

# Parkinsonizm ve Distonide İşlevsel Beyin Görüntüleme Hakkında Güncel Bilgiler

## An Update on Functional Neuroimaging of Parkinsonism and Dystonia

Thilo van EIMEREN,<sup>a</sup>  
Hartwig Roman SIEBNER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>NeuroImage-Nord,  
Department of Neurology,  
University Medical Center Hamburg  
Eppendorf, Hamburg and  
<sup>b</sup>NeuroImage-Nord, Department of  
Neurology, Christian-Albrechts University,  
KIEL, GERMANY

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hartwig R. Siebner, MD  
Klinik für Neurologie, Christian-Al-  
brechts-Universität zu Kiel, Schitten-  
helmstraße 10, D-24105  
KIEL, GERMANY  
Tel: +49 431 597 8807;  
fax: +49 431 597 8502;  
h.siebner@neurologie.uni-kiel.de

Current Opinion in Neurology 2006, 19:412-419

### Kısaltmalar

|          |  |
|----------|--|
| BOLD     | kandaki oksijen seviyesine bağlı               |
| DBS      | derin beyin stimülasyonu                       |
| fMRG     | işlevsel manyetik rezonans görüntüleme         |
| 18F-Dopa | 18F-işaretili dopamin                          |
| 18F-DG   | 18F-işaretili deoksiglukoz                     |
| GDNF     | glial hücre serisi - kökenli nörotrofik faktör |
| PET      | pozitron emisyon tomografi                     |
| rCBF     | bölgesel serebral kan akımı                    |
| SMA      | suplementer motor alan                         |
| SPECT    | tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi       |
| STN      | subtalamic nukleus                             |
| TMS      | transkraniyal manyetik stimülasyon             |

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins  
1350-7540

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

**ÖZET Derlemenin amacı:** Bu makalenin amacı; parkinsonizm ve distonide motor sistemin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile görüntülenmesindeki son gelişmelerin gözden geçirilmesidir. **Son bulgular:** Parkinson hastalığında, son zamanlarda yapılan işlevsel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, motor sistemdeki bölgesel aktivite paternindeki değişikliklerin, hastaların performansı gerçekleştirmek için harcadıkları dikkat yoğunluğunca kuvvetli bir şekilde modüle edildiğini göstermiştir. Fokal el distonisinde, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme, iyi bilinen kortikal anomalilere ek olarak bazal gangliyada da bazı işlevsel değişiklikler olduğunu açığa çıkarmıştır. fMRG ayrıca farmakolojik ve cerrahi girişimlerin etkisini değerlendirmek için de başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Monogenetik kalıtmı parkinsonizm veya distonisi olan hastalarda PET ve fMRG, moleküler biyoloji ile sistem seviyesindeki işlevsel değişikliklerin birbiriyle bağlanmasını sağlayacak heyecan verici fırsatlar sağlamıştır. Beyin görüntülemeleri genetik olarak risk altında oldukları tanımlanmış topluluklarda preklinik evrede motor reorganizasyonun çalışılmasında ve klinik bulguların önlenmesi veya geciktirilmesindeki adaptif mekanizmaların tanımlanmasında büyük potansiyel göstermiştir. **Özet:** İşlevsel beyin görüntüleme, parkinsonizm ve distoninin patofizyolojisinin anlaşılmasında anahtar rol oynamaktadır. Gelecekteki hedeflerden biri de bu hastalıkların motor sistem içerisindeki işlevsel bütünlüğü nasıl bozdukları ve konnektivitedeki bu değişikliklerin terapötik girişimlerle nasıl etkilendiğinin netleştirilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Distoni, işlevsel beyin görüntüleme, nörojenetik, Parkinson hastalığı, tedavi

**ABSTRACT Purpose of review:** The aim of this article is to review current advances in functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography of the motor system in parkinsonism and dystonia. **Recent findings:** In Parkinson's disease, recent functional magnetic resonance imaging studies have shown that the pattern of regional activity changes in the motor system are strongly modulated by the amount of attention patients pay to task performance. In focal hand dystonia, functional magnetic resonance imaging has disclosed several functional alterations in the basal ganglia in addition to the well-known cortical abnormalities. Neuroimaging has also been successfully used to assess the impact of pharmacological or surgical interventions. In patients with monogenetically inherited parkinsonism or dystonia, positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging have opened up exciting possibilities to link molecular biology with functional changes at a systems level. Neuroimaging of genetically defined at-risk populations has shown great potential to study motor reorganization at the preclinical stage and to identify adaptive mechanisms that prevent or delay clinical manifestation. **Summary:** Functional neuroimaging plays a key role in understanding the pathophysiology of parkinsonism and dystonia. A future challenge will be to clarify how these disorders impair the functional integration within the motor system and how these changes in connectivity are influenced by therapeutic interventions.

**Key Words:** Dystonia, functional neuroimaging, neurogenetics, Parkinson's disease, therapy

Türkiye Klinikleri J Neur 2008, 3:37-47

**H**areket hastalığı olan olgularda beyin işlevlerini değişik açılardan değerlendirmek için çok çeşitli işlevsel beyin görüntüleme teknikleri bulunmaktadır. Radyoaktif maddelerle işaretli maddelerin verilmesinden sonra yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), bölgesel metabolizma ve striatal nörotransmisyonunda meydana gelen değişiklikleri görüntülemek için kullanılan yararlı yöntemlerdir. Bölgesel serebral kan akımının (rCBF), kandaki oksijen seviyesine bağlı (BOLD) işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) veya PET ölçümleri, işlevsel beyin ağlarındaki ödevle bağlı aktivitenin hassas bir ölçөгüdür. Son yıllarda, bu beyin görüntüleme teknikleri hareket hastalıklarının patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizi ciddi anlamda arttırmışlardır. Bu gözden geçirme, parkinsonian sendromlar ve distonilerdeki motor sistemlerin işlevsel beyin görüntülemesi hakkındaki son gelişmeleri vurgulayacaktır. İlk olarak, son zamanlarda yapılmış olan motor ödevler sırasındaki beyin aktivasyon çalışmalarını özetleyip, daha önceki çalışmaların içerisine yerleştirdik. Daha sonra terapötik girişimlerin işlevsel beyin ağları üzerinde yarattıkları fonksiyonel sonuçları değerlendirmedeki son gelişmeleri tartıştık. Son olarak da, hareket hastalıklarında işlevsel beyin görüntülemenin, nörogenetik ile nasıl başarılı bir şekilde birleştirilebileceğini açıkladık.

## MANUEL MOTOR KONTROL

Parkinson hastalığında, parmak ve el hareketlerinin yürütülmesi sırasında meydana gelen nöral aktivite değişikliklerini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. Dopamin deplese durumdaki (örn: ilaç kullanmayan) hastalar üzerinde yapılan  $H_2^{15}O$ -PET çalışmaları; hasta 'içinden' el hareketinin başlangıcını<sup>1</sup> ve tipini<sup>2</sup> seçerken rostral suple-menter motor alan (SMA) ve sağ dorsolateral prefrontal kortekste hipoaktivite olduğunu göstermiştir. Frontal motor alanlardaki göreceli hipoaktivite dopaminerjik tedavi ile en azından kısmen geriye döndürülebilmektedir,<sup>3</sup> hipoaktivite; disfonksiyonel kortikobazal gangliya talamokortikal devre yoluyla eksik talamokortikal aktivasyona bağlanmıştır.

Yeni birkaç fMRG çalışması Parkinson hastalığı olup da ilaç kullanmayan hastalarda, primer motor korteks ve kaudal SMA'yı içine alan yürütücü motor alanların işlevsel aktivasyonundaki değişiklikleri açığa çıkarmıştır.<sup>4-7</sup> Frontoparietal motor alanlardaki BOLD sinyal değişikliklerinin şekil ve yönü her nasılsa çalışmalar arasında uyumsuzluk göstermektedir. Örnek vermek gerekirse, fMRG, erken dönem Parkinson hastalığı olan ilaç denenmemiş olgularda basit parmak oppozisyonu ödevi sırasında primer motor kortekste hipoaktivite olduğunu göstermiştir,<sup>7</sup> buna karşın başka bir çalışmada<sup>5</sup> Parkinson hastalığı olan kişilerde dopaminerjik ilaçların kısa süreli kesilmesinden sonra, serbest olarak seçilmiş kumanda kolu hareketleri sırasında primer motor kortekste artmış aktivite bulunmuştur.

Kortikal aktivitenin 'anormal' paternini etkileyen önemli bir faktör de, hastanın motor ödevle verdiği dikkat miktarıdır. Bu fMRG kullanılarak çok hassas bir şekilde gösterilmiştir.<sup>6</sup> İlaç kullanmayan Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrollere göre çok iyi öğrenilmiş basit motor dizilerin yürütülmesi sırasında kaudal SMA aşırı aktif bulunmuştur. Aynı hastalar, dikkatlerini aktif olarak yaptıkları harekete vermeleri istendiğinde, kaudal SMA'daki nöronal aktivitede daha az artış göstermişlerdir. Bu gözlemi takip etmek için, kısa süre önce bir fMRG çalışması,<sup>8\*\*</sup> sıralı parmak hareketlerinin otomatik olarak yapılmasına bağlı BOLD sinyal değişikliklerini incelemiştir. İlaç kullanmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller otomatisite kazanmadan önce ve sonra fMRG ile değerlendirilmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğu basit bir motor dize için ödev performansın otomatik evresine ulaşmışlardır, sadece sağlıklı kontroller ödevle bağlı aktivitede performansa başlangıç evresiyle karşılaştırıldığında otomatik evrede yaygın bir azalma göstermişlerdir.<sup>8\*\*</sup> Bu durum ilaç kullanmayan Parkinson hastalarının motor öğrenme süreci sırasında nöronal aktiviteyi en aza indirmelerinde bozukluk olduğu anlamına gelmektedir.

İlaç kullanmayan hastalar, ayrıca sıralı el hareketleri sırasında lateral premotor ve parietal alanlar<sup>4,5,9,10</sup> ve anterior singulat kortekste<sup>4,9</sup> hiperaktivite göstermişlerdir. Bu, kortikobazal gangliya – tala-

mokortikal motor devredeki disfonksiyonu dengelemek amaçlı telafi edici, muhtemelen de dikkate bağlı bir mekanizma olarak yorumlanmıştır. Alternatif olarak, lateral premotor ve pariyetal aşırı aktivite, normalde ödevlerin gerçekleştirilmesi için aktif hale gelen motor devrelerin nöronal aktivitelerini kısıtlamadaki yetersizliğini yansıtan bazal gangliya disfonksiyonuna işaret ediyor olabilir.<sup>11</sup>

Özetlemek gerekirse, ödevde bağlı hipoaktivitenin primer bir disfonksiyonu yansıttığı ve hiperaktiviteyi telafi etme çabası olduğu, konsepti çok basite indirgeyen bir yaklaşımdır. Çünkü Parkinson hastalarındaki bölgesel aktivite paterni yüksek derecede ödevde bağımlıdır ve dikkate bağlı süreçlerle module edilir. Temel bir kural olarak, Parkinson hastaları aşırı öğrenilmiş motor ödevleri gerçekleştirirken motor kortikal alanlarda aktivite artışı gösterme eğilimindedirler. Tam tersine, eğer motor ödev yüksek derecede dikkate bağlı kılavuzluk gerektiriyorsa motor kortikal alanlar az aktif olma eğilimindedirler.

### BAZAL GANGLİYANIN İŞLEVSEL HARİTASININ ÇIKARILMASI

Beyin görüntüleme çalışmalarının büyük çoğunluğunda, bazal gangliyada eş zamanlı işlevsel değişiklik olmaksızın kortikal seviyede aktivasyon değişiklikleri bulunmuştur. Bu şaşırtıcı bir sonuçtur, çünkü bazal gangliyanın primer disfonksiyonunun Parkinson hastalığı, distoni veya Huntington hastalığı gibi birçok hareket hastalığının patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı düşünülmekteydi.<sup>12</sup> Yakın zamanda, fokal el distonisi olan hastalar üzerinde yapılan 3 beyin görüntüleme çalışması, işlevsel beyin görüntülemenin bazal gangliyadaki nöronal aktivite değişikliklerinin tespit ve karakterize edilmesindeki potansiyelini vurgulamışlardır. Bir H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET çalışmasında,<sup>13</sup> dorsal premotor korteksin fokal tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyona (TMS) yanıt olarak bazal gangliya ve diğer motor alanlardaki nöronal aktivitenin modifiye edilebilirliğinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bir fMRG çalışması,<sup>14</sup> ödev – spesifik el distonisi olan hastalar el veya ayak parmaklarıyla veya dudaklarıyla hareket yaptıklarında, putamendeki vücut kısımlarının somatotopik

organizasyonunun biçiminin bozulduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu mekansal dezorganizasyon, distonide görülen, kas aktivitelerinin işlevsel seçiciliğinin kaybına katkıda bulunuyor olabilir. Bir diğer fMRG çalışmasında,<sup>15</sup> bazal gangliya, parmak ucuna vurma ödevinin bitmesinden sonra hala devam eden anormal nöronal aktivite göstermiştir. Bu bulgu, fokal el distonisinin bazal gangliyadaki arızalı inhibitör nöronal kontrolle ilişkili olduğunu gösteren bir kanıt olarak ele alınmıştır.

### OROFASİYAL HAREKETLERİN MOTOR KONTROLÜ

Daha önceki işlevsel beyin görüntüleme araştırmaları ağırlıklı olarak manuel motor kontrol üzerine odaklanmışken, sağlıklı kontroller üzerinde yapılan çalışmalar orofasiyel hareketlerin nöronal kontrolünün üzerinde çalışılabilir olduğunu göstermiştir.<sup>16-18</sup> Fokal orofasiyel veya laringeal distonisi olan hastalarda kısa süre önce yapılan 2 çalışmada<sup>19,20</sup> vokal motor ödevler tarafından uyarılan BOLD sinyal değişikliklerinin haritalandırılması için olaya – bağlı fMRG kullanılmıştır. Vokalizasyon sırasında primer motor korteks, laringeal distonisi olan hastalarda sağlıklı kontrollerden daha az aktif bulunmuştur.<sup>19</sup> Meige sendromundan (blefarospazm ve oromandibular distoni) yakınan hastalarda, basit blefarospazmı olan hastaların aksine, fısıldama sırasında primer motor korteks sağlıklı kontrollere göre daha hipoaktif olarak bulunmuştur.<sup>20</sup> Bu bulgular daha önce yazıcı krampı olan hastalarla yapılmış, el yazısı sırasında primer motor kortekste hipoaktivite olduğunu gösteren H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET çalışmasıyla<sup>21</sup> iyi uyum göstermiştir. Bu çalışmalar, fokal distoninin klinik olarak tutulmuş vücut kısmını içine alan beceri gerektiren hareketler sırasında primer motor kortekste hipoaktivite ile ilişkili olduğunu gösteren birbirini destekleyen kanıtlar sunmuşlardır.

### FARMAKODİNAMİK

Son yıllarda işlevsel beyin görüntüleme, Parkinson hastalığı ve distoninin tıbbi tedavisinin farmakodinamiğine yeni bakış açıları getirmiştir. Parkinson hastalığı olan hastalarda erken dönemde yapılan bir H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET çalışması, içinden karar verilen kuman-

da kolu hareketleri sırasında rostral SMA ve sağ dorsolateral prefrontal kortekste görülen hipoaktivitenin dopaminerjik tedavi ile en azından kısmen geriye döndüğünü göstermiştir.<sup>3</sup> Birçok fMRG aktivasyon çalışması dopaminerjik ilaçların manuel ödevler sırasında motor kortikal alanların daha etkili aktivasyonunu sağladıklarını doğrulamıştır.<sup>5,22,23</sup> Bu, aynı zamanda yeni tanı almış dopaminerjik tedavi görmemiş Parkinson hastalarında da geçerlidir.<sup>7</sup> Yakınlarda yapılan bir <sup>11</sup>C-rakloprid çalışması, uzun süreli dopaminerjik tedaviden sonra sinaptik dopamin seviyelerinde levodopaya bağlı artışı değerlendirmiştir. Tepe dozu diskinezileri olan Parkinson hastaları, diskinezi olmadan stabil yanıt verenlere göre sinaptik dopamin seviyelerinde daha geniş 1-saatlik artışlar göstermişlerdir.<sup>24</sup>

<sup>11</sup>C-rakloprid-PET ayrıca kortikobazal gangliya talamokortikal motor halkada selektif endojen dopamin salıverilmesini tetiklemek için, primer motor kortekse yönelik yüksek frekanslı, fokal TMS uygulamasından sonra yapılmıştır.<sup>25,26</sup> Sağlıklı gönüllülerde primer motor korteks üzerinden uygulanan yüksek frekanslı TMS posterior putamendeki <sup>11</sup>C-rakloprid bağlama potansiyelinin azalmasına neden olmaktadır.<sup>25</sup> Bu artış uyarılmış primer motor korteksten gelen kortikostriatal glutamaterjik girdilerin tekrarlayan stimülasyonunun neden olduğu endojen dopamin salınımındaki artışa bağlanmıştır. Erken yaşta tek taraflı Parkinson hastalığı olan olgularda,<sup>26</sup> primer motor kortekse uygulanan fokal yüksek frekanslı TMS yine putaminal dopamin salınımına neden olmuştur, ancak şiddeti sağlıklı kontrollere göre daha azdır. Bu gözlem plasebo ilaçların<sup>27</sup> veya metamfetamin<sup>28</sup> verilmesinin Parkinson hastalığı olan olgularda endojen striatal dopamin salıverilmesini tetikleyebileceğini gösteren daha önceki <sup>11</sup>C-rakloprid PET çalışmalarıyla uyum göstermektedir. TMS-PET çalışmalarının yeni klinik bulgusu; <sup>11</sup>C-rakloprid bağlama değişikliği gösteren alanın, semptomatik hemisfer putameninde daha geniş olmasıdır.<sup>26</sup> Putamendeki spesiyal olarak genişlemiş dopamin salınım alanı bazal gangliyada primer motor korteksin fokal olarak uyarılmasına yanıt olarak daha geniş nöronal işleme olduğuna işaret etmektedir, bu da erken Parkinson hastalığında kortikostriatal girdilerin iş-

levsel segregasyonunda azalma olduğunu düşündürmektedir.

Fokal distonisi olan hastalarda, intramusküler botulinum toksin enjeksiyonu da tedavi seçeneklerinden birisidir ve hastaların büyük bir çoğunluğunda genellikle birkaç ay boyunca devam eden belirgin klinik düzelme yaratmaktadır.<sup>29</sup> Botulinum toksin enjeksiyonlarının sensorimotor süreç üzerindeki nöromodulator etkileri yazıcı krampı,<sup>21</sup> larengeal distoni<sup>19</sup> ve orofasiyal distoni<sup>20</sup> olan hastalarda yapılan PET ve fMRG ile araştırılmıştır. Yukarıda da bahsedildiği gibi, bu çalışmalar birbiriyle uyumlu bir şekilde etkilenen vücut kısımlarının hareketi sırasında primer motor kortekste hipoaktivite bulmuşlardır. Kritik olarak, botulinum toksin enjeksiyonu distoninin semptomatik olarak iyileşmesini sağlamasına rağmen, primer motor korteksin hareketle ilişkili aktivasyonunu güçlendirmekte başarısız olmuştur. Bu da etkilenen vücut kısmı ile yapılan hareketler sırasında primer motor korteksin hipoaktivitesinin semptomatik fokal distoninin botulinum toksin tedavisiyle geriye döndürülemeyen bir özelliği olduğuna işaret etmektedir.

## CERRAHİ TEDAVİLER

Son 15 yıl içerisinde, derin beyin stimülasyonu (DBS), ileri evre Parkinson hastalığının tedavisinde yeni bir çığır açmıştır ve DBS diğer hareket hastalıklarında da giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.<sup>30</sup> Ancak DBS'nin nörofizyolojik etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır.<sup>31</sup> Bu, DBS'nin ileri evre Parkinson hastalarında hareketle ilişkili aktiviteyi nasıl module ettiğini araştırmak amaçlı birçok H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET çalışmasının yapılmasını teşvik etmiştir. Bu çalışmalar subtalamik nukleus (STN)<sup>32-35</sup> veya internal palliduma<sup>32,36-38</sup> yapılmış, klinik olarak etkili DBS'nin kortikal alanlarda ödeve bağlı aktivitelerin anormal paternlerini azalttığını ortaya çıkarmıştır. DBS'nin Parkinson hastalığında ödeve bağlı aktiviteyi normalleştirici etkisine benzer şekilde internal palliduma yerleştirilmiş klinik olarak etkili bilateral DBS, primer jeneralize distonisi olan hastalarda kumanda kolu hareketleri sırasında prefrontal alanlar ve talamusta görülen aşırı aktiviteyi azaltmıştır.<sup>37</sup> İstirahat glukoz metabolizmasını araş-

tıran kısa süre önce yapılmış bir PET çalışması, kronik STN stimülasyonunun Parkinson hastalığına bağlı bölgesel kovaryans paternini hafiflettiğini göstermiştir.<sup>39</sup> İlginç olarak, STN'ye lezyon yapılması da benzer etkiyi göstermektedir.<sup>39</sup>

Diğer PET çalışmaları sistematik bir şekilde DBS'nin ayarlarını değiştirerek DBS stimülasyonunun istirahat rCBF üzerine etkilerini araştırmışlar ve stimülasyonun amplitüdünü veya hızını<sup>40</sup> artırarak nöronal aktiviterinde tedrici değişiklikler olan beyin bölgelerini belirlemişlerdir.<sup>41</sup> Bölgesel aktivitede stimülasyonun tetiklediği değişiklikler STN stimülasyonu sırasındaki striatal dopaminin endojen salınımına bağlanamaz, çünkü 4 tane bağımsız PET çalışması kronik STN stimülasyonu sırasında <sup>11</sup>C-rakloprid bağlanma potansiyelinde herhangi bir değişiklik göstermede başarısız olmuşlardır.<sup>42-45</sup> Kısa süre önce yapılan bir çalışma<sup>46</sup> STN'ye uygulanan kronik DBS'nin levodopa tedavisinin postsinaptik D2-reseptöre bağlanma üzerindeki akut etkilerini module edebildiğini iddia etmektedir. İleri evre Parkinson hastalığı olan üç hastada, DBS öncesi levodopa uygulanması <sup>11</sup>C-rakloprid bağlanma potansiyelini azaltmıştır. Buna karşın STN'nin kronik DBS'u sırasında levodopa postsinaptik D2-reseptör bağlanması üzerinde herhangi bir kalıcı değişiklik yapamamıştır.<sup>46</sup> Bu başlangıç bulguları DBS'nin bazal gangliyanın dopaminerjik tedaviye işlevsel yanıtını değiştirebileceğini göstermiştir.

Diğer bir soru da kronik DBS'nin beyin fonksiyonları üzerindeki uzun dönem etkileriyle ilişkilidir. Parkinson hastalığı olan 30 hastada yapılan, <sup>18</sup>F-ışaretili dopamin (<sup>18</sup>F-Dopa) PET çalışmasında striatumdaki presinaptik dopamin alımının DBS cerrahisinden önce ve 16 ay sonra haritasını çıkarmışlar ve STN'nin kronik DBS'sinin nigrostriatal denervasyonun yıllık ilerleme hızı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır.<sup>47</sup> İleri evre Parkinson hastalığı olan 10 hastada yapılan rCBF'nin seri halindeki SPECT ölçümleri, DBS cerrahisinden 5 ay sonra preoperatif bazal seviyeye göre rostral SMA, lateral premotor ve dorsolateral prefrontal kortekslerde göreceli bir rCBF artışıyla sonuçlanmıştır. 42 ay sonra yapılan izlem ölçümleri bu frontal alanlarda rCBF'de daha da artış olduğunu açığa çıkarmıştır.

Fakat ayrıca primer motor / sensoryal korteksler, globus pallidus, ventrolateral talamus, serebellum, pons ve substantia nigrayı içine alan orta beyinde de meydana gelen artışlar motor ağ içerisinde uzun erimli bir yeniden organizasyonun varlığını düşündürmektedir.<sup>48</sup> rCBF'deki bu artışa doğrudan kronik subtalamik DBS mi, dopaminerjik tedavideki uzun erimli değişiklikler mi, yoksa günlük hayatta artmış motor aktivitenin mi neden olduğu aydınlatılması gereken bir konu olarak kalmıştır.

Embriyonik mezensefalik dokunun intrastriatal transplantasyonu Parkinson hastalığında striatal dopamin seviyelerinin normale getirilmesi amacıyla kullanılmıştır. İlk beklentiler sonradan belirgin derecede güç kaybetmiştir, çünkü birçok hasta sadece orta derecede uzun erimli işlevsel fayda sağlarken hastaların önemli bir kısmında transplantasyon sonrası diskineziler görülmüştür.<sup>49</sup> Kısa süre önce embriyonik mezensefalik dokunun striatal transplantasyonu sonrası işlevsel sonuçları etkileyen faktörleri belirlemek için bir ligand PET çalışması<sup>50</sup> yapılmıştır. Nakil yapılan putamendeki <sup>18</sup>F-Dopa alımındaki artış, transplante edilen dopaminerjik nöronların uzun süre yaşadıklarını doğrulamakta olup, bu sırada greft konulmamış bölgelerde <sup>18</sup>F-Dopa alımı ilerleyici azalma göstermektedir. Transplantasyon sonrası alınan kötü sonuçlar greft yerleştirilen bölgelerin dışındaki alanlarda devam eden ilerleyici dopaminerjik denervasyon ile ilişkilidir. Diskinezilerin greftlerden anormal dopamin salıverilmesi ile ilişkili olduğuna dair bir işaret bulunmamaktadır.

Son zamanlarda oldukça ilgi gösterilen diğer bir girişimsel yaklaşım da rekombinant insan glial hücre serisi-kökenli nörotrofik faktörün (GDNF) intraputaminal infüzyonudur. Kısa süre önce yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada<sup>51</sup> intraputaminal GDNF infüzyonunun Parkinson hastalığında faydalı olduğu gösterilememiştir. Buna karşın PET striatal <sup>18</sup>F-Dopa alımında artış olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bir tarafta, STN'nin kronik DBS'sinin striatal <sup>18</sup>F-Dopa alımının ilerleyici olarak azalmasına hiçbir etkisi olmazken, önemli derecede klinik düzelme yaratması söz konusudur. Diğer taraftan, GDNF infüzyonu veya embriyonik mesensefalik dokunun striatal implantasyonunun

striatal <sup>18</sup>F-Dopa alımını artırmasına rağmen parkinsonizm üzerine belirgin bir etki yapmaması söz konusudur. Bu nedenle <sup>18</sup>F-Dopa PET, Parkinson hastalığında cerrahi tedavilerin klinik etkinliklerini önceden tahmin ettirebilecek faydalı bir belirteç adayı değildir.<sup>52</sup>

## MONOGENETİK OLARAK KALITILAN PARKINSONİZM VEYA DİSTONİ

Son birkaç yıl içerisinde, parkinsonizmin ciddi bir genetik komponenti olduğu gösterilmiş ve parkinsonizmin kalıtsal formlarına neden olan çok sayıda gen tanımlanmıştır.<sup>53</sup> PET ve SPECT, monogenetik olarak kalıtım gösteren parkinsonizmde presinaptik ve postsinaptik dopaminerjik fonksiyonların karakterize edilmesi için kullanılmışlardır. Parkinson hastalığı olan olgulara benzer şekilde<sup>54</sup> α – sinüklein geni (Park 1)<sup>55</sup> veya LRRK2 geni (Park 8)<sup>56</sup> mutasyonlarına bağlı otozomal dominant kalıtım gösteren parkinsonizmi olan hastalar da presinaptik dopaminerjik fonksiyonlarda, posterior putamenin daha şiddetli etkilendiği asimetrik azalma göstermektedirler. Parkin geni (Park 2) veya PINK1 geni (Park 6) mutasyonlarına bağlı resesif kalıtım gösteren parkinsonizm, her ne kadar bazı hastalar Parkinson hastalığının karakteristiği olan<sup>60</sup> presinaptik dopaminerjik disfonksiyonun tipik rostrokaudal gradientini gösterebilse de, striatumda daha düzenli bir presinaptik disfonksiyon ile birlikte gibi görünmektedir.<sup>57-59</sup> Daha iyi huylu klinik seyirlerle uyumlu olarak, Parkine bağlı parkinsonizmi olan hastalar, presinaptik dopaminerjik disfonksiyon hızında Parkinson hastalığına göre daha yavaş bir ilerleme göstermektedirler.<sup>61</sup> İdiopatik Parkinson hastalığına benzer şekilde, LRRK2 geni mutasyonlarına bağlı parkinsonizmde postsinaptik striatal D2 – reseptör bağlanması normal bulunmuştur.<sup>56</sup> Aksine, Parkin ilişkili parkinsonizmi olan hastalar striatal D2 – reseptör bağlanmasında düzgün dağılımlı bir azalma gösterirler.<sup>59,60</sup> Bu özellik primer olarak Parkin mutasyonuna bağlı olabilir veya uzun süreli dopaminerjik tedavi sırasında meydana gelen daha büyük postsinaptik D2 – reseptör azalması buna neden olabilir.

Beyin haritalama metodları ayrıca monogenetik kalıtım gösteren distoni formlarının patofizyolojisi içerisinde yer alabilecek işlevsel ağları da

belirlemiştir. Örneğin, istirahat glukoz metabolizmasının <sup>18</sup>F-işaretleli deoksiglukoz (<sup>18</sup>FDG) PET incelemesi, GTP siklohidrolaz 1'i<sup>64</sup> kodlayan DYT5 geni mutasyonlarının neden olduğu dopamin yanıtı distoni hastalarındaki gibi, DYT1<sup>62</sup> veya DYT6 gen<sup>63</sup> mutasyonlarının neden olduğu primer torsiyon distonisinde kovaryant olarak glukoz metabolizmasının farklı özel paternlerini ortaya çıkarmıştır. Kısa süre önce yapılmış olan bir <sup>18</sup>FDG-PET çalışması<sup>65</sup> distoni (fenotip) varlığı ile özellikle ilişkili olan metabolik kovaryans paternlerini, DYT1 veya DYT6 geni (genotip) mutasyonlarına bağlı kovaryans paternlerinden ayırt etmiştir. Her genotipin semptomatik mutasyon taşıyıcıları, klinik bulgu vermeyen taşıyıcılara göre rostral SMA ve pariyetal asosiasyon kortekslerinde bilateral artmış metabolizma kovaryans paterni sergilemektedirler. Bu işlevsel ağ fenotipten bağımsız olarak distoninin klinik bulguları ile ilişkili gibi gözükmektedir. Bunun aksine, DYT1 mutasyon taşıyıcıları, klinik fenotipten bağımsız olarak, putamen, anterior singulat korteks ve serebellar hemisferlerde genotipe özgü artmış metabolizmanın kovaryans paternini sergilemektedir. DYT6'daki genotip spesifik değişiklikler, putamende azalmış metabolizmanın ve temporal kortekslerde artmış metabolizmanın özel kovaryans paternini içerir.

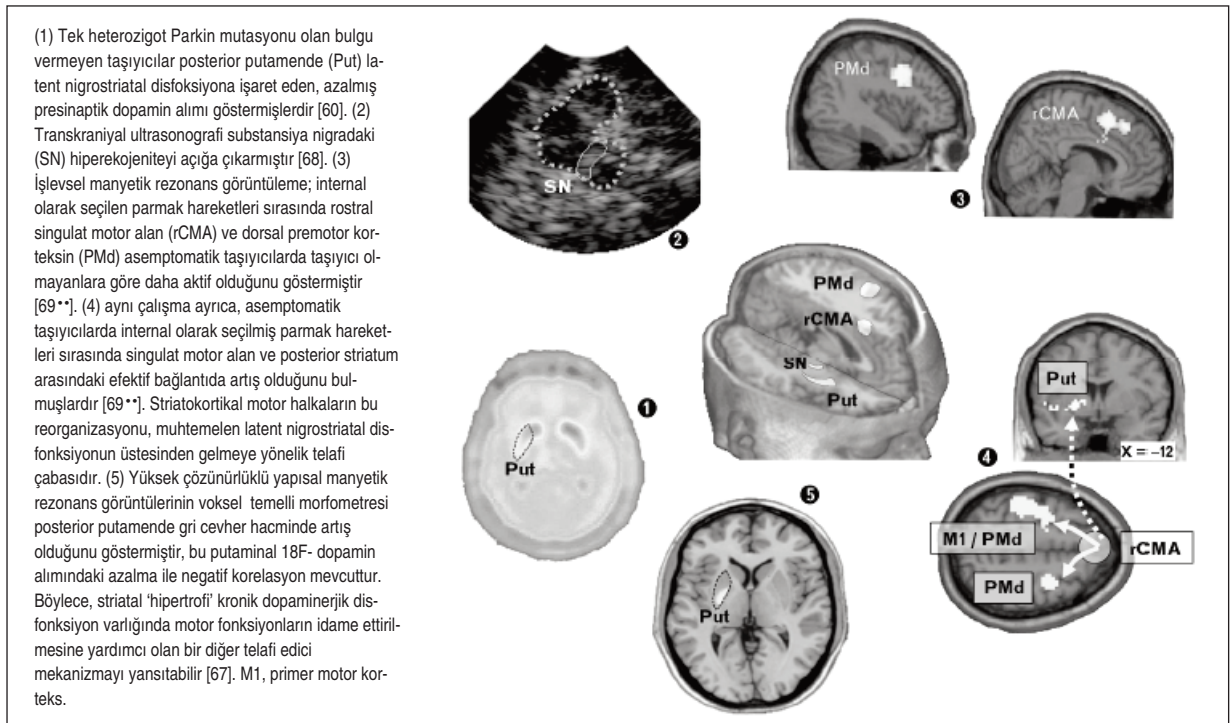
Bu çalışmalar, işlevsel beyin görüntülemenin monogenetik olarak kalıtım gösteren hareket hastalığı bulunan hastaların klinik fenotiplerinin özelliklerini belirlemede güçlü bir yöntem olduğunu göstermiştir. Her ne kadar daha önceki çalışmalarda dopaminerjik nörotransmisyon veya glukoz metabolizmasındaki genotipe bağlı değişiklikler incelenmiş olsa da, ödeve bağlı bölgesel aktivasyon ve bölgeler arası eşleşmede genotip spesifik değişiklikleri açığa çıkaran çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Aynı klinik fenotipi paylaşan hastalardan mutasyon olan ve olmayanların karşılaştırılmasının sporadik parkinsonizm ve distoni patofizyolojisi hakkında önemli ipuçları vereceğini ümit etmekteyiz. Üzerinde durulması gereken diğer bir önemli konu da tek nükleotid polimorfizminin (örneğin, dopaminerjik nörotransmisyonu regüle eden genler) sporadik veya kalıtsal hareket hastalıkları

larının işlevsel fenotipleri üzerindeki modülatör etkisidir.

Kısa süre önce başlanan ümit verici bir araştırma dizisi de, parkinsonizm veya distoniye neden olabilecek bir gende mutant allel taşıyan asemptomatik kişilerin beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerin incelenmeye başlanmasıdır. Son çalışmalar Parkin genindeki heterozigot mutasyonları taşıyan, klinik belirti vermeyen taşıyıcılarda beyin yapısı ve fonksiyonlarındaki farklı değişiklikleri tam olarak gösterebilmektedirler (Şekil 1). Tek bir mutant Parkin alleli taşıyan ancak klinik vermeyen taşıyıcıların sağlıklı kontrollere göre striatumdaki presinaptik <sup>18</sup>F-Dopa alımında hafif bir azalma göstermesi bir latent sinaptik nigrostriatal dopaminerjik disfonksiyona işaret etmektedir.<sup>60,66</sup> Presinaptik anormallik bazal gangliyadaki farklı yapısal anormalliklerle paralellik göstermektedir. T1 ağırlıklı yapısal manyetik rezonans görüntülerinin voksel temelli morfometri, posterior putamen ve komşu globus pallidusta göreceli bir gri cevher genişlemesi olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>67</sup> Ayrıca transkraniyal sonografi de asemptomatik taşıyıcılarda substansiya nigrada hiperekojenite olduğunu göstermiştir.<sup>68</sup>

Son zamanlarda yapılan bir fMRG çalışması<sup>69\*\*</sup> bazal gangliyadaki bu latent işlevsel ve yapısal değişikliklerin motor sistemdeki işlevsel aktivitelere nasıl tesir ettiğini araştırmıştır. Mutasyon içermeyen sağlıklı kontrollerin klinik bulgusu olmayan Parkin alleli taşıyıcılarıyla karşılaştırılması, sağ rostral singulat motor alan ve sol dorsal premotor kortekste, internal olarak seçilen parmak oppozisyon hareketleri sırasında harekete bağlı aktivitede güçlü bir artış olduğunu göstermiştir. Internal olarak seçilen hareketler bağlamında, rostral singulat motor alandaki nöronal aktivite, asemptomatik taşıyıcılarda taşıyıcı olmayan sağlıklı kişilere göre sol posterior putamenin bölgesel aktivitesi üzerine daha güçlü bir etki göstermektedir. Harekete bağlı aktivitedeki bu değişiklikler striatokortikal motor halkardaki latent nigrostriatal disfonksiyonu dengelemeye yönelik telafi edici reorganizasyonla ilişkilendirilmektedir.

Özet olarak, basit bir heterozigot Parkin mutasyonu olan, bulgu vermeyen taşıyıcıların multimodal beyin görüntülemesi latent nigrostriatal disfonksiyon kadar kronik nigrostriatal disfonksiyona (Şekil 1) karşı yanıt olarak motor kortikoba-



**ŞEKİL 1:** Değişik görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla, beyin görüntüleme, Parkin geninde mutant allel taşıyan, klinik bulgusu olmayan kişilerin motor sistemlerinde çok sayıda işlevsel ve yapısal anormallik olduğunu göstermiştir.

zal ganglia talamokortikal halkadaki adaptif reorganizasyon hakkında da kanıtlar sağlamıştır.

Beyin görüntüleme ayrıca DYT1 geninde mutasyon olup da bulgu vermeyen taşıyıcılardaki beyin fonksiyon ve yapılarındaki bölgesel değişiklikleri de tespit etmiştir. <sup>18</sup>FDG-PET çalışmaları, posterior putamen, globus pallidus, serebellum ve SMA'da artmış glukoz metabolizmasının anormal kovaryans paterni olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>62,65</sup> Difüzyon-tensör manyetik rezonans görüntüleme sensorimotor korteksin subgiral beyaz cevherinde fraksiyonel anizotropide bir azalma göstermiştir<sup>70</sup> ve <sup>11</sup>C-rakloprid PET de klinik bulgusu olmayan DYT1 mutasyon taşıyıcılarının kaudat nukleus ve putamenlerinde postsinaptik D2 reseptör bağlanmasında azalma saptanmıştır.<sup>71</sup> Son olarak H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET kullanılan bir çalışmada frontal motor alanlar ve serebellumun ödeve bağlı aktivasyonunda bölgesel değişiklikler boyunca motor sıralamanın öğrenilmesinin bozulduğu gösterilmiştir.<sup>72</sup>

Bu örnekler, bir hareket hastalığı geliştirme riski altındaki, klinik bulgu vermeyen mutasyon taşıyıcılarındaki işlevsel ve yapısal reorganizasyonların tam olarak gösterilebilmesi için beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğinin altını çizmektedir. Bu yaklaşım, insan beyininde hastalığın klinik başlangıcının öncülü olan işlevsel değişikliklere ayrıntılı bir bakış açısı sağladığından konuyla son derece ilgilidir. Özellikle, bu yaklaşım bir hareket hastalığının klinik ifadesinin tahmin edilmesinde yardımcı olan telafi edici mekanizmaların tespit edilmesi için eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Bu adaptif plasititenin dinamikleri klinik bulgu vermeyen mutasyon taşıyıcılarını semptomatik taşıyıcılarla karşılaştırarak kesitsel olarak çalışılabilir veya asemptomatik taşıyıcıları yıllarca tekrar muayene ederek uzun dönemli de çalışılabilir. Bu tür bir bilgi günümüzde bulunmamaktadır, fakat nöroprotektif tedaviye aday stratejilerin geliştirilmesi ve değerlendirilebilmesinde hayati öneme sahiptir.

## SONUÇ

Günümüzde var olan beyin görüntüleme metodlarının hareket hastalıkları olan olgulardaki motor fonksiyon ve disfonksiyonları çalışmak için nasıl

uyarlanabileceğini özetledik. İşlevsel beyin görüntüleme; hareket hastalıklarının patofizyolojisinin çalışılması, terapötik girişimlerin etkilerinin değerlendirilmesi, kalıtsal hareket hastalıklarının fenotip özelliklerinin belirlenmesi ve prelinik dönem sırasında işlevsel reorganizasyonun incelenmesinde güçlü yöntemler sağlamaktadır.

Postsinaptik D2-reseptör bağlanmasının <sup>11</sup>C-rakloprid PET ile taranması motor ödev, ilaçlar veya nörostimülasyon gibi değişik manipülasyonlara yanıt olarak striatal dopaminin endojen salıverilmesinin araştırılmasına uyarlanabilir. Geçtiğimiz yıllar boyunca BOLD-fMRG, bölgesel nöronal aktivitede ödeve bağlı özellikleri belirleme yöntemi olarak, metabolik PET ve SPECT ölçümlerinin yerini almıştır. Bölgesel serebral metabolizmanın PET ve SPECT'in aksine, fMRG'de radyasyona maruziyet yoktur, yaygın olarak kullanılmaktadır ve daha yüksek mekansal ve zamansal çözünürlük sağlamaktadır. Bu fMRG'yi zaman içerisinde beyindeki ağlarda meydana gelen işlevsel değişiklikleri takip etmek ve terapötik girişimlerin indüklediği uzun erimli reorganizasyonu değerlendirmek için ideal bir araç yapmaktadır. Olaya bağlı fMRG protokolleri tek bir denemeye bağlı bölgesel nöronal aktivite değişikliklerini incelemek için kullanılabilir. PET, hareket hastalıklarında bölgesel nöronal aktivite değişikliklerinin incelenmesinde hala geçerli bir teknik olmaya devam etmektedir. PET'in önemli bir uygulaması da DBS'nin işlevsel beyin ağları üzerindeki nöromodulatuvar etkilerinin değerlendirilmesidir. Çünkü manyetik rezonans görüntülemeden farklı olarak PET, yerleştirilmiş stimülatörün fonksiyonlarıyla etkileşim göstermez. Bu nedenle, PET ve fMRG birbirini tamamlayan beyin görüntüleme yöntemleridir. Bu farklı bilgi kaynaklarını kullanarak beyin görüntüleme yaklaşımları insanlardaki hareket hastalıklarının patofizyolojisi hakkında daha derin bakış açıları sağlarlar.

Geçmiş çalışmalar ağırlıklı olarak hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki ödeve bağlı aktivasyonda bölgesel farklılıkları tam olarak aydınlatmayı amaçlamış, fakat motor sistem içerisindeki işlevsel bütünlükteki değişiklikler analiz edilmiştir. Sadece birkaç çalışma, bir bulgu veya latent



hareket hastalığı, spesifik bir fonksiyon gören beyin alanları içerisindeki bütünlüğü nasıl etkiler sorusuna cevap aramıştır.<sup>6,69\*\*</sup> Gelecekteki beyin görüntüleme çalışmalarının ileri efektif konnektivite analizlerini kullanarak bu önemli konuyu sorgulamaları gerekmektedir.<sup>73</sup> Hareket hastalıklarının patofizyolojisi hakkında daha derin anlayış elde etmek için gerekli diğer bir kritik basamak da, bir ödev sırasında bağlantılı beyin alanları arasındaki senkronizasyonda zamana bağlı değişikliklerin ölçülebilmesi için magnetoensefalografi veya elek-

troensefalografi kullanılması ve bu bulguların fMRG tarafından ortaya çıkarılan ödevde bağlı BOLD sinyal değişiklikleriyle ilişkilendirilmesidir.<sup>74</sup>

### Teşekkürler

S. Klöppel (İşlevsel Görüntüleme Laboratuvarı, Beyin görüntüleme Bilimleri Enstitüsü, Nöroloji Enstitüsü, Londra Üniversitesi, Londra, UK) ve C. Klein'e (Klinik ve Moleküler Nörogenetik, Nöroloji Anabilimdalı, Luebeck Üniversitesi, Luebeck, Almanya) faydalı yorumları için teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;  
 • özel ilgi uyandıran  
 \*\* önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, et al. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118:913-933.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, et al. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1992; 32:151-161.
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992; 32:749-757.
- Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123:394-403.
- Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124:558-570.
- Rowe J, Stephan KE, Friston K, et al. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002; 125:276-289.
- Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ, et al. Pharmacologically modulated fMRI: cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003; 126:451-461.
- Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128:2250-2259.
- Bu fMRI çalışması, Parkinson hastalığı olan olgularda motor sıralamanın öğrenilmesi sırasında, hatta otomatik performans evresine ulaştıklarında bile, ödevde bağlı ağ aktivitesini en aza indirmenin bozulduğuna dair ayrıntılı kanıtlar sağlamıştır. Bu sonuçlar otomatik performans için sağlam bir kortiko – bazal gangliya talamokortikal halka ilişkisi gerektiğini vurgulamaktadır.
- Catalan MJ, Ishii K, Honda M, et al. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122:483-495.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997; 120:963-976.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50:381-425.
- McAuley JH. The physiological basis of clinical deficits in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2003; 69:27-48.
- Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003; 126:2710-2725.
- Delmaire C, Krainik A, Tezenas du Montcel S, et al. Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology* 2005; 64:1391-1396.
- Blood AJ, Flaherty AW, Choi JK, et al. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 55:744-748.
- van Eimeren T, Boecker H, Konkiewitz EC, et al. Right lateralized motor cortex activation during volitional blinking. *Ann Neurol* 2001; 49:813-816.
- Liotti M, Ramig LO, Vogel D, et al. Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology* 2003; 60:432-440.
- Riecker A, Mathiak K, Wildgruber D, et al. fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology* 2005; 64:700-706.
- Haslinger B, Erhard P, Dresel C, et al. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology* 2005; 65:1562-1569.
- Bu çalışma, özellikle larengeal ödevde – spesifik distonisi olan hastaları inceleyen ilk fMRI çalışmasıdır. Sonuçlar özellikle ilginçtir çünkü, daha önce fokal ödevde – spesifik el distonisinde bildirilmiş olan anormal aktivasyon patternleriyle bazı benzerlikler vardır.
- Dresel C, Haslinger B, Castrop F, et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain* 2006; 129:36-46.
- Bu fMRI çalışması, klinik olarak etkilenmiş vücut kısımlarının hareketi sırasında primer motor korteksin defektif aktivasyonunda fokal distoniyle ilgili olarak yapılan daha önceki beyin görüntüleme çalışmalarında ciddi bir ilerleme sağlamıştır
- Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, et al. Botulinum toxin does not reverse the cortical dys function associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997; 120:571-582.
- Mattay VS, Tessoro A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51:156-164.
- Hosey LA, Thompson JL, Metman LV, et al. Temporal dynamics of cortical and subcortical responses to apo-morphine in Parkinson disease: an H2150 PET study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:18-27.

24. de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004; 127:2747-2754.
25. Strafella AP, Ko JH, Grant J, et al. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 2005; 22:2946-2952.
26. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126:2609-2615.
27. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293:1164-1166.
28. Piccini P, Pavese N, Brooks DJ. Endogenous dopamine release after pharmacological challenges in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53:647-653.
29. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:951-957.
30. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13:696-706.
31. McIntyre C, Savasta M, Walter BJ, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21:40-50.
32. Limousin P, Greene J, Pollak P, et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:283-291.
33. Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, et al. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999; 56:997-1003.
34. Thobois S, Dominey P, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on actual and imagined movement in Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol* 2002; 249:1689-1698.
35. Poux P, Remy P, Damier P, et al. Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical over-activity in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1307-1313.
36. Davis KD, Taub E, Houle S, et al. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med* 1997; 3:671-674.
37. Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain* 2004; 127:1899-1908.
38. Fukuda M, Ghilardi MF, Carbon M, et al. Pallidal stimulation for parkinsonism. Improved brain activation during sequence learning. *Ann Neurol* 2002; 52:144-152.
39. Trost M, Su S, Su P, et al. Network modulation by subthalamus nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *NeuroImage* 2006; Feb 6 [Epub ahead of print]
- 18FDG-PET kullanılan bu çalışma, STN'nin kronik DBS'si ve STN lezyonu yapılmasının Parkinson hastalığı ile ilişkili olan bölgesel glukoz metabolizmasının anormal kovaryans paterninin açığa çıkmasını hafiflettiğini göstermiştir.
40. Haslinger B, Kalteis K, Boecker H, et al. Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *NeuroImage* 2005; 28:598-606.
- Bu H215O PET çalışması kronik subtalamik DBS'li Parkinson hastalığı bulunan hastalarda stimülasyon hızının artırılmasıyla STN'nin rCBF'sinde lineer bir artış olduğunu göstermiştir. Bu paternin zıttı ise primer motor kortekste bulunmuştur, DBS'nin daha yüksek hızlarında rCBF'de lineer bir azalma gözlenmiştir. Bu, DBS'nin ayarları değiştirilerek motor devre içindeki aktiviteyi düzenleyebildiğinin iyi bir şekilde saptanmasıdır.
41. Haslinger B, Boecker H, Buchel C, et al. Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation. *NeuroImage* 2003; 18:517-524.
42. Abosch A, Kapur S, Lang AE, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease does not produce striatal dopamine release. *Neurosurgery* 2003; 53:1095-1102.
43. Hilker R, Voges J, Ghaemi M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord* 2003; 18:41-48.
44. Strafella AP, Sadiot AF, Dagher A. Subthalamic deep brain stimulation does not induce striatal dopamine release in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2003; 14:1287-1289.
45. Thobois S, Fraix V, Savasta M, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation and striatal D2 dopamine receptors in Parkinson's disease: A 11C-raclopride PET study. *J Neurol* 2003; 250:1219-1223.
46. Nimura T, Yamaguchi K, Ando T, et al. Attenuation of fluctuating striatal synaptic dopamine levels in patients with Parkinson disease in response to subthalamic nucleus stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 2005; 103:968-973.
- Bu 11C-rakloprid PET çalışması, STN'nin striatumdaki sinaptik dopamin konsantrasyonunu stabilizelediğini düşündürmektedir. Yazarlar bunun levodopaya bağlı motor dalgalanmaların azaltılmasına katkıda bulunabileceği şeklinde bir hipotez kurmuşlardır. Hasta sayısı düşüktür, bu bulguların daha geniş hasta gruplarında da tekrarlanması gerekmektedir.
47. Hilker R, Portman AT, Voges J, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1217-1221.
- Her ne kadar bu 18F-DOPA PET çalışması negatif bulgular yayınlansa da, longitudinal beyin görüntüleme çalışmalarının bir terapötik girişimin altta yatan nörodejeneratif süreci modifiye edip etmediğinin anlaşılmasında faydalı olduklarının altını çizmiştir.
48. Sestini S, Ramat S, Formiconi AR, et al. Brain networks underlying the clinical effects of long-term subthalamic stimulation for Parkinson's disease: a 4-year follow-up study with rCBF SPECT. *J Nucl Med* 2005; 46:1444-1454.
49. Lindvall O, Hagell P. Role of cell therapy in Parkinson disease. *Neurosurg Focus* 2002; 13:e2.
50. Piccini P, Pavese N, Hagell P, et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128:2977-2986.
- Bu yazı dopaminerjik nörotransmisyonun PET görüntülemelerini gösteren, klinik sonuçların grup seviyesinde açıklanmasına yardımcı olabilecek güzel bir örnek olmaktadır. Bulgular ayrıca, dopaminerjik fonksiyonların PET ile değerlendirilmesinin nörotransplantasyonun etkinliğinin kestiriminde belirteç olarak faydalı olmadığını göstermiştir.
51. Lang AE, Gill S, Patel NK, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2006; 59:459-466.
- Bu randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma, GDNF ile tedavi edilen grupta klinik fayda eşlik etmesizin posterior putamen 18F - dopa içeri geçiş sabitinde göreceli bir artış ortaya çıkarmıştır. Bu bulgu putamenal 18F - dopa alımındaki artışın fizyolojik dopamin salıverilmesinin etkin olmasını gerektirmediğini göstermiştir. Plasebo (sham) - kontrollü fetal transplant çalışmalarından elde edilen son bulgularla birlikte bu çalışmanın sonuçları 18F-dopa PET'in nörorestoratif tedavilerin klinik sonuçlarının kestiriminde bir belirteç olarak kullanılmasını sorgulamaktadır.
52. Michell AW, Lewis SJG, Foltynie T, Barker RA. Bio-markers and Parkinson's disease. *Brain* 2004;127: 1693-1705.
53. Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:363-369.
54. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28:547-555.

55. Samii A, Markopoulou K, Wszolek ZK, et al. PET studies of parkinsonism associated with mutation in the alpha-synuclein gene. *Neurology* 1999; 53:2097-2102.
56. Adams JR, van Netten H, Schulzer M, et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128:2777-2785.
57. Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, et al. Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 2002; 52:849-853.
58. Portman AT, Giladi N, Leenders KL, et al. The nigrostriatal dopaminergic system in familial early onset parkinsonism with Parkin mutations. *Neurology* 2001; 56:1759-1762.
59. Scherfler C, Khan NL, Pavese N, et al. Striatal and cortical pre- and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism. *Brain* 2004; 127:1332-1342.
60. Hilker R, Klein C, Ghaemi M, et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann Neurol* 2001; 49:367-376.
61. Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a Parkin kindred: an 18F-dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125:2248-2256.
62. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998; 44:303-312.
63. Trost M, Carbon M, Edwards C, et al. Primary dystonia: is abnormal functional brain architecture linked to geno-type? *Ann Neurol* 2002; 52:853-856.
64. Asanuma K, Ma Y, Huang C, et al. The metabolic pathology of doparesponsive dystonia. *Ann Neurol* 2005; 57:596-600.
- Bu FDG-PET çalışmasında, dopa-yanıtlı distonisi olan hastalar, dinlenim glukoz metabolizması açısından, dorsal orta-beyin, beyincik ve SMA'da artış, kovaryatif olarak primer motor korteks, lateral premotor korteks ve bazal gangliyonlarda düşüş paterni gösterdiler. Bu kovaryans paterni, dopa-yanıtlı distoni yapısının benzersiz metabolik fenotipini işaret eden primer torsiyon distoni mutasyonu olan hastalarda yoktu.
65. Carbon M, Su S, Dhawan V, et al. Regional metabolism in primary torsion dystonia: effects of penetrance and genotype. *Neurology* 2004; 62:1384-1390.
66. Khan NL, Scherfler C, Graham E, et al. Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology* 2005; 64:134-136.
67. Binkofski F, Siebner H, Gaser C, et al. Morphometric evidence for preclinical compensation in Parkin-associated parkinsonism. *Neurology* 2005; 64(Suppl 1):A149.
68. Walter U, Klein C, Hilker R, et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19:1445-1449.
69. Buhmann C, Binkofski F, Klein C, et al. Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: a human model for presymptomatic parkinsonism. *Brain* 2005; 128:2281-2290.
- \*\* Bu çalışma, tek bir mutant Parkin alleli bulunan klinik bulgu vermeyen taşıyıcılarda motor sistem içerisinde ödeve özgün işlevsel reorganizasyona ait kanıtları ilk kez sunan çalışmadır. Ödeve bağlı BOLD sinyali değişiklikleri internal olarak seçilmiş veya eksternal olarak belirlenmiş, görsel ipucuyla başlatılan parmak hareketleri sırasında ölçülmüştür. Bulgu vermeyen taşıyıcılar rostral singulate motor alan ve sol putamendeki motor alan arasındaki bağlantıların artmasıyla beraber rostral singulate motor alan ve sol dorsal premotor kortekste ödeve bağlı aktivitenin arttığını göstermiştir. Bölgesel aktivitedeki ve bölgeler arası bağlantıdaki değişiklikler sadece internal olarak seçilen hareketlerde gözlenmiştir. Motor reorganizasyonun bu paterni, latent nigrostriatal disfonksiyonu telafi eden sistem düzeyindeki adaptif mekanizmalara atfedilmiştir.
70. Carbon M, Kingsley PB, Su S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Ann Neurol* 2004; 56:283-286.
71. Asanuma K, Ma Y, Okulski J, et al. Decreased striatal D2 receptor binding in non-manifesting carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Neurology* 2005; 64:347-349.
72. Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, et al. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Ann Neurol* 2003; 54:102-109.
73. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003; 19:1273-1302.
74. Schnitzler A, Gross J. Functional connectivity analysis in magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol* 2005; 68:173-195.