif supranukleer palsi (PSP), 7 kortikobazal dejenerasyon ve 7 sağlıklı bireyde ayırıcı tanı amaçlı yaptıkları beyin DA-MRG'de putaminal ADC değerlerinin kortikobazal dejenerasyon ve PSP'li hastalarda parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak kortikobazal dejenerasyon ile PSP arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yine PSP grubunda, Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere göre superior serebellar pedikül ADC değerlerinin anlamlı şekilde

yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada putaminal ADC değerlerinin PH ile kortikobazal dejenerasyon ve PSP hastaları ayırımında yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Metarugcheep ve ark. (116) 17 parkinson hastası ve 14 sağlıklı bireyde substantia nigranın MR Spektroskopi bulgularını incelemiş. PH'larında substantia nigra MRS'de NAA/Cr oranında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüklük saptamışlar. Bu bulgular ile parkinson hastalığının takibinde kullanılabilecek bir teknik olduğunu ve parkinson hastalarında substantia nigradaki NAA/Cr oranındaki azalmanın nöral kaybın bir işaretçisi olabileceği ileri sürülmüştür.

Geng ve ark. (117) 16 erken evre parkinson hastası, 8 ileri evre parkinson hastası ve 8 sağlıklı bireyde bazal ganglionların ve SN'nin volümetrik incelemesini yapmışlar. İleri ve erken evre parkinson hastalarında normal gruba göre putamen volümünün daha küçük olduğunu saptamışlar. Pallidal volümün ise sadece ileri evre Parkinson hastalarında azaldığını saptamışlar. Bu üç grup arasında total beyin, kaudat nükleus ve SN volümleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlar. Bu bulgularla parkinson hastalığında putaminal atrofinin klinik bulguların şiddeti ile korele olduğunu bildirmişler ve erken dönem parkinson hastalarında potansiyel olarak kullanılabilecek bir indikatör olabileceği ileri sürülmüştür.

Atasoy ve ark. (118) 20 parkinson hastası ve 16 sağlıklı bireyde yaptıkları T2A MRG incelemelerinde SN pars kompakta ve dentat nükleus intensitesinin sağlıklı bireylere göre parkinson hastalarında daha düşük olduğunu saptamışlar. Yine SN pars kompakta genişliği ve putamen volümlerinin parkinson hastalarında daha düşük olduğunu saptamışlar. Bu çalışmanın sonucu olarak da parkinson hastalarında SN pars kompaktadaki oksidatif stres, demir birikimindeki artış ve buna sekonder sinyal intensitesindeki azalmanın klinik durumdaki kötüleşme ile korele olduğunu düşünmüşlerdir.

Schocke ve ark. (119) 11 parkinson hastası, 10 multisistem atrofinin Parkinson varyantı (MSA-P) olan bireyler ve 7 sağlıklı birey üzerinde yaptığı DA-MRG çalışmasında MSA-P hastalarında parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere göre yüksek putaminal ADC değerleri olduğunu saptamışlar. Bu sinyal artışının striatal

dejenerasyona gidişini yansıttığı ileri sürülmüştür. Sağlıklı bireyler ile Parkinson hastalarının putaminal ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Davie ve ark. (120) tarafından yapılan çalışma ise, multisistem atrofi (MSA) ve idiopatik Parkinson hastalığının (IPH) proton MR spektroskopisi yardımıyla ayrıcı tanısı üzerine kuruludur. TE 270 msn'de lentiform nükleus'tan çalışma yapılmıştır. MSA grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak azalmış NAA/kreatin oranı (ort, 1.19; 0.96-2.0; $p<0.02$) saptanmış olup, IPH grubunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, normal NAA/ kreatin düzeyi (ort. 1.82, 1.19-2.31; $p>0.5$) rapor edilmiştir. NAA/ kreatin düzeyindeki azalmanın, nöronal ve/veya aksonal kayıp olan durumlarda ortaya çıktığı ve MSA nigrostriatal varyantında, bu kaybın patolojik olarakta belirgin olduğu saptanmıştır. IPH sonuçları hususunda ise, lentiform nükleus patolojik çalışmalarında, nöronal korunmanın izlendiği (121) ve MRS sonuçlarında bu nedenle sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada yapılan diğer bir önemli yorumda, striatumda oluşabilecek muhtemel demir birikiminin, sitotoksik serbest radikal oluşumunu indükleyerek, nöronal kayıba yol açması ve bu nedenle NAA/ kreatin oranının düşmüş olabilme ihtimalidir. Teorik olarakta, demir depolanmasının, metabolitlerin relaksasyon zamanını etkileyebileceği bilinmektedir ve NAA/kreatin oranında azalmaya neden olabilir. Çalışmada, bu iki hipotez hususunda da net yorum yapılamamıştır.

Gürer (122) 23 parkinson hastası ve 12 sağlıklı birey ile yapmış olduğu çalışmada, parkinson hastalığı etyopatogenezinde seruloplazmin düşüklüğünün rolü olup olmadığını araştırmış ve yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında, Parkinson hasta grubunda serum seruloplazmin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu bulmuş ($p=0.005$). Çalışmanın sonraki basamağında, bu düşüklüğün nörodejenerasyonla bağlantısı araştırılmış ve bu amaç için de noninvazif bir yöntem olan proton MR spektroskopisi tercih edilmiştir. Proton MRS çalışmasında öncelikle Parkinson hasta grubunun bilateral putaminal NAA/Cr ve NAA/Cho düzeyleri incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda kontralateral (klinik semptomların baskın olduğu tarafın karşı taraf) putaminal ortalama NAA/Cho ve NAA/Cr değerleri, ipsilateral verilerden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0.0001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da

sonuçların yine anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0.0001$). İpsilateral değerler ile kontrol grup değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar eşliğinde, seruloplazmin değerleri analiz edilmiş ve Parkinson grubunda seruloplazmin düşüklüğü ile kontralateral NAA/Cho düşüklüğü arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, seruloplazmin düşüklüğünün nörodejenerasyonda ve Parkinson hastalığı etyopatogenezinde rolü olduğu hipotezini doğrulamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise parkinson hastalarında sağ substantia nigrada ortalama ADC değerleri b100’de kontrol grubuna göre hafif düşük izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). Ayrıca cinsiyet ve yaşa göre ADC değerleri arasındaki korelasyonda b100 ve b600’de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Ancak b1000’de kadın Parkinson hastalarında yaş ile ADC değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmekle beraber, kadın kontrol grubunda b1000’de negatif korelasyon dikkati çekti. Yani kadın Parkinson hastalarında yaş arttıkça ADC değerleri de artış göstermekte, kadın kontrol grubunda yaş arttıkça ADC değerleri düşüş göstermektedir. Erkeklerde pozitif korelasyon izlenmekle beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunların dışında anlamlı bulgu saptanmadı.

Sonuç olarak parkinson hastalarında DA-MRG bulgularının tanıya katkı sağlayacağı ve tedavinin takibinde yararlı olacağı kanaatine varıldı. Bununla beraber bulgularımızın daha geniş ve çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği önerilebilir. Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan MRG’de radyasyon verilmemesi, kontrast maddeye gerek duyulmaması, görüntülerin çok hızlı ve kolay elde olunabilmesi nedeniyle Parkinson hastalığının etyopatogenezinde klinik ve laboratuvar bulgularının yanında MR görüntüleme bulgularının da değerlendirilmesi önerilir.

5. KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely & Jones, 1817: 66.
2. Duvasion RC. History of parkinsonizm. Pharma Therap 1937; 32: 1- 17.
3. Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC. Neurology in Clinical Practice 3. Ed, 2000: 1891-1899.
4. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology 7 Ed, 2001: 1128-1137.
5. Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. Siva A. Saip S. Kaynak D. (editörler). Nörolog Olmayanlar için Nöroloji. 1. Baskı, İstanbul: Kaya Basım, 2005: 249-254.
6. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of parkinsonism. Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds). Handbook of Parkinson's Disease. 3rd Edition, New York: Marcel Dekker Inc, 2003: 17-42.
7. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol 2003; 45: 169-184.
8. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. J Magn Reson Imaging 2002; 15: 693-704.
9. Alkan A, Sahin I, Keskin L, Cikim AS, Karakas HM, Sigirci A, Erdem G. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. Magn Reson Imaging 2008; 26: 446-450.
10. Chan JH, Tsui EYK, Luk SH, Fung SL, Cheung YK, Chan MSM, et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. Clin Imaging 2001; 25: 110-113.
11. Frost NJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Synder SH. Positron emission tomographic image of the dopamine transporter with 11C- win 35 428 reveals marked declines mild Parkinson's disease. Ann Neurol 1993; 34: 423-431.
12. Bernheimer HN, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. J Neurol Sci 1973; 20: 415-455.

13. Zheng XN, Zhu XC, Ruan LX, Zhang LJ, Yuan M, Shang DS, Liu Y. MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson's disease with unilateral symptoms. *J Zhejiang Univ SCI* 2004; 5: 246-250.
14. John Gilroy. *Basic Neurology*. 3. Ed, Bloomfield Hills, MI 2006:182.
15. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Less A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 76: 305-310.
16. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *An Neurol* 2006; 59: 852-858.
17. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241-263.
18. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease: an update. *J Neurol* 2004; 251: 795-804.
19. Jankovich J. Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. Pahta R, Lyons KE, Koller WC, (eds). *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, New York: Marcel Dekker Inc, 2003: 71-107.
20. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983; 23: 783-790.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993; 60: 595-599.
22. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 15-17.
23. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
24. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972; 75: 203-212.
25. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 175-186.
26. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N England J Med* 2005; 335: 1021-1027.
27. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 1999; 83: 469-480.

28. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.
29. Shulman LM, TabackRL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 507-510.
30. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59: 591-96.
31. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Post Med J* 2003; 79: 561-565.
32. Askenasy JJM. Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 167-70.
33. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: A community-based study. *Mov Disord* 1999; 14: 922-7.
34. Hauser RA. Parkinson Hastalığı Sorular ve Cevaplar. Hanağası H (Çev. Editör) s.9-23, Merit. Publishing International, 2007.
35. Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 157-163.
36. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *TINS* 2000; 23: 8-19.
37. Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988; 75: 345-53.
38. Gibb WR. Neuropathology of parkinson's disease and related syndromes. *Neurol Clin* 1992; 10: 361-76.
39. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 183-91.
40. Duyckaerts C, Verny M, Hauw JJ. Recent neuropathology of parkinsonian syndromes. *Rev Neurol* 2003; 159: 3-8.
41. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 27-44.
42. Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord* 1995; 10: 188-94.

43. Gilroy J (ed). Movement Disorders. Basic Neurology. 1th Ed, The McGraw-Hill Companies, 2000: 20-32.
44. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen radicals and the nervous system. Trends Neurology Sci 1985; 1: 22-26.
45. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. New England J Med 2004; 351: 2498–2508.
46. Ka Sing W, Chin-Song L, Din-E S, Chih-Chao Y, Tak Hong T, Vincent M. Efficacy, safety and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa treated patients with Parkinson's disease. J Neurolog Sci 2003; 216: 81–87.
47. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U. Review of the therapeutic management of Parkinsons disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1170-1185.
48. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease. Annals Neurology 1989; 25: 633-634.
49. Foley P, Gerlach M, Double KL, Riederer P. Dopamin receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. J Neural Transm 2004; 111: 1375- 1446.
50. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie JJ. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 637-639.
51. Schrag AE. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. Clinical Neuropharmacology 1998; 21: 169-175.
52. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: 48-98.
53. Rusmann H, Ghika J, Villemure JG. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. Neurology 2004; 63: 1952–1954.
54. Gibb WRG, Lees AJ. The clinical phenomenon of akathisia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 861-866.
55. Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN. Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. Neurology 2001; 56: 799–802.
56. Alvarez L, Macias R, Lopez G. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long-term response. Brain 2005; 128: 570–583.
57. Chien D, Kwong KK, Gress DR. MR diffusion imaging cerebral infarction in humans. AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13: 1097-1102. 467.

58. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between ekstraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 925-931.
59. Bammer R, Fazekas F, Augustin M. Diffusion-weighted MR imaging of spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 587-590.
60. Cleveland GG, Chang DC, Hazelwood CF. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: Anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* 1976; 16: 1043-1053.
61. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Güneş&Nobel, 2002: 51-72.
62. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İzmir: Nobel Kitapevi, 1998: 238-239.
63. Çiçekçi M. Adrenal Lezyonlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.
64. Öztürk T. Tiroid Hastalıklarında Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanı ve Tedaviye Olan Katkısı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2009.
65. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI and proton MR spectroscopy findings. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31: 106-110.
66. Luypaert R, Boujraf S, Sourprun S, Osteaux M. Diffusion and Perfusion MRI. Basic physics. *Eur J Radiol* 2001; 38: 19-27.
67. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. *J Neurol Sci* 2001; 186: 25-35.
68. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. theoretic considerations and clinical applications. *AJR* 1999; 173: 1459-1467.
69. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14: 330-346.
70. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-345.
71. Runge VM. Difüzyon Görüntüleme. M. Çetin (Çeviren) s.124-125, Ankara: MN Medikal&Nobel Kitapevi, 2008.
72. Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. Balcı P (ed). Temel Radyoloji Fiziği. 1. Baskı, İzmir: İnan Basım, 2004: 246-254.

73. Balaban M. Pelvik Kitlelerin Malign-Benign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.
74. Le Bihan D, Turner R, Moonen CT, Pekar J. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *J Magn Reson Imaging* 1991; 1: 7–28.
75. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999; 19: 131–145.
76. Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic magnetic resonance imaging. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP (editors). *Principles of Diffusion and Perfusion MR Imaging*, 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 233–249.
77. Difüzyon Tensör MR Görüntüleme. <http://www.bme.boun.edu.tr/biyomut>. Erişim tarihi 10.01.2012.
78. Moseley ME, Wendland MF, Kucharczyk J. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Top Magn Reson Imaging* 1991; 3: 50–67.
79. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6: 125-138.
80. Gelal F. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme. 1. Baskı, Erden İ (editör) *Nöroradyoloji*. Ankara: Tuna Matbaacılık, 2008: 238-241.
81. Le Bihan D. Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging. *J Mal Vasc* 1995; 20: 203-214.
82. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-648.
83. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990; 177: 407-414.
84. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 1999; 212: 333–339.
85. Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 343-361.

86. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT, Homer D. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1821-1829.
87. Tha KK, Terae S, Yamamoto T, Kudo K, Takahashi C, Oka M, et al. Early detection of global cerebral anoxia: improved accuracy by high-b-value diffusion-weighted imaging with long echo time. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1487-1497.
88. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-241.
89. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477.
90. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H, Sakurai Y, Aoki I, Miura S, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future. *Magn Reson Med Sci* 2005; 31: 175-186.
91. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-445
92. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, et al. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 1992; 185: 687-690.
93. Burakgazi G. Obez Çocuklarda Beynin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DA-MRG) Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2010.
94. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1434-1440.
95. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1061-1066.
96. Dechambre S, Duprez T, Lecouvet F, Raftopoulos C, Gosnard G. Diffusion-weighted MRI postoperative assessment of an epidermoid tumour in the cerebellopontine angle. *Neuroradiology* 1999; 41: 829-831.

97. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, Yang CF. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1369–1377.
98. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 1042–1046.
99. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Uçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 225-233.
100. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 201-209.
101. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, Kanazawa T, Toyoshima S, Shimizu M. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumour: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171–174.
102. Horsfield MA, Lai M, Webb SL, Barker GJ, Tofts PS, Turner R, et al. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996; 36: 393-400.
103. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654–661.
104. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Bammer R. Propeller EPI in the other direction. *Magn Reson Med* 2006; 55: 1298-1307.
105. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.
106. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* 2002; 175: 303-317.
107. Elibol B, Parkinson Hastalığında Patogenez: Nöron Kaybı Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008; 1: 15-22.
108. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475–478.

109. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, Togashi K. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008; 18: 723–730.
110. Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, Takase Y, Takahashi C, Wang HZ, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls, a pictorial essay. *Clin Imaging* 2000; 24: 181–192.
111. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *La Radiologia Medica* 2006; 392-419.
112. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Res Q* 1991; 7: 1-30.
113. Duguid JR, De La Paz R, DeGroot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 744-747.
114. Kyung-Wooh Kang, Byeong-Chae Kim, Tai-Seung Nam, Joon Tae Kirn, Seong-Min Choi, Seung Han Lee, et al. ADC Value of Substantia Nigra in Idiopathic Parkinson's Disease with Unilateral Motor Symptom. *Am Acad Neurology* 2010; P04.53: 356
115. Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, Cortelli P, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2690-2700.
116. Metarugcheep P, Hanchaiphiboolkul S, Viriyavejakul A, Chanyawattiwongs S. The usage of proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95: 949-952.
117. Geng DY, Li YX, Zee CS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2006; 58: 256-262.
118. Atasoy HT, Nuyan O, Tunc T, Yorubulut M, Unal AE, Inan LE. T2-weighted MRI in Parkinson's disease; substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores. *Neurol India* 2004; 52: 332-337.
119. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575-580.

120. Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, Tofts PS, Kendall BE, Quinn N, et al. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995; 37: 204-210.
121. Oppenheimer DR, Esiri MM. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. Hume Adam J, Duchen LW (eds). *Greenfield's neuropathology*. 5th. Ed Melbourne: Edward Arnold, 1992: 988-997.
122. Gürer R. İdiopatik Parkinson Hastalığı Etiyopatogenezinde Seruloplazminin Yeri ve Proton MR Spektroskopi ile Verifikasyonu. Uzmanlık Tezi, İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 2005.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Tunceli’de doğdum. İlkokulu Tunceli Cumhuriyet İlkokulu’nda ve ortaokulu Tunceli Anadolu Lisesi’nde okudum. 2000 yılında İzmir Mustafa Kemal Lisesi’nden mezun oldum. 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.