

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA OLFAKTÖR BULBUS VOLÜM VE OLFAKTÖR SULKUS DERİNLİĞİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

*Evaluation of Olfactor Bulbus Volume and Olfactor Sulcus Depth MRG in
Idiopathic Parkinson Disease*

Adil DOĞAN¹, Veysel BURULDAY², Murat ALPUA³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D., KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada idiopatik Parkinson hastalığı (İPH) olan bireylerde, olfaktör bulbus (OB) hacimleri ve olfaktör sulkus (OS) derinliğini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif bir olgu kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, standart bir kafa koili kullanılarak, 1.5-tesla MRG sistemi (Philips MRI Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, Philips Medical) ile yapıldı. OB hacim hesaplamaları ve OS derinlik ölçümü için yağ baskılı T2A koronal kesitler kullanıldı ve İPH grubundaki hastaların verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 69.07±10.48 yıl olan 39 İPH hastası ile yaş ortalaması 69.57±10.12 yıl olan 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. İPH hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ (30.12±6.49, 39.13±6.55) ve sol (32.57±8.08, 38.17±4.96) OB hacimleri ile sağ (6.91±0.9, 7.39±0.65) ve sol (6.82±0.7, 7.38±0.58) OS derinliklerinin hasta grupta kontrollere göre belirgin olarak azaldığı görüldü.

Sonuç: İPH hastalarında, OB hacimleri ve OS derinliklerinin sağlıklı kontroller göre belirgin olarak azaldığı ve bu durumun hastaların tedavi ve yaşam kalitelerinin yönetimi açısından önem taşıdığı sonucu ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, olfaktör bulbus, manyetik rezonans görüntüleme, olfaktör sulkus

Objective: The aim of this study was to investigate the olfactory bulb (OB) volumes and olfactory sulcus (OS) depth in patients with the idiopathic Parkinson disease (IPD).

Material and Method: This study was designed as a case-control and retrospective study. Magnetic resonance imaging (MRI) examinations were performed with a 1.5 tesla MRI machine (Philips MRI Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, Philips Medical) with a standard head coil. Fat suppressed T2W coronal images were used for measuring OB volumes and OS depths. The data of the IPD patients were compared to the healthy controls.

Results: The study comprised 39 IPD patients with the mean age of 69.07±10.48 years and 40 healthy controls with the mean age of 69.57±10.12 years. Right (30.12±6.49 vs. 39.13±6.55) and left (32.57±8.08 vs. 38.17±4.96) OB volumes and right (6.91±0.9 vs. 7.39±0.65) and left (6.82±0.7 vs. 7.38±0.58) OS depths were significantly lower in the IPD group than in the control group.

Conclusion: Decreased OB volumes and OS depths have been shown in patients with IPD whereby this situation is important for the management of treatment and quality of health in these patients.

Keywords: Parkinson disease, olfactory bulb, magnetic resonance imaging, olfactory sulcus depth



Yazışma Adresi / Correspondence:

12 Şubat Cumhuriyet Mah. 14022 Sok. Sultan Kasrı Apt. 5/11, On İki Şubat, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

Telefon / Phone: 05054844813

Geliş Tarihi / Received: 29.06.2018

ORCID NO: ¹0000-0002-2501-1852, ²0000-0002-2035-5330

Dr. Adil DOĞAN

E-posta / E-mail: dradildogan@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.02.2019

³0000-0002-0951-5962

GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) substansia nigrada dopaminerjik nöron kayıpları ve hücre içinde Lewy cisimlerinin birikimi ile karakterize ve sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır (1). Koku duyusunda ortaya çıkan bozukluklar, İPH hastalarının birçoğunda görülebilir ve bazı hastalarda motor bozukluklardan önce bile ortaya çıkabilen karakteristik özelliklerden biridir (2). İPH hastalarında koku uyarıları verilerek yapılan elektrofizyolojik kayıtlarda, koku fizyolojisinin bozulduğu gösterilmiştir (3,4).

Olfaktor bulbus (OB) santral sinir sisteminde hipotalamus, amigdala ve bazal telensefalon komşuluğunda yerleşmiş ve olfaktör yolun ilk durağı olarak görev alan bir çift özelleşmiş anatomik yapıdır (5). Literatürde, koku duyusu disfonksiyonun OB hacimlerinde azalma ile sonuçlanacağı, santral sinir sisteminin manyetik rezonans görüntülemelerinin kullanıldığı çalışmalar ile açık olarak gösterilmiştir (6). Bu ilave olarak, çalışmalar olfaktör sulkus (OS) derinlik ölçümlerinde saptanan azalmanın da koku duyusu disfonksiyonuyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (7). Bu nedenle, çalışmamız İPH hastalarında OB hacimlerini ve OS derinliklerini, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirip, sağlıklı kontrollere karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bununla beraber ortaya çıkacak veriler ile uygun önerilerin yapılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışmamız, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı polikliniklerine 2015-2017 yılları arasında başvuran, 39 İPH hastası ile 40 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği, retrospektif bir olgu kontrol çalışması olarak planlanmıştır. İnme öyküsü, Alzhemier demans, temporal lob epilepsisi, multipl skleroz, paranazal cerrahi veya enfeksiyon öyküsü olanlar ve kontrol grubunda kranial MRG' de

herhangi bir patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma protokolü için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır (Tarih: 27.03.2018, karra no: 07/01). Çalışmamız, retrospektif dizayn edildiği için katılımcılardan, imzalı aydınlatılmış onam alınması gerekmemiştir.

Olfaktör Bulbus Hacmi ve Olfaktör Sulkus Derinlik Ölçümü

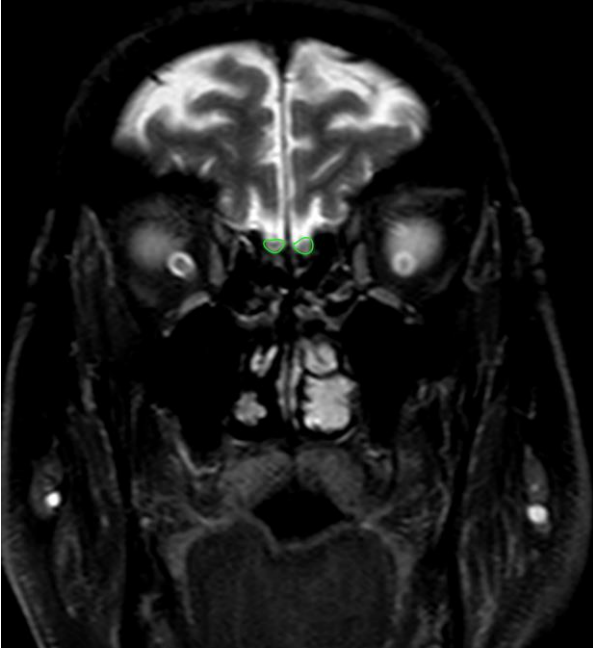
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, standart bir kafa koili kullanılarak 1.5-tesla MRG sistemi (Philips MRI Systems, AchievaRelease 3.2 Level 2013-10-21, PhilipsMedical) ile yapılmıştır. OB hacim ve olfaktör sulkus derinlik hesaplamaları için yağ baskılı T2A koronal kesitler (TR/TE=6557/100 ms, field of view=220×175 mm and matrix=224×165 mm, 5mm kesit kalınlığı ve 1mm intersection gap) kullanılmıştır.

OB sınırları elektronik işaretleyici kullanılarak manuel olarak işaretlenmiş ve işaretlenmiş bölgelerin alanları mm²cinsinden her kesit için hesaplanmıştır. OB hacim değerleri, kesit alanlarının toplanıp, ön-arka uzunluk ile çarpılması ile mm³ cinsinden hesaplanmıştır (8) (Şekil 1,2). Olfaktör sulkus derinliği; gyrus rektus'dan, medial orbital gyrus'a çizilen sanal teğet çizgi ve sulkus içerisinden teğet çizgiye 90 derecelik açı ile bağlanan mesafenin ölçümü olarak mm cinsinden hesaplanmıştır (8) (Şekil 3,4).

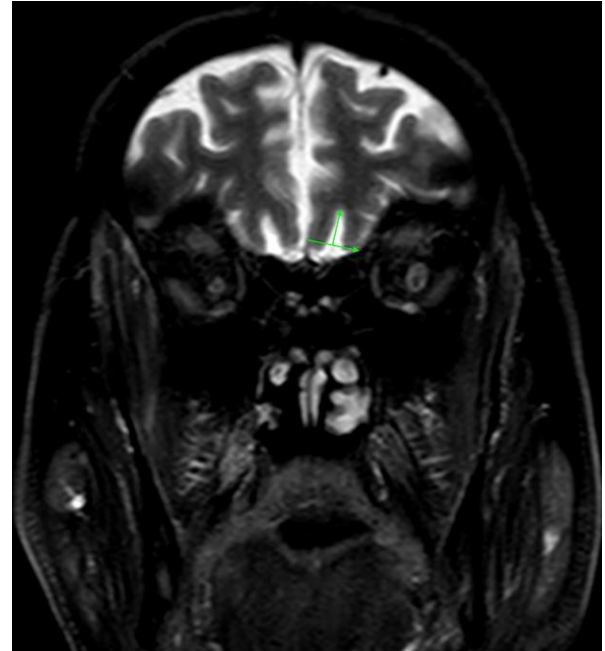
Tüm ölçümler güvenilirlik açısından tek radyolog tarafından ardışık olarak en az üç değerlendirme ile yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

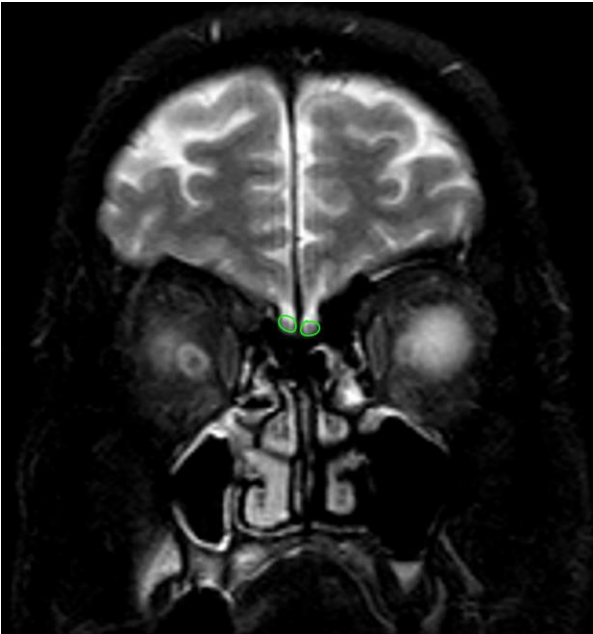
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programı kullanılmıştır ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması için normal dağılımlar Shapiro Wilk testi ile kontrol edildikten sonra Student's t testi kullanılmıştır.



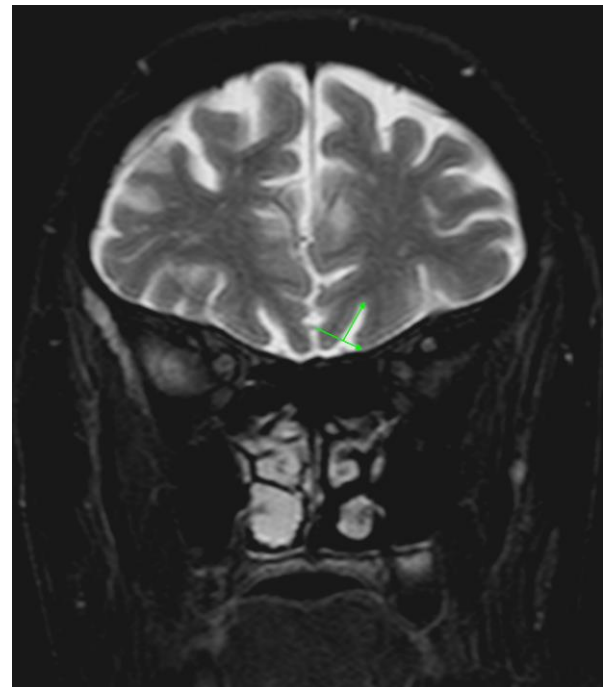
Şekil 1: 66 Y erkek Parkinson hastasının Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör bulbus



Şekil 3: 66 Y erkek Parkinson hastasının Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör sulkus derinliği



Şekil 2: 62 Y erkek sağlıklı (kontrol grubu) bireyin Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör bulbus



Şekil 4: 62 Y erkek sağlıklı (kontrol grubu) bireyin Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör sulkus derinliği

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 69.07±10.48 yıl olan 39 (29 erkek,10 kadın) İPH hastası ile yaş ortalaması 69.57±10.12 yıl olan 40 (31 erkek-9 kadın) sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İki grup arasında yaş ve

cinsiyet özellikleri açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1). İPH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ ve sol OB hacimlerinin ve sağ ve sol OS derinliklerinin, İPH grubunda kontrollere göre belirgin olarak azaldığı görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler, OB hacimleri ve OS derinliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Değişken	Parkinson (n =39)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	69,07±10,48	69,57±10,12	0,830
Cinsiyet K/E	10/29	9/31	p<0,05
Sağ OB (mm ³)	30,12±6,49	39,13±6,55	p<0,001
Sol OB (mm ³)	32,57±8,08	38,17±4,96	p<0,001
Sağ OS (mm)	6,91±0,9	7,39±0,65	0,009
Sol OS (mm)	6,82±0,7	7,38±0,58	p<0,001

OB: Olfaktör bulbus, OS: Olfaktör sulkus

TARTIŞMA

İdiyopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda, nöral yapılarda dejenerasyon ve koku duyusu bozuklukları karakteristik olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde, İPH hastalarında, OB hacimlerini ve OS derinlik ölçümlerini değerlendiren çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir (9-11). Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmamızda, OB hacimleri ve OS derinlikleri, MRG görüntüleri ile incelenmiş ve İPH hastalarında sağlıklı kontrollere göre OB hacimleri ve OS derinliklerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. OB ile ilgili yapılmış deneysel düzeydeki histolojik çalışmalar bu anatomik oluşumlarda sinaptogenezisin ve nöroplastisitenin yaşam boyu devam ettiğini göstermiştir (12,13). Bu durum, santral sinir sisteminin nörodejenerasyonun ön planda olduğu bir hastalık olan İPH'de, OB nöronlarındaki bu dinamik süreçlerin patolojik olarak etkileneyeceği, böylelikle OB hacimlerinde ve OS derinlik ölçümlerinde süreçle azalma olacağı lehinde değerlendirilebilir.

İPH hastalarında karakteristik olarak saptanan koku algılaması ve ayırt edilmesindeki bozukluklar, periferik

olfaktor inputların azalmasıyla ilişkilendirilse bile bu durum net olarak gösterilmemiştir (9). Buna karşın olfaktör fizyolojinin bir bütün olarak fonksiyonellik göstermesi nedeniyle periferik inputlarda olası bir azalmanın neden olacağı koku duyusu disfonksiyonu, kaçınılmaz olarak OB hacimleri ve OS derinlik ölçümleri üzerine etkili olacaktır (6,7).

Önceki çalışmalar, İPH hastalarında santral sinir sisteminde reaktif mikrogiallar ve aktifleşmiş kompleman bileşiklerini immunohistokimyasal yöntemlerle göstermiş ve buna bağlı olarak santral sinir sisteminde artmış inflamasyondan söz etmişlerdir. Bununla beraber, olfaktör bulbektomi yapılmış hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar; OB'nin santral sinir sisteminde inflamasyon ilişkili sitokin düzeylerini dengelemede önemli rolü olduğunu göstermiştir (14). Bu durum, İPH hastalarında ortaya çıkacak olası artmış santral sinir sistemi inflamasyonun, OB fizyolojisini bozarak; OS derinliğini azaltacak ve OB hacimlerini küçültecek bir mekanizma olabileceğini gösterebilir.

Literatürde, İPH olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin OB hacimlerini ve OS derinliklerini karşılaştıran

çalışmalarda ölçümlerin farklılık gösterdiği görülmektedir. Altınayar ve arkadaşlarının yaş ortalaması 61.39±10.54 yıl olan 41 İPH hastası ve yaş ortalaması 60.47±8.49 yıl olan 19 sağlıklı kontrol ile 1.5-Tesla MRG görüntüleme ile yaptıkları çalışmada, İPH grubunda ortalama sağ OB hacmi 40.06±13.45 mm³, kontrollerde 44.05±19.23 mm³ bulunmuş, ortalama sol OB hacmi ise İPH hastalarında 38.89±13.71 mm³, sağlıklı kontrollerde ise 41.84±14.76 mm³ olarak raporlanmıştır (15). Öte yandan, Tanık ve arkadaşlarının yaş ortalaması 68.08±7.88 yıl olan 25 İPH hastası ve yaş ortalaması 65.42±8.88 yıl olan 40 sağlıklı kontrolle, 1.5-Tesla MRG görüntüleme ile yaptıkları çalışmada, ortalama sağ OS derinliğini İPH grubunda 8.95±0.12 mm, kontrollerde 9.24±0.22 mm, ortalama sol OS derinliğini ise İPH grubunda 9.02±0.15 mm ve sağlıklı kontrollerde 9.30±0.21 mm olarak raporlamışlardır (16). Bizim çalışmamızda, ortalama sağ OS derinliği İPH hastalarında 6.91±0.9 mm, kontrollerde 7.39±0.65 mm, ortalama sol OS derinliğini ise İPH hastalarında 6.82±0.7 mm, sağlıklı kontrollerde 7.38±0.58 mm olarak ölçülmüş ve benzer şekilde İPH hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Çalışmalardaki ölçümlerde ortaya çıkan farklılıklar, cihaz özelliklerinden ve ölçümü yapan profesyonelden, yaştan ya da hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi farklı farklı demografik parametrelerinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte, benzer olarak İPH hastalarında OB hacimlerinin ve OS derinliklerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı görülmektedir.

İPH hastalarında eşlik eden depresyonun yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (17). Bununla beraber depresyonu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre OB hacimlerinin azaldığı da bilinmektedir (18). Bu durum, depresyon eşlik eden İPH hastalarının, sağlıklı bireylere göre, OB hacimlerinde azalma riskinin daha yüksek olabileceği sonucunu ortaya çıkaracaktır.

Çalışmalar, dopaminin olfaktör yolağın iletimini engelleyici rolü olduğunu ve İPH hastalarında, OB

içerisinde dopaminerjik nöron sayısının sağlıklı bireyler göre yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir (19). Olfaktör bulbuslardaki artmış dopaminerjik nöron sayısının olfaktör fiziyojyiy bozarak, İPH hastalarında OB hacimlerindeki azalmanın etkenlerinden biri olabileceği değerlendirilebilir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlayıcılardan söz etmek gerekmektedir. Bunlardan ilki; vaka sayısı her ne kadar az olsa da benzer çalışmalarla kıyaslandığında yeterli olarak değerlendirilebileceğidir. İkinci olarak, retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamızda, koku duyusu fonksiyonunun subjektif olarak değerlendirildiği testler (Sniffin sticks, UPSIT) yapılamamıştır. Üçüncü olarak İPH 'da beyinde gelişmesi beklenen global atrofının de OB hacim ve OS derinlik ölçümlerindeki azalmanın bir bileşeni olabilir ve son olarak hastalık süresi, şiddeti ve kullanılan ilaçlar gibi bazı klinik parametreler incelenememiştir.

Çalışmamız sonucunda İPH hastalarında sağlıklı bireylere göre OB hacimlerinde ve OS derinlik ölçümlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. İPH hastalarında koku testlerinin de yapıldığı, hastalığın klinik özellikleri ile OB hacmi arasındaki ilişkinin değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*, 2009;373(9680):2055-66.
2. Mueller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*. 2002;9(5):521-4.
3. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49(5):1424-31.
4. Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann NY Acad Sci*.1998;855:608-15.

5. Martinez-Marcos A. On the organization of olfactory and vomero nasal cortices. *Prog Neurobiol.* 2009;87(1):21-30.
6. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage.* 2008;42(2):498-502.
7. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1911-4.
8. Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract. *Eur J Radiol.* 2010;74(2):288-98.
9. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease-a pilot study. *J Neural Transm.* 2005;112(10):1363-70.
10. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):436-46.
11. Wang J, You h, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(4):677-81.
12. Altmann J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol.* 1969;137(4):433-57.
13. Graziadei PPC, Graziadei GM. Neurogenesis and neuronregeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol.* 1980;9(2):145-62.
14. Rui K, Zhang Z, Tian J, Lin X, Wang X, Ma J et al. Olfactory ecto-mesenchymal stemcells possess immunoregulatory function and suppress autoimmune arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(3):401-8.
15. Altınayar S, Oner S, Can S, Kızılay A, Kamisli S, Sarac K. Olfactory dysfunction and its relation olfactor bulbus volume in Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(23):3659-64.
16. Tanik N, Serin HI, Celikbilek A, Inan LE, Gundogdu, F. Associations of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus with basal ganglia and hippocampus in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters.* 2016;620:111-4.
17. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(5):625-30.
18. Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(2):367-72.
19. Huisman E, Uylings H, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(6):687-92.