



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**İNBN'DA PİA-ARAKNOİD KOMPLEKSİNİN PATOFİZYOLOJİK
MEKANİZMAYA OLAN ETKİSİNİN VOLUMETRİK İNCELENMESİ**

DR.ŞİYAR BAHADIR

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

ANKARA

2023



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**İNBH'DA PİA-ARAKNOİD KOMPLEKSİNİN PATOFİZYOLOJİK
MEKANİZMAYA OLAN ETKİSİNİN VOLUMETRİK İNCELENMESİ**

DR.ŞİYAR BAHADIR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AHMET İLKAY IŞIKAY

ANKARA

2023

TEŐEKKÖR

Asistanlığım ve araştırma sürecimiz boyunca desteklerini hiç esirgememiş olan değerli tez hocam Doç.Dr. Ahmet İlkay Işıkay'a,

Eğitim sürecimde ve kişiliğimin gelişmesinde rolleri olan bütÖn bölÖm hocalarıma,

Bu süreçte bana daima destek olan Eşim Yıldız Bahadır'a,

Yıllarca zor şartlar altında sabırla eğitimime devam etmem için çalışan annem Hatun ve babam Sebrullah Bahadır'a,

TeőekkÖr ederim.

Hakkınız Ödemek mÖmkÖn değil.

ÖZET

BAHADIR, Ş, iNBH'da Pia-Araknoid kompleksinin patofizyolojik mekanizmaya olan etkilerini volümetrik incelemesi, **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara 2023**

Giriş ve Amaç: Normal basınçlı hidrosefali (NBH) büyümüş ventriküller ve yürüme, kognisyon ve miksiyon bozukluğu triadı ile karakterize önemli bir hastalıktır. İlk olarak Solomon Hakim tarafından ortaya atılan bu hastalıkla ilgili geliştirilen ilk hipotez, Pascal yasasına dayanılarak, ventrikül yüzeyindeki büyümenin su cenderesi etkisiyle efektif ekspansil kuvveti arttırdığı, buna bağlı beyaz maddenin gerilerek semptomları ortaya çıkardığıdır. Epidemiyolojik araştırmalarda 65 yaş üstü popülasyonda %3 lere varan prevalans raporlanmasıyla, son yıllarda önemi daha iyi anlaşılmıştır. Cerrahi'nin tedavisinde önemli bir rolünün olduğu NBH hastalığında, V/P şant komplikasyon oranları %38'lere kadar raporlandığından, doğru klinik kararın verilebilmesi için, patofizyolojinin doğru anlaşılması elzemdir.

Hastalık patofizyolojisiyle ilgili çalışmaların pek çoğu, ventrikül içine uygulanan efektif ekspansil kuvveti göz önüne alarak, artmış ICP, Periventriküler BOS kaçağı ve Serebral perfüzyonun bozulmasını, NBH kliniğinin gelişiminde en önemli mekanizmalar arasında saymaktadır. Ancak, Gri Madde hasarının patofizyolojik mekanizmaya katkısını araştıran çalışmaların daha az olduğu ve araknoid trabeküla ve pial sağlamlığın ise bu bağlamda hiç araştırılmadığı dikkati çekmektedir. Ayrıca, NBH'da cisternlerde, vallecülada ve sylvian cisternin proksimalinde jet akımın varlığı gösterilmiş olsa da, bu jet akımın patofizyolojiye tam olarak nasıl katkı yaptığının anlaşılmadığı dikkati çekmektedir. Bu çalışmada amacımız, iNBH'de kortikal gri madde hasarının ana mekanizmalarından bir tanesi olabileceğini iddia ettiğimiz Araknoid traksiyon ve pial dehisans hipotezinin (kısaca Pial-Araknoid Dehisans hipotezi), MRG volumetrisi yöntemleriyle test edilmesidir.

Materyal ve Metot:

Hasta grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisinde 01.06.2019-01.12.2022 tarihleri arasında, tanısı multidisipliner bir ekip tarafından konulmuş ve opere edilmiş 72 iNBH hastasından, ince kesitli (kesit sayısı>50) olmayan 8 hasta çıkarıldı, geriye kalan hastalardan 64'ünün MRG görüntüsü, MRlcroGL yazılımı ile nifti formatına çevirildikten sonra, görüntüler volbrain yazılımına yüklenmiştir. Görüntüsü volbrain yazılımı tarafından işlenemeyen 8 hasta ve volumetrimin hatalı olduğu tespit edilen 7 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Hasta grubu 49 hastadan oluşmuştur. Kontrol grubu ise, 01/3/2021 ile 01/03/2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi tıp fakültesi polikliniğinde değerlendirilmiş olan hastalardan, baş dönmesi, baş ağrısı, senkop şikayetleriyle başvuran hastalar seçilmiş, bu hastalardan 55 yaştan büyük 85 yaştan küçük olan ve yüksek çözünürlüklü MRG'si olan 26 hasta seçilerek oluşturulmuştur. Bu hastalardan erkek/kadın oranına sadık kalınacak şekilde 16 hasta seçilmiştir. Hastaların MRG görüntülerine Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri PACS sisteminden, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümüne ait GE firmasına ait SIGNA Architect cihazında elde edilmiş 3D Aksiyal T1 MPRAGE görüntüleri kullanılmıştır.

Tüm görüntüler denoising, kaba inhomojenite düzeltilmesi, MNI uzayına kayıt, ince inhomojenite düzeltilmesi ve intensite normalizasyonu işlemlerinden sonra intrakraniyal kavitenin ayırt edilmesi, gri beyaz madde ve bosun ayırt edilmesi ve son olarak Neuromorphometrics atlasına göre gri maddenin (ve derin çekirdeklerin) bölümlenmesi ile işlenerek, volümetrik veriler elde edilmiştir.

Sonuçlar: Sonuçlarımız iNBH'de sıvı kompartmanlarında en yüksek değişimin %317.37 artışla lateral ventriküllerde olduğunu, onu da %102.99 artışla 3. Ventrikül boyutunun takip ettiğini göstermiştir. Hasta grubunda kortikal gri madde hacim azalması %10,51 seviyesinde, subkortikal gri madde hacim azalması ise %16.15 seviyesinde kaydedilmiştir. Beyaz madde hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kortikal gri madde lobları arasından en yüksek hacim azalması temporal lob ve oksipital loblarda gerçekleşmiştir (sırasıyla -11,24, -10,31, $p<0.05$). Hasta grubunda perisylvian bölgede yoğun kortikal hacim azalması saptanmış, özellikle frontal operculumda %27,22'lik ve Heschl Girusundaki %19.68'lik azalma dikkati çekmiştir. Ayrıca, özellikle vallecule çevresindeki alanda oldukça yoğun ve istatistiksel olarak anlamlı hacim azalması mevcut olduğu da gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç:

Bizim çalışmamızda, özellikle perisylviyan bölgedeki hacim kaybının literatürle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, perisylviyan bölgede kortikal hacim kaybının bölgenin anatomik özellikleri ile incelenmesi, ventrikülden çıkan sıvının jet akımının ve ona bağlı gelişen barotravmanın, gerçekten de iNBH'da kortikal hacim kaybını açıklayıcı bir faktör olabileceğini göstermiştir. Ancak, pial dehisans'ın direkt bulguları, çalışmamızla ortaya konamamıştır. Sonuç olarak, Araknoid Trabeküler Traksiyon ve Pial Dehisans hipotezinin doğruluğu hususunda kesin bir yargıya varmak mümkün olmamıştır, ancak bulgularımız bu hipotezin ve tarif ettiği sonuçların iNBH patofizyolojisinde önemli rolü olduğu inancını oluşturmuştur. Bu konuda, özellikle subaraknoid BOS sisteminin ve araknoid trabekül özelliklerinin daha ileri çalışmalarla incelenmesinin iNBH patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için gerektiği kanısına varılmıştır.

ABSTRACT

BAHADIR, Ş, A volumetric examination of Pia-Arachnoid complex' role in iNPH pathophysiology, Hacettepe University Medical School, Department of Neurosurgery, Ankara 2023

Introduction and Objective: Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a significant disease characterized by enlarged ventricles and a triad of walking, cognition, and micturition disorders. The first hypothesis developed for this disease, first proposed by Solomon Hakim, is based on Pascal's law, suggesting that the growth on the ventricular surface increases the effective expansive force due to the water hammer effect, resulting in tension in the white matter and the emergence of symptoms. In recent years, its importance has been better understood with epidemiological studies reporting a prevalence of up to 3% in the population over 65 years of age. In NPH, where surgery plays a significant role in treatment, the complication rates of V/P shunt have been reported up to 38%, making it essential to understand the pathophysiology correctly to make the right clinical decision.

Most studies on the pathophysiology of the disease consider increased ICP, periventricular CSF leakage, and impaired cerebral perfusion as the most critical mechanisms in the development of NPH, based on the effective expansive force applied to the ventricles. However, there are fewer studies investigating the contribution of gray matter damage to the pathophysiological mechanism, and the arachnoid trabecula and pial integrity have not been studied in this context. Moreover, although the presence of jet flow in the cisterns, vallicula, and proximal sylvian cistern in NPH has been demonstrated, it is unclear how this jet flow contributes to the pathophysiology. The aim of this study is to test the Arachnoid Traction and Pial Dehiscence hypothesis (briefly Pial-Arachnoid Dehiscence hypothesis), which we claim could be one of the main mechanisms of cortical gray matter damage in iNPH, using MRI volumetry methods.

Material and Method:

The patient group consisted of 72 iNPH patients diagnosed and operated by a multidisciplinary team at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Brain and Nerve Surgery between 01.06.2019-01.12.2022. Eight patients with thin sections (number of sections >50) were excluded, and the MRI images of the remaining 64 patients were converted to nifti format using MRICroGL software and uploaded to the volbrain software. Eight patients whose images could not be

processed by the volbrain software and seven patients with incorrect volumetry were excluded from the study. The patient group consisted of 49 patients. The control group was formed by selecting patients over 55 and under 85 years old with high-resolution MRIs who presented with complaints of dizziness, headache, and syncope at Hacettepe University Faculty of Medicine outpatient clinic between 01/3/2021 and 01/03/2023. Sixteen patients were selected, maintaining the male/female ratio. 3D Axial T1 MPRAGE images obtained from GE's SIGNA Architect device belonging to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiology, were used for the patients' MRI images.

All images were processed by denoising, coarse inhomogeneity correction, MNI space registration, fine inhomogeneity correction, intensity normalization, intracranial cavity discrimination, gray-white matter and CSF discrimination, and finally, gray matter (and deep nuclei) segmentation according to the Neuromorphometrics atlas, obtaining volumetric data.

Results: Our results showed that the highest change in fluid compartments in iNPH was a 317.37% increase in lateral ventricles, followed by a 102.99% increase in the size of the 3rd ventricle. Cortical gray matter volume reduction in the patient group was recorded at 10.51%, while subcortical gray matter volume reduction was 16.15%. No statistically significant difference was found between white matter volumes. The highest volume reduction among cortical gray matter lobes occurred in the temporal and occipital lobes (respectively -11.24, -10.31, $p < 0.05$). In the patient group, a significant cortical volume reduction was observed in the perisylvian region, particularly a 27.22% reduction in the frontal operculum and a 19.68% reduction in the Heschl Gyrus. Additionally, a statistically significant volume reduction was observed in the area surrounding the valleculla.

Discussion and Conclusion:

In our study, the volume loss in the perisylvian region was shown to be consistent with the literature . Furthermore, examining the cortical volume loss in the perisylvian region with its anatomical features showed that the jet flow of fluid exiting the ventricles and the resulting barotrauma could indeed be a contributing factor to cortical volume loss in iNPH. However, direct evidence of pial dehiscence was not demonstrated in our study. In conclusion, it was not possible to reach a definitive judgment on the accuracy of the Arachnoid Trabecular Traction and Pial Dehiscence hypothesis, but our findings have formed the belief that the hypothesis and the outcomes it

describes play a significant role in iNPH pathophysiology. It has been concluded that further studies on the subarachnoid CSF system and arachnoid trabecular features are needed for a better understanding of iNPH pathophysiology.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

KAPAK SAYFASI	i
İÇ KAPAK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. Giriş	1
1.1 Giriş ve Tarihçe	1
1.2 Epidemiyoloji	4
1.3 Cerrahi'nin Rolü	5
1.3.1 Şant ilişkili komplikasyonlar.....	6
1.4 İNBH Semptomatolojisi ve Ayırıcı Tanısına Genel Bir Bakış.....	8
1.4.1 Yürüme Bozukluğu	8
1.4.1.1 Yüksek Düzey Yürüme Bozukluğu ve Sensorimotor Entegrasyonun Bozulması	9
1.4.2 Kognitif Bozulma.....	10
1.4.3 Üriner İnkontinans	11
1.4.4 Radyolojik Değerlendirme	11
1.5 Patolojiden Semptoma – Normal Basıncılı Hidrosefali Kliniğinin Patogenezini Anlamak	13
1.5.1 Anormal BOS hidrodinamiği	13
1.5.2 Vasküler Etyoloji	15
1.5.3 Bozulmuş Glimfatik sistem fonksiyonu	16
2. Çalışmanın amacı ve Hipotez.....	16
2.1 Araknoid Trabeküller.....	16
2.1.1 Araknoid Trabeküllerin Yapısı ve Fonksiyonları	17
2.2 Sisternal anatomi	19
2.2.1 Sylvian Sistem.....	20
2.3 Araknoid Trabeküller Traksiyon ve Pial Dehisans hipotezi.....	23
3. Materyal ve Metot	26
3.1 Grupların belirlenmesi	26
3.2 MRG verilerinin toplanması ve ön işlenmesi	27
3.3 Volbrain ve alt başlıkları.....	27

3.4 Atlas ve Anatomik Bölümleme	27
3.4.1 Anterior Fossa.....	30
3.4.2 Orta Fossa.....	31
3.4.2.1 Fusiform Girus.....	31
3.4.2.2 Parahippocampal ve Lingual Giruslar	33
3.4.2.3 Inferior Temporal Gyrus ve Inferior Temporal Sulcus	33
3.4.3 Perisylvian Bölge Anatomisi	33
3.4.3.1 Superior Sınır	35
3.4.3.2 Inferior Sınır	35
3.4.3.3 Medial Sınır.....	35
3.4 İstatistiksel Analiz	36
3.5 İllüstrasyonlar ve Görüntüler	37
4.Sonuçlar	37
4.1. Anatomik görüntülerin incelenmesi ve hasta ve kontrol grubu volumetri istatistikleri	37
4.1.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri.....	37
4.1.2 Intrakraniyal Sıvı Kompartmanlarının dağılımı	40
Tanımlayıcı İstatistikler	40
İstatistiksel Testler	41
4.1.3 Parenkimal Hacimler	41
Tanımlayıcı İstatistikler	41
İstatistiksel Testler	43
4.1.4 Kortikal Gri Madde Lobar Hacimleri.....	44
İstatistiksel Testler	45
4.1.5 Perisylvian bölgelerin incelenmesi.....	45
Tanımlayıcı istatistikler	45
İstatistiksel Testler	48
4.1.6 Anterior Fossa Tabanı	50
Tanımlayıcı İstatistikler	50
İstatistiksel testler.....	50
4.1.7 Temporal Fossa Tabanı.....	51
Tanımlayıcı İstatistikler	51
İstatistiksel Testler	52
4.1.8 Tentoryum üst yüzüne komşu Kortikal Bölgeler.....	52
Tanımlayıcı İstatistikler	52
İstatistiksel Testler	53
5. Tartışma	55

5.1 Perisylvian Bölgelerde Kortikal Hacim yüzdesi değişiklikleri	55
5.2 Beynin inferior yüzü	58
5.2.1 Anterior Fossa Tabanı	58
5.2.2 Temporal Fossa Tabanı.....	58
5.2.3 Tentoryum üst yüzüne komşu Kortikal Bölgeler.....	58
5.3 Pial-Araknoid Dehisans Açısından Sonuçların değerlendirilmesi.....	59
5.4 Kısıtlılıklar	59
5.5 Sonuç.....	49
Kaynakça	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

S1 VE S2: Su Cenderesinin Farklı Yüzey Alanları

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

NBH: Normal Basıncılı Hidrosefali

iNBH: idiyopatik Normal Basıncılı Hidrosefali

V/P Şant: Ventrikülo-Peritoneal Şant

L/P Şant: Lumbo-Peritoneal şant

ETV: Endoskopik Third (üçüncü) ventrikülostomi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ICD: International Classification of Disease

ICA: Internal Karotid Arter

YDYB: Yüksek Düzey Yürüme Bozukluğu

NFL: Nörofilaman Proteini

SINPHONI: Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus

DESH: Disproportionate Enlargement Of Cerebral Sulci

ICP: Intracranial pressure (kafa içi basınç)

AT: Arrival Time

KSAB: Kraniyal Subaraknoid Boşluk

GAG: Glikoz Amino Glikan

PACS: Picture Archiving and Communication Systems

MNI: Montreal Neurological Institute

GE: General Electric

SPM: Statistical Parametric Mapping

NICE: Non-Local Intracranial Cavity Extraction

Top Lat: Toplam Lateral Ventrikül

Top Vent: Toplam Ventrikül

EV: Ekstraventriküler

3rd: Üçüncü Ventrikül

4th: Dördüncü Ventrikül

EV/Vent: Ekstraventriküler/Ventrikül

EV/3rd: Ekstraventriküler/Üçüncü Ventrikül

EV/4th: Ekstraventriküler/Dördüncü Ventrikül

Lat/3rd: Lateral/Üçüncü Ventrikül

Lat/4th: Lateral/Dördüncü Ventrikül

GM: Gri Madde

ScGM: Subkortikal Gri Madde

CGM: Kortikal Gri Madde

CrGM: Serebellar Gri Madde

WM: Beyaz Madde

CWM: Kortikal Beyaz Madde

CrWM: Serebellar Beyaz Madde

POrG: Pars Operkuleris Girusu

PP: Planum Polare

PT: Pars Triangularis

TTG: Transvers Temporal Girus

AIns: Anterior Insula
PIns: Posterior Insula
CO: Central Operculum
FO: Frontal Operculum
PO: Parietal Operculum
GRe: Gyrus Rectus
AOrG: Anterior Orbital Gyrus
LOrG: Lateral Orbital Gyrus
MOrG: Medial Orbital Gyrus
POrG: Posterior Orbital Gyrus
FuG: Fusiform Gyrus
ITG: Inferior Temporal Gyrus
TMP: Temporal Pol
Ent: Entorhinal Girus
PHG: Parahippocampal Gyrus
LiG: Lingual Gyrus
OFuG: Occipital Fusiform Gyrus
IOG: Inferior Occipital Gyrus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Her iki ventrikülde de, basınç aynı olsa da $A_2 > A_1$ olduğundan, ependimal duvara uygulanan efektif kuvvet $F_2 > F_1$ olacaktır ²	2
Şekil 2 Su cenderesi etkisi ²	3
Şekil 3 Anterior ve Posterior YDYB'den sorumlu olduğu ortaya atılan korteks bölgeleri, MLB: mezensefalik lokomotor bölge, PMRF ponto-mezensefalik retiküler formasyon, Spinal CPG: Spinal santral pattern jeneratörü Mavi:Anterior YDYB, Turuncu:Posterior YDYB (Nutt et al. 2013)	10
Şekil 4 Artmış Evans indeksi ve azalmış kallozal açı	12
Şekil 5 Vertekste azalmış sulcal boşluklar ve sylvian fissürde genişleme (DESH patterni)	12
Şekil 6 İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali hastalığının patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalar ³⁷	13
Şekil 7 Subaraknoid aralık, Araknoid Trabeküller ve vasküler yapılar, Şematik Çizim ⁵³	17
Şekil 8 Kortikal yüzeylerde araknoid trabeküllerin dağılımı, Trabeküllerin bağlandığı pial yüzeyin oldukça geniş bir alan kapladığı gözlemlenebiliyor ⁵⁴	17
Şekil 9 Cerebellar kortikal yüzeylerde benzer şekilde trabeküller ile araknoide asılmış pia görülebiliyor. ⁵⁴	18
Şekil 10 Subaraknoid sisternlerin şematik gösterimi ⁵⁴	20
Şekil 11 Beynin lateralden görüntüsü, Mavi: Sylvian fissür, Sarı: Asendan Ramus Yeşil: Anterior ramus Sylvian Noktası Çember ve Ok ile gösterilmiştir ⁶⁵	20
Şekil 12 Beynin lateral görüntüsü, Sarı: Sylvian Sisternin Sphenoidal bölümü, Mavi: Sylvian Cisternin Operculo-Insular bölümü	21
Şekil 13 Sylvian fissürün karşıdan görünümü, Kırmızı: Proksimal uç (Vallecula), Sarı: Sphenoidal parça, Mavi:Superfisiyal Parça	21
Şekil 14 Vallecula'nın medialden görünümü, enthorinal ve parahippocampal giruslarla ilişkisi daha yakından görülebilmektedir.	22
Şekil 15 Sylvian cisternin inferior yüzünde Heschl'ın Anterior Transvers Temporal Gyrus'unun en uzun ve anteriorda olduğu görülebiliyor.	22
Şekil 16 Ependimal ve Pial bariyerlere etki eden kuvvetlerin temsili gösterimi. Kırmızı Ok: Ependimal Bariyere uygulanan kuvvetleri, Beyaz ok: Pia ile araknoid membranına içerden dışarı doğru uygulanan kuvvetleri	23
Şekil 17 Sulcularda pial bariyere binen yüklerin temsili gösrelleştirilmesi ⁵⁴	24

Şekil 18 Araknoid trabeküler traksiyon ve pial dehisans hipotezi, özet akış şeması	24
Şekil 19 Anterior ve Orta fossanın komşusu olan beynin inferior bölgeleri incelendi.....	29
Şekil 20 Anterior Fossa grubuna alınan beyin bölgelerinin anatomik gösterimi.....	30
Şekil 21 Neuromorphometrics Inc. atlasında fronto-orbital giruslar, girus rektus	30
Şekil 22 A: Fusiform Girus B: Fusiform Girusun Lateral ve medial occipitotemporal gyruşlara bölünmesi C: Fusiform Girusun Fusiform Girus ve Oksipital Fusiform Girus olarak temsil edilmesi	31
Şekil 23 Neuromorphometrics atlasında beyin bölümlenmeleri.....	32
Şekil 24 Temporal fossa grubundaki bölgelerin anatomik şematik görüntüsü . Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
Şekil 25 Sylvian fissür çevresindeki yapıların atlasta isimlendirmeleri ve şematik beyinde gösterimi, A: Medial Yüz B:İnferior C: Superior	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 26 Neuromorphometrics Inc. atlasında beynin lateralden temsili görünümü.....	35
Şekil 27 Lateral fissürün superiorunda inferior frontal girusun orbital, triangüler ve operküler parçaları görülmektedir.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 28 Hasta ve Kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve cinsiyete göre I.K hacim değerlendirilmesi grafikleri, Soldan sağa doğru, Yaş Dağılımı, Cinsiyet Dağılımı ve Cinsiyete Göre İntrakraniyal Hacim grafikleri.....	39
Şekil 29 Sıvı kompartmanları, Bar grafiği.....	40
Şekil 31 Gri Madde hacim oranlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, bar grafiği	42
Şekil 32 Beyaz Madde Hacim yüzdelerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, bar grafiği	43
Şekil 33 Kortikal gri madde lobar hacim yüzdelerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, Bar Grafiği	44
Şekil 34 Perisylvian yapıların hacim oranlarının karşılaştırılması, bar grafiği.....	46
Şekil 35 Anterior fossa tabanı komşuluğundaki bölgelerde hacim yüzdelerinin karşılaştırılması, bar grafiği.....	50
Şekil 36 Temporal fossa tabanına komşu yapıların hacim yüzdelerinin karşılaştırılması, bar grafiği.....	51
Şekil 37 Tentoryumun superior yüzüyle komşu kortikal bölgelerde hacim yüzdelerinin karşılaştırılması, bar grafiği.....	53
Şekil 38 Beynin inferior yüzündeki yapılarda sonuçların anatomik diyagramlarla gösterimi .	54

Şekil 39 Perisyviyan kortekste hacim yüzdelerinin değişimi, anatomik diyagramlarda temsili	55
--	----

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 iNBH komorbidite indeksi ¹⁸	6
Tablo 2 Subaraknoid sisternlerin Sınıflaması ⁵⁹	19
Tablo 3 Subaraknoid Trabeküler Membranların Özeti ⁵⁹	19
Tablo 4 Hasta ve kontrol grubunda tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 5 Sıvı kompartmanları - Tanımlayıcı istatistikler	40
Tablo 6 Etki büyüklüğü, normal dağılım ve varyansların eşitliği için D, Shapiro Wilk ve Levene değerleri	41
Tablo 7 Sıvı hacim kompartmanlarında meydana gelen değişimler, U değeri, p ve Z değerleri	41
Tablo 10 Parenkimal Hacimler- Gri Madde - Tanımlayıcı İstatistikler	42
Tablo 11 Beyaz madde hacim yüzdesi değişim, U, p ve Z değerleri	44
Tablo 12 Hacim yüzdelerinin kortikal lobar dağılımı, tanımlayıcı istatistikler	44
Tablo 13 Etki büyüklüğü, normal dağılım ve varyansların eşitliği için D, Shapiro Wilk ve Levene değerleri	48
Tablo 14 Perisyvian bölge hacimlerinde değişim, U, p ve Z değerleri	49
Tablo 15 Anterior Fossa Tabanına Komşu Yapılar Hacim Yüzdelerinin Tanımlayıcı istatistikleri	50
Tablo 16 Anterior Fossa Tabanına komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri	51
Tablo 17 Anterior fossa tabanına komşu yapılarda hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri	51
Tablo 18 Temporal Fossa Tabanına Komşu Yapılar Hacim Yüzdelerinin Tanımlayıcı istatistikleri	52
Tablo 19 Anterior Fossa Tabanına komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri	52
Tablo 20 Orta fossa tabanına komşu yapılarda hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri	52

Tablo 21 Tentoryumun süperior yüzüyle Komşu Yapılar Hacim Yüzdelerinin Tanımlayıcı istatistikleri	53
Tablo 22 Tentoryumun süperior yüzüyle komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri	53
Tablo 23 Tentoryumun süperior yüzüyle komşu yapılar, hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri	54
Tablo 24 Ishii ve ark, BOS hacim ölçümlerinin özeti, çalışmamızda bulunan oranlarla benzer özellikler taşımaktadır.	57

1. Giriş

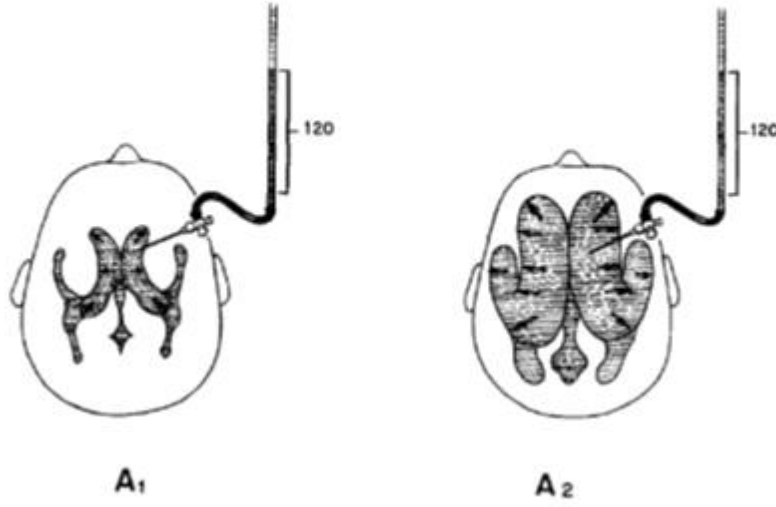
1.1 Giriş ve Tarihçe

Normal basınçlı hidrosefali (NBH) **büyümüş ventriküller ve yürüme bozukluğu, kognisyon bozukluğu ve üriner inkontinansı** içeren bir klinik triadla karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Salomón Hakim bu sendromu 1957’de San Juan de Dios Hastanesi, Bogotá, Kolombiya’da tanımlamıştır. Hakim 1964’te bir tez yayınlamış, ardından 1965 yılında tümünde bozulmuş lokomasyon, farklı derecelerde kognisyon bozukluğu ve sfinkterik inkontinans olduğunu dile getirdiği 6 vaka raporuyla tezini desteklemiştir¹

Hakim, yazısında aynı zamanda yürüyüşün **ataksik elemanlarının muhtemelen dördüncü ventrikül düzeyinde bir basıdan** kaynaklandığından, diğer semptomların ise corpus callosum’daki ve diğer fiber demetlerindeki gerilmenin ortaya çıkardığı ve basınç azaldığında hızla düzelen, fizyolojik bir bloktan kaynaklandığını tahmin ederken, bu konuda daha fazla yorum yapılmasının imkansız olduğunu da ekler. ²

Hakim daha sonra, Massacusetts General Hastanesinde araştırma fellowluğu yaparken Alzheimer hastalarında ve diğer nörodejeneratif hastalarda otopsiler gerçekleştirmiştir. Vakaların çoğunda, serebral atrofiye sekonder olarak gelişen ventriküler genişleme anlamına gelen, hydrocephalus ex vacuo görüldüğünü kaydetmiştir. Ancak, arada bir içlerinde **beyin parenkiminde kayıp olmadan genişlemiş ventriküllerin olduğu hastalarla** da karşılaşmıştır. Massacusetts General Hastanesinde kimsenin bir açıklama getiremediği bu vakalar için, Hakim bir açıklamanın olması gerektiğini düşünmüş, ve kısa zaman sonra onu bulmuştur. ¹

“Ventrikül içerisindeki efektif ekspansil kuvvet, intraventriküler basınca eşit değildir, daha ziyade ventrikül basıncı ile ventrikül alanı’nın çarpımıyla elde edilebilir. Buna binaen, ventriküler sistemin yüzey alanı ne kadar büyük olursa, serebral noksanlığa sebep olmaya yetecek basınç da o kadar düşük olabilir.” ²



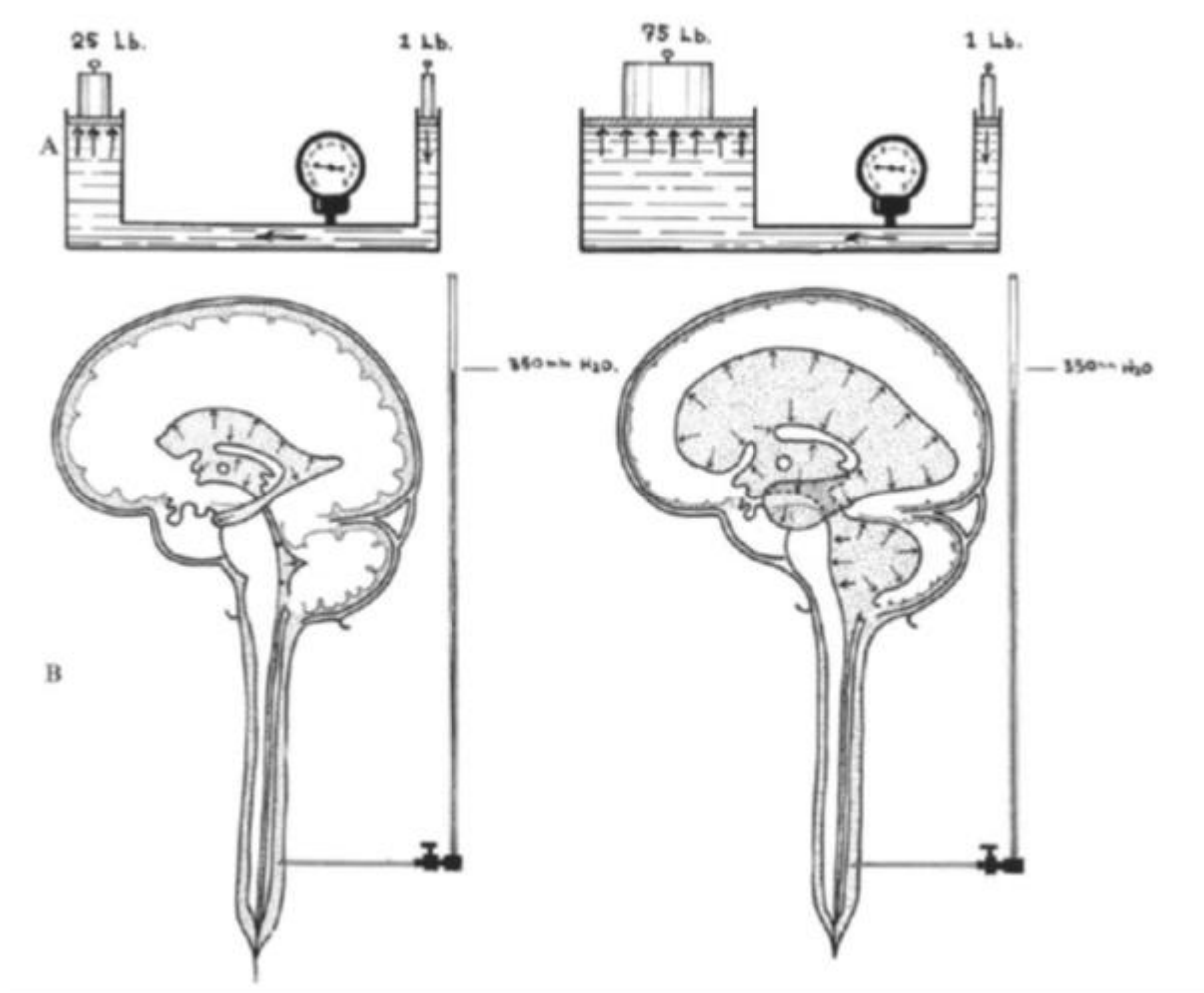
Şekil 1 Her iki ventrikülde de, basınç aynı olsa da $A_2 > A_1$ olduğundan, ependimal duvara uygulanan efektif kuvvet $F_2 > F_1$ olacaktır²

Hakimin hipotezinin en ilgi çekici yanlarından bir tanesi, bu hastalarda görülen hidrosefalinin “normal” aralıklarda olmasını açıklamak için ortaya attığı, **su cenderesi etkisidir**. Su cenderesi, kesitleri farklı iki silindirin tabanından birleşmesiyle oluşan bir bileşik kaptır. Küçük piston üzerine kuvvet uygulandığında bunun oluşturacağı basınç kabın her yanında aynıdır. Büyük pistonun kesiti büyük olduğundan **kesiti büyük olan yerden büyük basınç kuvvetleri oluşur**. Böylelikle, ağır yükleri küçük kuvvetlerle kaldırmak mümkün hale gelir. Kuvvet kazancı pistonların yüzey alanının birbirine oranına bağlıdır. S_1/S_2 oranı ne kadar büyürse kuvvet aynı oranda küçülür. Ventrikül duvarları, cenderenin hareketli pistonları olarak düşünülürse, geniş ventriküle aynı basıncı uygulamak için gereken kuvvet, normal ventriküle aynı basıncı uygulamak için gereken kuvvetten S_1/S_2 oranında artacaktır.

Daha klinik bir örnek vermek gerekirse; Subaraknoid alana ya da ventriküle yerleştirilmiş bir iğneden, hiç sıvı çıkmamasını sağlamak için gerekli olan basınç BOS basıncı kabul edilir ve BOS basıncı ventriküler ve subaraknoid yüzeyin birim yüzeyine uygulanan kuvveti ifade eder. Böylelikle, **cerebrum’a uygulanan toplam basınç ya da kuvvet, BOS basıncının serebrospinal sıvıyı içeren kompartmanın yüzey alanı ile çarpılmasıyla bulunabilecektir**. (kuvvet=basınç x alan)²

Kapalı bir kaptaki bulunan sıvıya uygulanan basınç, sıvının her yerine ve onu içeren kabın duvarlarına eksilmemiş bir biçimde iletilir.

PASCAL yasası³



Şekil 2 Su cenderesi etkisi²

Su cenderesi hipotezini aktardıktan sonra Hakim, intrakraniyal vasküler volüm, BOS miktarı, beyin hacmi ve arteriolar-kapiller basınç arasında ince bir denge olduğunu eklemeyi ihmal etmez, bu yüzden ona göre bütün **bu faktörleri içine alamayan hiç bir hipotez, herhangi bir hastalık durumu için, BOS basınç değişikliklerinin ancak yarım bir açıklamasını verebilecektir.** ²

1.2 Epidemiyoloji

Normal Basıncılı Hidrosefali için son zamanlarda birden fazla rehber yayınlanmış olsa da, ortaya atıldığı 1965 yılından sonra, formal diagnostik kriterlerin ortaya konması (halen tartışmalı olmakla birlikte), geniş çaplı prevalans ve insidans çalışmalarının yapılması ve tedavi edilmemiş iNPH'nin doğal izleğinin tespiti, son iki dekadda ancak tamamlanabilmiştir.

⁴. Fakat yine de, Normal Basıncılı Hidrosefali tanısının halen olduğundan az konduğuna dair literatürde bir konsensüs mevcuttur ⁵.

NBH epidemiyolojisi konusunda ilk geniş çaplı çalışma, 2008 yılında Norveç'in Vestfold kentinde yapılmıştır. 220.000 sakini mevcut olan kentte bulunan tek nöroloji kliniği tarafından gerçekleştirilen ve halkın tümüne ulaşmak için radyo, televizyon, billboard vb yöntemlerin kullanıldığı çalışmada, 2005'te yayınlanan Avrupa NBH rehberinde ortaya koydukları diagnostik kriterlere göre hastalar "Olası NBH" ve "Akla Yatkın NBH" olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Bu kriterlere göre, 220.000 kişilik kentte toplam 64 kişi bu klinik çalışma dahil kriterlerini karşılamış, ve 65 yaş üstü popülasyonda **olası iNBH insidansı 117/100.000 ve Akla Yatkın iNBH ise 28/100.000 yıl** olarak tespit edilmiştir. Yaşlara göre kırılım yapıldığında ise, Olası iNBH'nin 70 yaş üzeri insidansının 181/100.000 olduğu tespit edilmiştir⁵

Bu çalışma, 1995'te Almanya'da gerçekleştirilen ve daha ziyade Parkinson hastalarını merkeze alan bir başka epidemiyolojik çalışmanın ⁶, iNBH ile alakalı olarak raporladığı 65 yaş üstü hasta popülasyonunda 41/100.000 olarak raporlanan insidans rakamlarıyla karşılaştırıldığında, daha önce söze konu edilen rakamlardan çok daha yüksek bir insidansın söz konusu olduğunu ortaya koymuştur. Kaldı ki, çalışmanın dahil kriterlerini sağlayan 65 kişinin yanında, Vestfold kentinde ayrıca 19 tane, daha önceden tanı almış ve V/P şant takılmış kişinin de olduğu göz önüne alındığında, bu rakamların daha da yüksek olacağı takdir edilecektir.

2008'de vestfold kentinde yapılan ilk çalışmadan sonra, literatürde iNBH ile ilgili özellikle kuzey avrupa ve japonya menşeli pek çok çalışma yayınlanmıştır⁷. Örneğin Brean ve ark. ile aynı yıl yayınlanan ve 65 yaş üstü, rastgele seçilmiş, 170 kişilik bir örneklemin dahil edildiği Hiraoka ve ark. Tarafından yapılan çalışmada, **evans indeksi, yüksek konveksitede CSF boşluğu daralması ve NBH klinik triadına** göre değerlendirildiğinde, **total prevalans %2.9** olarak tespit edilmiştir. ⁸ Tanaka ve arkadaşları tarafından 2009'da yayınlanan bir başka

çalışmada ise, Japonya'nın Tajiri kentindeki, 65 yaş üstü 3207 kişi içerisinde, MRG çektirmeyi kabul eden 497 hastada yapılan çalışmada, bu popülasyonda **total prevalans %1.4** olarak tespit edilmiştir. ⁹. Yine Japonyada, Iseki ve ark. Tarafından, 2009 ve 2014 te gerçekleştirilen ve aynı kentteki (Takahata) 65 yaş üstü popülasyonun takibinin yapıldığı çalışmada, 2009 yılında **iNBH total prevalansı %0.51**, "**MRG de iNBH özellikleri**"nin ise **prevalansı %1.51** olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın 2014 yılındaki devamında ise, **kümülatif iNBH prevalansı %1.41 olarak raporlanmıştır**. ^{10, 11} Jaraj ve ark. Tarafından 2014 yılında İsveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada, **total prevalansın %2.1** olduğu kaydedilmiş, bu rakamın **seksen yaş üstü** erkek ve kadın popülasyonlarında sırasıyla **%7.1 ve %5.4 lere kadar** çıktığı raporlanmıştır ¹². İsveçte yapılan bir başka ilgi çekici çalışmada ise, japon ve avrupa iNBH rehberlerindeki tanı kriterlerine göre, 65 yaş üstü popülasyon incelenmiş ve **Avrupa rehberlerine göre** Olası ve Akla Yatkın iNBH prevalansı sırasıyla **%3.7 ve %3.5** olarak tespit edilirken, **Japon rehberlerine göre** aynı popülasyonda iNBH **%1.5** olarak tespit edilmiştir ¹³.

Bu bulgularla en çok çatışan çalışma ise, 2016'da Lemcke ve arkadaşları tarafından Almanya'da yürütülen çalışma olmuştur, bu çalışmada oldukça geniş bir hasta tabanı taranmış (Almanya popülasyonunun yaklaşık %20 lik bir kısmını sigortalayan sigorta şirketinin, hasta veritabanından, ICD-10 tanı kodlarını değerlendirilmiş) ancak, literatürdeki diğer yayınların aksine, **prevalans %0.1 olarak tespit edilmiştir**. ¹⁴ Benzer şekilde, Japonya'da yürütülen ve hastanelerden tanı bilgilerinin derlenerek, tüm Japon popülasyonunda iNBH tanısı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise, **genel popülasyonda prevalans %0.01**, altmış yaş üstü popülasyonda ise prevalans %0.031 olarak belirlenmiştir¹⁵.

1.3 Cerrahi'nin Rolü

Diagnostik evre ile karşılaştırıldığında, iNBH'nin cerrahi tedavisi daha az bilimsel dikkat çekmiştir. ¹⁶ Cerrahi ile alakalı literatürün kalitesi, bir çok faktör tarafından sınırlandırılmıştır, yayınların pek çoğu retrospektif analiz, düşük hasta sayıları, karışık bir NBH popülasyonunun incelenmesi ve zaman zaman hangi şant sisteminin kullanıldığı ile bilgi eksikliği gibi sorunlardan muzdariptir. Ayrıca, bu konudaki pek çok çalışma, serebrospinal sıvı hidrodinamiğine şantlamanın etkisinin daha iyi anlaşıldığı dönemlerden önce kaleme alınmıştır ve olasılıkla yapılan çıkarımlar artık geçerli sayılamayacağı öne sürülmüştür. ¹⁶

BOS akım diversiyonu için gerekli olan tedavilerin riskleri göz önüne alındığında (V/P Şant, L/P şant, ETV vb gibi) diagnostik evrenin önemi herkesçe anlaşılmış görünmektedir, ancak yine de, halen **cerrahi konusunda bir konsensüs mevcut değildir**. Ayrıca, CSF diversiyon tedavilerinden **mükemmel sonuç alınan hastaların, fayda görmeyen hastalar** tarafından tecrübe edilen **toplam morbidite** karşılaştırılması, bu tedavilerin oldukça dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir. Öyle görünmektedir ki, **şant tedavisinden ciddi yanıt alınan her 3 hasta için, 1 hastada ciddi morbidite gelişmektedir**.¹⁷ Bütün bu faktörler, iNBH için cerrahi karar verme süreci öncesi, cerrahın **doğru tanı, doğru pre-operatif değerlendirme, in-vivo BOS hidrodinamiğinin doğru anlaşılması** ve doğru **post-operatif takip** konularında bilgi sahibi olması ve kişiye özel olarak bütün bu faktörlerin hesaba katarak karar vermesini gerektirmektedir.

Dolayısıyla, INBH için karar sürecinde, değerlendirme her bir hasta için risk-fayda oranı göz önüne alınarak yapılmalıdır. Değerlendirilmesi gereken bazı faktörler şöyle sıralanabilir: Şant ile düzelme şansı nedir? Ne kadar düzelme beklenmektedir? Düzelme ne kadar sürecektir? Konservatif takip seçilirse doğal süreç nasıl olacaktır? Şant cerrahisi sonrası nörolojik bozulma olasılığı nedir? INBH'a bağlı mevcut engellilik durumu nedir, şantın risklerini göze almamızı gerektirecek seviyede midir?¹⁶

Tablo 1 iNBH komorbidite indeksi¹⁸

Risk Faktörleri	1 puan	2 puan	3 puan
Vasküler	Hipertansiyon Aorto-Femoral Bypass Stent	Diabetes mellitus Periferik Vasküler Hastalık Vasküler oklüzyon	
Serebrovasküler	Posterior dolaşım yetmezliği ICA stenozu	Vasküler Ensefalopati TIA/PRIND	Serebral Enfarkt
Kardiyak	Aritmi Kalp Kapak Hastalığı Kalp Yetmezliği/Stent Aorto-Koroner Bypass Myokardiyal enfarkt		
Diğer		Parkinson Hastalığı	

1.3.1 Şant ilişkili komplikasyonlar

INBH sürecinde, V/P şant ile konservatif tedavi arasındaki seçimin birincil dayanağı şant ilişkili morbiditeler olduğundan, bu morbiditelerin değerlendirilmesini uygun bulmaktayız.

V/P şant ilişkili morbiditeleri, per-operatif ve post-operatif olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür ¹⁶ Literatürde **şant komplikasyon oranını %38 lere kadar raporlayan** çalışmalar mevcuttur ¹⁹. Marmarou ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmaya göre, **toplam şant komplikasyon oranı %23.5** olarak hesaplanmışken, bunların **%9.8'i majör, %13.7'si ise minör** komplikasyonlar olarak raporlanmıştır.²⁰ Benzer bir sonuç, Saehle ve arkadaşları tarafından tespit edilmiş, toplam **şant komplikasyon oranı %23 olarak raporlanmıştır.** ²¹

Şant komplikasyonlarının vasfına bakmak istersek, per operatif şant komplikasyonlarının, sıklıkla akut intraserebral hematomlar olduğunu görmekteyiz. Black ve ark. Tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, **per operatif akut intraserebral hematom sıklığı %3 olarak raporlanmıştır.** Ancak, bu komplikasyonun değerlendirildiği prospektif bir çalışma bulunmadığından ve V/P şant sonrası, post op erken dönem Beyin BT kontrolü çoğu zaman yapılmadığından, büyük olasılıkla bu komplikasyonun oranının literatürde raporlanandan fazla olduğu iddia edilmiştir. ¹⁶

V/P şant cerrahisi sonrası, yani **post operatif komplikasyon** olarak da, **en sık subdural koleksiyon/hematom** göze çarpmaktadır. Subdural hygroma da denilen subdural koleksiyon, bazı çalışmalarda subdural hematom ile aynı vasıfta kabul edildiğinden, insidansının **%2 ile %17 gibi geniş bir aralıkta olduğunu raporlayan çalışmalar mevcuttur.** ¹⁶ Ayrıca, yine bu konudaki **prospektif çalışmalar**, retrospektif çalışmalara göre daha yüksek **subdural effüzyon** insidans oranları raporlamaktayken, **retrospektif çalışmalar** ise daha yüksek **subdural hematom** oranları raporlamaktadır. Bu etkinin de, olasılıkla prospektif çalışmaların cerrahi gerektiren subdural effüzyonların daha erken tespit edilmesi ve subdural hematoma dönüşmeden gerekli tedavinin uygulanmasına bağlı olduğu tartışılmıştır¹⁶.

2019 yılında Feletti ve ark. Tarafından gerçekleştirilen, çok merkezli bir prospektif çalışma olan EU-iNPH çalışmasında, V/P şant komplikasyonları değerlendirilmiş, **şant fazla-drenajı** ile ilişkili semptomları olan hastaların **oranı %26.1, şant az-drenajı** ile ilişkili semptomları olan hastaların **oranı ise %8.7** olarak tespit edilmiştir ¹⁸ Bu çalışmada, hastaların **%37.4'ünde şant basıncının yeniden ayarlanması** gerekmiştir. Şant basıncının yeniden ayarlanma sebebi %31 hastada şant fazla veya az drenajı iken, %6 hastada tedavinin optimizasyonu olmuştur. Bu çalışmada, hastaların %16'sının şant tedavisinden fayda görmediği kaydedilmiştir. Bu

çalışmada ayrıca şant malpozisyonu (%6.9), subdural koleksiyon/higroma (%8.7), subdural hematom (%6.1) ve şant revizyonu (%14.7) gibi morbiditeler de değerlendirilmiştir. ¹⁸

1.4 iNBH Semptomatolojisi ve Ayırıcı Tanısına Genel Bir Bakış

INBH hastalarının tanı sürecinde, ilk değerlendirmenin önemli dört komponenti mevcuttur; kognitif değerlendirme, yürüme bozukluğunun değerlendirilmesi, üriner inkontinansın değerlendirilmesi ve radyolojik değerlendirme. ²²

1.4.1 Yürüme Bozukluğu

INBH hastalarının yaklaşık **%94'ü yürüme bozukluğu ile başvururlar** ²². INBH ile ilişkili yürüme bozukluklarında, temel triad **küçük adımlı, manyetik vasıfta** (yerde bir mıknatıs varmış gibi tarif edilir) ve **geniş tabanlı** yürümedir ²³. INBH hastaları, yavaş ve dengesiz yürürler, adım aralıkları dönmeye çalıştıkları zaman iyice azalır ve denge bozukluğu daha da görünür olur. Ayrıca, adım aralıkları da değişkendir. ²⁴ Bunlara ek olarak, bir de yürümede donma fenomeni de görülür, donma fenomeni özellikle yürümeye başlarken ve dönmeye çalışırken daha da belirginleşecektir ²⁵. INBH'a bağlı yürüme bozukluğunun bir özelliği de, verbal komutlar, yere çizgi çizme v.b. gibi yardımcı müdahalelerin yürüme bozukluğunun düzelmesine pek az katkı sağlamasıdır (bu NBH'a bağlı yürüme patternini parkinsonian yürümeden ayıran önemli bir özelliktir) ²³ Ayrıca hastalarda öne veya arkaya doğru eğik postür de görülür ²²

Yürüme bozukluğunun Lomber Ponksiyon ile yapılan BOS drenajı ile düzelmesi, iNBH için tipiktir, düzelleme özellikle adım aralıklarının artması ve dönerken atılan adım sayısının azalması ile gözlenir ²⁶. Yürüme bozukluğunun tam patofizyolojisi ortaya konmamış olsa da, temel olarak striatum ve kortikospinal traktusun etkilenimi sebebiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir ²⁴ Yapılan bazı serebral kan akımı çalışmaları, talamus ve bazal ganglionlarda perfüzyon bozukluğunun varlığını işaret edip, beyaz maddede bir değişiklik olmadığını raporlarsa da, literatürde beyaz madde yükleniminin ölçüldüğü ve özellikle lomber ponksiyondan görülen fayda ile beyaz madde yükünün ters korele olduğunu raporlayan çalışmalar da mevcuttur ²⁶.

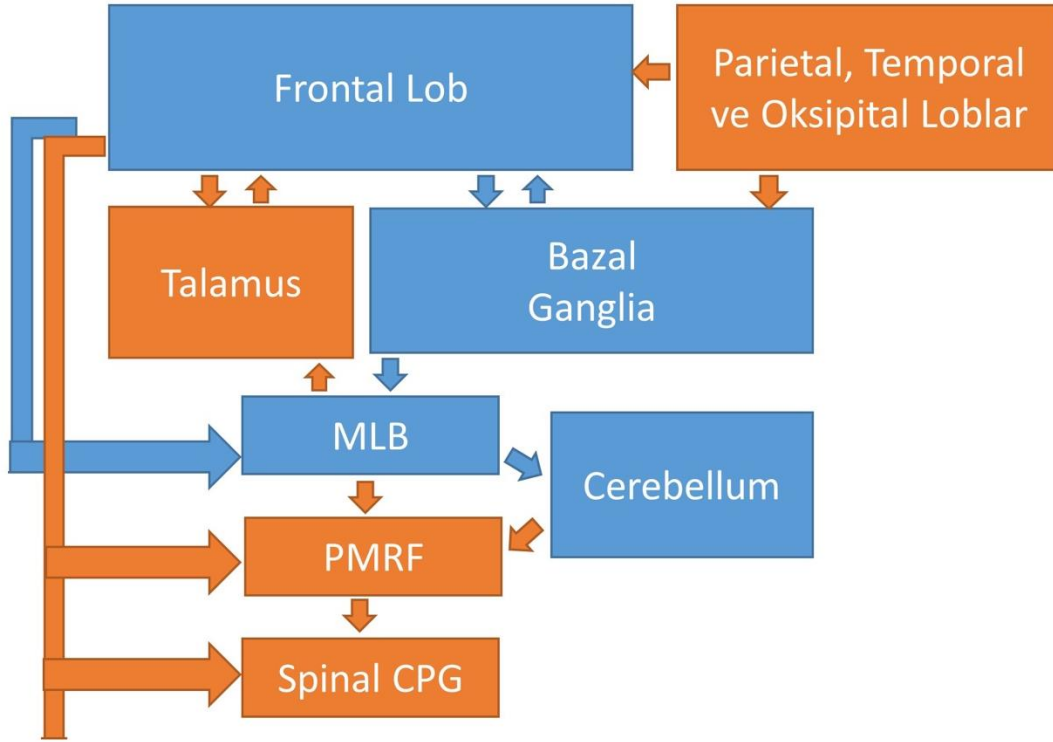
Bütün bu özellikler, iNBH'de bedenin çevresine göre pozisyonuna dair duyuşal bilginin (yerçekimi etkisi de dahil olmak üzere) entegre edilmesinde bir kusurun varlığını ifade eden "yüksek düzey" (higher order) yürüme bozukluğunu göstermektedir. ²⁷

1.4.1.1 Yüksek Düzey Yürüme Bozukluğu ve Sensorimotor Entegrasyonun Bozulması

İlk olarak Nutt ve ark. Tarafından ortaya atılan bu kavram, **küçük adımlı, manyetik vasıfta, geniş tabanlı yürüme, en-blok dönme ve denge bozukluğu** gibi fenomenlerin, **bir çok farklı nörolojik durumda görülmesi, ve pek çoğunda heterojen özellikler göstermesi üzerine** (örn. Bir hastada geniş tabanlı yürüme belirginken, bir başka hastada küçük adımlar daha belirgindir) ortaya çıkan bir sınıflama ihtiyacı üzerine ortaya atılmıştır.

YDYB, temel olarak **anterior YDYB (frontal)** ve **posterior YDYB (perieto-temporo-occipital)** olarak ikiye ayrılmaktadır ve bu iki sınıftan en sık görüleni anterior ya da frontal YDYB'dir ²⁷. Anterior (Frontal) YDYB de denge bozulması ve lokomotor sistemdeki bozulma temel alınarak ikiye ayrılır ki, bunlara sırasıyla **“Disequilibrium baskın anterior YDYB”** ile **“Lokomotor baskın anterior YDYB”** ismi verilir. Bu iki klinik resim başlangıçta birbirinden ayrı olarak görülebilse de, genellikle hastalığın ilerleyen safhalarında her ikisi de hastanın yürüme bozukluğuna katkı sağlar ve birbirinden ayırt edilemez hale gelir. ²⁷

Posterior YDYB'de ise, **uzaydaki konumun değerlendirilmesiyle alakalı sorunların** mevcut olduğu ve hastanın dik olup olmadığını değerlendirme yetisinin bozulduğu öne sürülmüş. Buna bağlı olarak, hastanın deviyeye olduğunu düşündüğü tarafın tersine doğru kendini düzeltmeye çabalaması sonucu buna bağlı postür bozukluklarının ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. ²⁷



Şekil 3 Anterior ve Posterior YDYB'den sorumlu olduğu ortaya atılan korteks bölgeleri, MLB: mezensefalik lokomotor bölge, PMRF ponto-mezensefalik retiküler formasyon, Spinal CPG: Spinal santral pattern jeneratörü Mavi:Anterior YDYB, Turuncu:Posterior YDYB (Nutt et al. 2013)

1.4.2 Kognitif Bozulma

Kognitif bozulma, iNBH hastalarının yaklaşık %78-98'inde görülmektedir. Ancak, hastalar arasında etkilenen kognitif kompartmanlar (**dikkat, konsantrasyon, yürütücü fonksiyonlar, hatırlama hafızası, çalışan hafıza, visuo-konstrüksiyonel yetenekler ve konseptsel düşünme** gibi) hastadan hastaya farklılıklar gösterebilmekte olduğu raporlanmıştır. ²² Bunlara ek olarak, **apati, amotivasyon ve somnolans** da bulunabilir ve tüm bu kognitif bozuklukların şiddeti de oldukça yüksek değişkenlikler gösterebilir. INBH'ya bağlı demans ile diğer demansların ayırt edilmesinde faydalı olabilecek özellikler ise, **konuşma ve isimlendirme bozukluğu, ipucu verildiğinde dahi düzelmeyen hızlı unutma (amnestik pattern), otobiyografik hafızanın kaybı, halüsinasyon ve deliryumdur**, bu özelliklerin hastada mevcudiyeti hekimi **normal basınçlı hidrosefali tanısından uzaklaştırması gerektiği önerilmiştir** ²⁸.

NBH'da kognitif bozulmanın BOS hidrodinamiğinin bozulması ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan biyokimyasal anormalliklere bağlı olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Tarnaris ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmaya göre, **BOS'ta Amiloid beta ve Tau proteini**

düzeylerinin cerrahi sonucu tahmin etmede %80 sensitive ve %82.4 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. ²⁹ Tulberg ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmaya göre ise, **aksonal hasarın bir göstergesi olan Nörofilaman Protein (NFL) düzeylerinin V/P şant sonrası azaldığı** ve bu seviyenin cerrahi sonuç ile korele olduğu gösterilmiştir ³⁰

1.4.3 Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans, urgency veya idrar frekansında artış şikayetleri **iNBH hastalarının yaklaşık %76-83'ünde başvuru esnasında bulunur.** Hastanın üriner disfonksiyonunun düzgün karakterize edilmesi, iNBH ile karıştırılabilecek diğer nörojenik sebeplerin (myelopati, overaktif mesane sendromu vb gibi) ayırıcı tanısı için önemlidir ²².

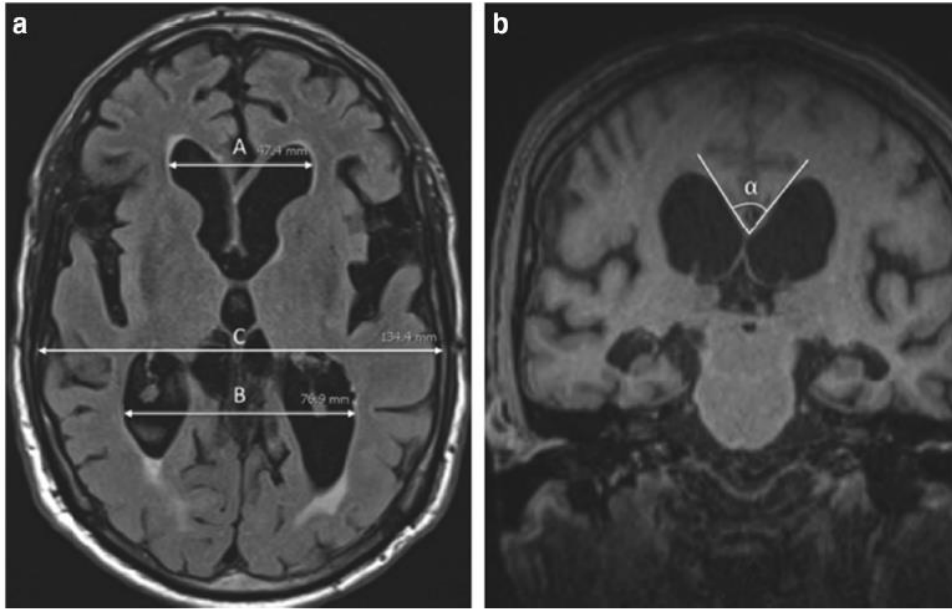
Üriner inkontinansın NBH popülasyonundaki nöro-patolojik korelatlarına bakıldığında, iNBH popülasyonundaki **detrüssör overaktivitesinin miksiyon refleksinin inhibisyonunun kaybına bağlı olduğu,** dolayısıyla primer bir beyin otonomik disfonksiyonunu işaret ettiği gösterilmiştir^{31,32} Normal hastalarda yapılan fonksiyonel MRG çalışmaları, anterior cingulate, prefrontal korteks ve insulanın mesane dolumuna cevap olarak aktivitesinin arttığını göstermiştir ³³. Miksiyonun nörojenik kontrolünde son nokta ise, periakvaduktal gri madde ve pontin miksiyon merkezi (barrington nükleusu) olarak kaydedilmiştir^{33,34} Sakakibara ve arkadaşları tarafından SINPHONI çalışmasına dahil olarak gerçekleştirilen ve SPECT yardımı ile üriner inkontinansı olan NBH hasta grubunun değerlendirildiği bir perfüzyon çalışmasında, ağır üriner inkontinans grubunda, **-sağda daha belirgin olmak üzere- bilateral frontal korteks ve sol inferior temporal girus perfüzyonunda belirgin bir azalma** tespit edilmiştir ³². Buna ek olarak, **bilateral singulat giruslarda, sol pontin miksiyon merkezinde perfüzyon artışı** izlenmiştir. Bütün bu bulgular, iNBH'da özellikle sağ frontal korteks'in miksiyon merkezleri üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasıyla, detrüssör hiperaktivitesi ve bunun sonucunda üriner inkontinans geliştiğini destekler nitelikte olduğu da öne sürülmüştür .

1.4.4 Radyolojik Değerlendirme

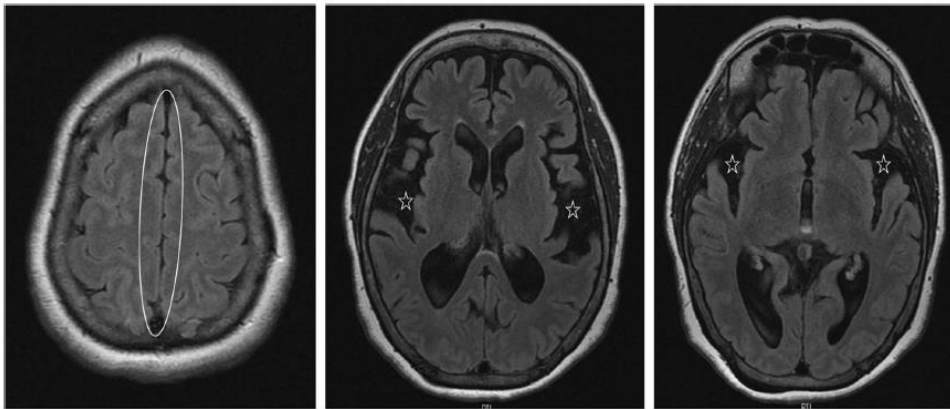
iNBH'da radyolojik değerlendirmenin, **ventrikül genişlemesinin değerlendirilmesi, hastalığın başlangıcında durum tespiti** ve iNBH ile **karışabilecek durumların ayırt edilmesi** için önem taşıdığı öne sürülmüştür. ²² Ventrikül boyutunu değerlendirmek için farklı stratejiler olsa da, **merkezimizde sıklıkla evans indeksi kullanılmaktadır.** Evans indeksi frontal hornların birbirine olan uzaklığının en uzun kranial çapa oranı ile bulunur ve 0.3 üzeri değerler

patolojik kabul edilir. Ancak, bu durum iNBH'ye spesifik değildir ve daima klinik bağlam içerisinde değerlendirme yapılmalıdır, **ayrıca 70 yaş üstü hastaların %21'inde evans indeksinin 0.3 ten büyük olduğu da raporlanmıştır. Kollozal açı da iNBH tanısında kullanılan bir başka gösterge olup, sağlıklı bireylerde 100-120 derece arasında iken, NBH hasta grubunda bu oranın 50-80 derece arasında olduğu kabul edilmiştir** ³⁵.

Son dönemde kullanımı sıklıkla bir başka görüntüleme bulgusu da **serebral sulcusların orantısız genişlemesi (DESH – Disproportionate enlargement of cerebral sulci) ve konveksitenin yüksek bölgelerinde sıkışma ve sylvian fissürde genişlemedir.** ³⁶ DESH bulgularının şant cerrahisi sonuçlarını tahmin etmede faydalı olduğu düşünülse bile, iNBH tanısı için zorunlu bir bulgu değildir.

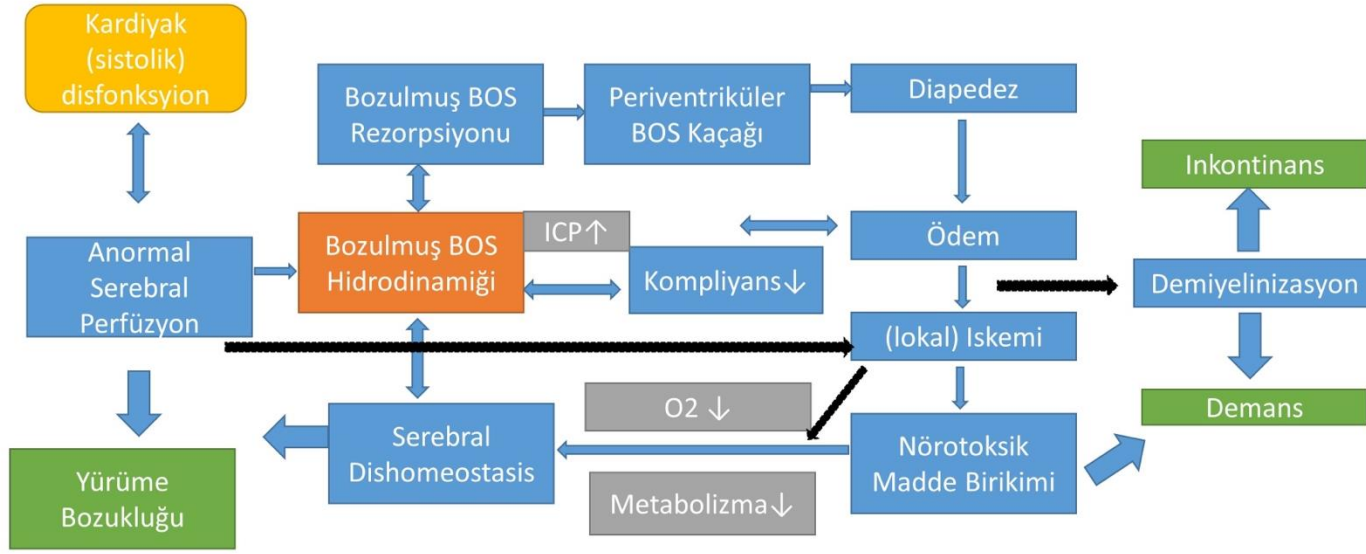


Şekil 4 Artmış Evans indeksi ve azalmış kollozal açı



Şekil 5 Vertekste azalmış sulcal boşluklar ve sylvian fissürde genişleme (DESH patterni)

1.5 Patolojiden Semptoma – Normal Basıncılı Hidrosefali Kliniğinin Patogenezini Anlamak



Şekil 6 İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali hastalığının patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalar³⁷

Normal basınçlı hidrosefali, oldukça karmaşık ve iç içe geçen bir çok mekanizmanın zaman içinde bozulması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın gelişmesinde temel olarak, Hakim ve Adams'ın 1965'te tanımladığı gibi bozulmuş BOS hidrodinamiği yatsa da, bunun sonuçları **önce diğer sistemleri etkileyen bir kaskada, daha sonra ise birbirini güçlendiren patolojik mekanizmalar ile içinden çıkılmaz bir kısır döngüye dönüşmektedir**. Cerrahi kararın zorluğu ve şant cevabının öngörülemezliğinin bu karmaşık ve iç içe geçmiş hastalık mekanizmalarının tam olarak birbirinden ayırt edilememesi olduğu akla yatkın gözükmektedir.

1.5.1 Anormal BOS hidrodinamiği

iNBH'nın en sık suçlanan etyolojisi olarak anormal BOS hidrodinamiği göze çarpmaktadır.

BOS akımının, ventrikülden sisternlere doğru, temel olarak kardiyak fonksiyonun (sistol ve

diyastolün) ve respiratuar basınç değişikliklerinin sonucu olarak ortaya çıkan BOS pulsasyonları ile gerçekleştiği öne sürülmüştür³⁷³⁸. Ventriküllerden çıkan BOS'un ise daha sonra sisternlere ve subaraknoid mesafeye geçerek superior saggital sinüs çevresinde bulunan araknoid granülasyonlardan ve kraniyal sinirlerin çevresindeki peri-nöral boşluklardan glimfatik sistem yoluyla emilerek kan dolaşımına katıldığı bilinmektedir³⁸.

Chrysiopoulos iNBH'da, ventrikülün genişlemesi, corpus callosum'un gerilmesi ve yüksek konveksitedeki sulcuslarının baskılanması gibi özelliklerin, belirgin bir BOS dolaşım bozukluğunu işaret ettiğini, ancak, gösterilmiş bir mekanik engelin bulunmamasının fonksiyonel bir tıkanıklık olup olmadığı sorusunu akla getirdiğini söyler³⁹ Ona göre, BOS akışının komponentleri şunlardır: **choroid plexus ta üretilen bulk akım** ve sistolde **kanın serebral damarlara akışıyla beraber oluşan hacim değişimine sekonder** 'ventriküllerin dış macunu tüpü gibi sıkılması'nı takiben oluşan **itki** ve bunu takiben **diastoldeki net venöz dışarı akıma bağlı oluşan**, BOS'un sisternlerden **ventrikül içine retropulsiyonu**.

Ventrikül yapısının kompartmantalize özelliğinden dolayı ise, BOS'un ventriküller arası geçişi için, örneğin lateral ventrikülden üçüncü ventriküle doğru bir iletim söz konusu ise, lateral ventrikül sistolik sıkışma evresindeyken, üçüncü ventrikülün henüz diastolik fazda olması gerektiği, ve oluşan basınç gradienti ile sıvının ileriye itildiği öne sürülmüştür. Herhangi bir sebeple bu fonksiyonel eşikliğinin bozulmasının, yani örneğin lateral ve üçüncü ventriküllerin aynı anda sistolik safhada olmasının, iki önemli sonucu mevcut olduğu ileri sürülmektedir, **birincisi ventrikül içi basıncın artması, ikincisi ise ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun azalması.**³⁹

BOS pulsasyonlarında ve emiliminde gelişen bozulmalar sonucu BOS basıncı ve kafa içi basınç etkileneceği, bunun sonucunda ise;

- Ventrikül içi basıncın artarak **ventriküler genişlemeye** sebep olacağı,
- Ventriküler genişleme sonucu **epandimal hücre katmanının gerilerek** geçirgenliğinin artacağı,
- Epandimal gerginlik sebebiyle **periventriküler BOS geçişi** ortaya çıkacağını ve BOS ile beraber interstisyel aralığa giden proteinlerin yabancı cisim etkisiyle **diapedez ve lokal ödem** gelişeceğini,

- Lokal ödem ve BOS'un bölgesel intersitisiyel basıncı değiştirmesi sonucunda beynin **lokal homeostazının bozulacağını** ve **lokal iskemiye** sebep olarak,
- Yıkım ürünlerin artması, metabolizmanın ve transportum bozulması sonucu **nörotoksik madde birikimi** gerçekleşeceğini ve tablonun daha da komplike olacağını öne sürer.
- Bunlara ek olarak diapedez ve ödemin, **kitle etkisiyle beynin kompiyansından alarak** mevcut BOS üretim ve absorpsiyonunu da etkileyeceği ve bunun da tabloyu daha da kötüleştiren bir etken olarak karşımıza çıkacağı tartişılmıştır ³⁸.

Normal basınçlı hidrosefali hastalarında basıncın etkileri araştırılırken ortaya atılan “transmantle basınç gradiyenti” kavramı ventrikül içindeki basıncın subaraknoid aralıktaki basınçtan yüksek olduğu ve ventrikül genişlemesinin buna bağlı olarak olduğunu ifade etmektedir, ancak böyle bir gradiyentin olmadığı, NBH hastalarında yapılan bir çalışmada, ventriküler ve subaraknoid boşluktan aynı anda basınç ölçümleri alınarak gösterilmiřtir⁴⁰

1.5.2 Vasküler Etyoloji

iNBH'nın aslında birincil olarak **vasküler lökoensefalopatinin sonucu olduğu** bazı yazarlar tarafından **öne sürülmüştür**.⁴¹ Normal basınçlı hidrosefali ile arteriel hipertansiyon ve diyabet mellitus arasında anlamlı bir ilişki de ayrıca gözlenmiştir^{41,42} Bunlara ek olarak, iNBH'da, azalmış serebral kan akımı ve kan akımı azalmasının ventriküle olan uzaklığa göre değişimi de PET çalışmalarında gösterilmiştir.⁴³

Chrysokopoulos, vasküler etyolojinin ventrikülerin sistolde sıkıştırılması ve BOS'un ileri itilmesinde önemli bir rol oynadığını düşünür. Ona göre, **doğru ventriküler kompresyonun ön şartları sağlam bir parenkim, intakt vasküler besleme ve normal serebral arteriel hemodinamidir**, arteriel hemodinaminin tanımlayıcı parametreleri ise, **kanın ne zaman beyne ulaştığı, hangi hızda aktığı, beynin hangi noktalarına ne kadar ve hangi perfüzyon basıncında kan akımı olduğudur**. Bu parametreler MR veya CT ile ölçülebilir ve sırasıyla **Variş Zamanı (arrival time – AT), tepe zamanı ya da ortalama transit zamanı (peak time, mean transit time)** ve **bölgesel serebral kan akımı (regional cerebral blood flow)** olarak adlandırılır³⁹.

Bu durumların herhangi birinin bozukluğunda, intra/ekstrakraniyal arterlerin elongasyon ve tortiozitesi, vertebrobaziler aksın hipoplazisi, inkomptel willis poligonu, hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı sertleşmiş arterlerin sistolik dalgayı sönümlemesi vb gibi faktörlerin varış zamanını uzatabileceği öne sürülmüştür³⁹.

1.5.3 Bozulmuş Glimfatik sistem fonksiyonu

Glimfatik sistem (ya da glial-lenfatik sistem), BOS içindeki atık maddelerin ve fazla BOS'un drene edilmesinden sorumlu sisteme verilen isimdir. Bazı yazarlar bu sistemin drenaj fonksiyonundaki bozukluğun NBH patogenezinde rolü olabileceğini iddia etmiştir^{44,45,46}.

Her ne kadar literatürde yukarıda saydığımız bir çok farklı mekanizma suçlanmış olsa da, araknoid trabeküllerin ve pia materin olası etkisine dair bir çalışma bizim literatür taramamızda saptanamamıştır. Bu çalışmada, araknoid trabeküllerin ve pia materin NBH'da kortikal hasara katkısının olup olmadığı araştırılacaktır.

2. Çalışmanın amacı ve Hipotez

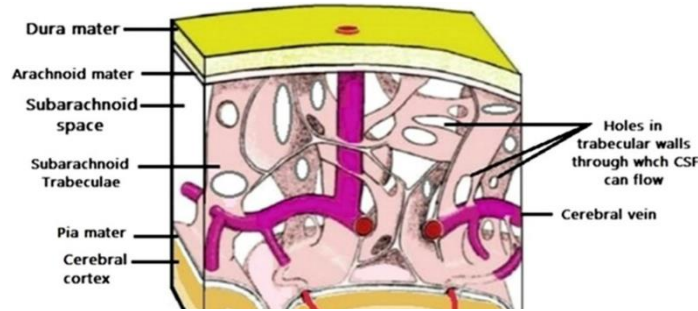
Bu çalışmanın amacı, idiyopatik normal basınçlı hidrosefali hastalığının patogenezinin gelişiminde etkili olduğunu düşündüğümüz pial-araknoid dehisans (ya da diseksiyon) hipotezinin açıklanması ve test edilmesidir. Pial araknoid dehisans hipotezi, özetle, sisternal sistem ile subaraknoid mesafe arasında bir geçiş bölgesi olan sylvian fissür başta olmak üzere, araknoid trabeküllerin, BOS'un barotravma etkisiyle pial membranı ve altındaki gri maddeyi traksiyon ile kopardığını iddia eder. Araştırmacılar olarak, yitirilen kortikal doku ve pial bariyerin ortadan kalkması ile bozulacak olan lokal homeostaz'ın kortikal dokularda literatürde gözlemlendiği raporlanan incelleme ve hacim kayıplarının sorumlusu olduğunu düşünüyoruz.

2.1 Araknoid Trabeküller

Embriyolojik hayatta subaraknoid boşluğu dolduran jel benzeri bir yapının dönüşmesi ile ortaya çıkan araknoid trabeküller, pial ve araknoid membranların birbirine bağlanmasını sağlar⁴⁷ Bunun yanında ventrikülden kranial subaraknoid boşluğa (KSAB) geçen sıvının akışına karşı direnç oluşturur ve bir ventrikülden gelen BOS'un oluşturduğu basıncı sönümler.^{48,49} Ayrıca, özellikle kafa travmalarında, beyin dokusunun uygulanan kuvvetlere karşı direncini arttırdığı da gösterilmiştir.⁵⁰⁻⁵²

Araknoid trabeküllerin gelişimi, nöral tüpün kapanmasından hemen sonra başlar ve önce potansiyel boşluğu tamamen kaplayan, GAG'lerden bol, jel yapıda bir mezenkimal katman boşluğu doldurduktan sonra, ilerleyen zamanda bu yapının içinde sıvı dolu lakünler belirir ve konsepsiyon sonrası 17. Günde araknoid trabeküllerin oluşumu tamamlanır. ⁴⁷

2.1.1 Araknoid Trabeküllerin Yapısı ve Fonksiyonları



Şekil 7 Subaraknoid aralık, Araknoid Trabeküller ve vasküler yapılar, Şematik Çizim⁵⁵

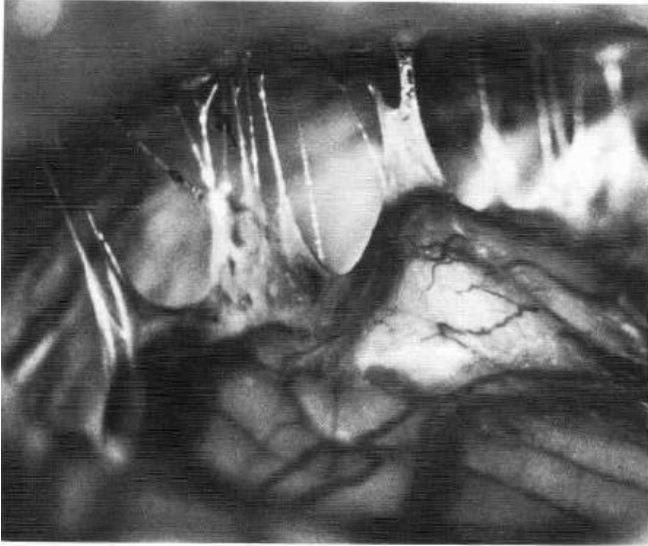
Araknoid trabeküller, isimleri trabekül olsa da, homojen ve birbirinin aynı yapılar olmaktan çok uzaktır. Farklı araştırmacılar, bu yapıları farklı terminolojilerle sınıflamışlardır⁵³ Örneğin Parkinson bu yapıları araknoid septa, trabekül ve iplikçikler

olarak ayırmış, Alcolado ve ark.⁵⁴ ise yapraksı, filiform ve korda olarak sınıflamıştır. Ancak en geniş kapsamlı sınıflama Saboor tarafından yapılmış ve beş dominant araknoid trabekül yapısı tanımlanmıştır: tekli iplikçikler, dallı iplikçikler, ağaç benzeri yapılar, yapraksı yapılar ve trabeküler ağlar. Saboor ayrıca bu yapıların her birinin farklı yük taşıma özellikleri ve BOS akış dirençlerinin olduğunu da eklemiştir⁵³.



Şekil 8 Kortikal yüzeylerde araknoid trabeküllerin dağılımı, Trabeküllerin bağlandığı pial yüzeyin oldukça geniş bir alan kapladığı gözlenmektedir⁵⁶

Literatürde trabeküllerin çökmeye karşı yapısal sağlamlık sağladığı iddia edilmiş olsa da, daha kabul edilen açıklama, subaraknoid alanın BOS sisteminin ortaya çıkardığı intrakraniyal basınç sayesinde çökmediğidir ⁵⁵. Kadavra örneklerinde, BOS'un deşarjı sonrası, araknoid membranın dura'dan hemen ayrıldığı ve pia üzerine çöktüğü gözlenmektedir ⁵⁰



Şekil 9 Cerebellar kortikal yüzeylerde benzer şekilde trabeküller ile araknoide asılmış pia görülebiliyor.⁵⁶

Şekil 8 ve Şekil 9 da kortikal ve serebellar yüzeylerde araknoid trabeküllerin yapısı gösterilmiştir⁵⁶). Boşalmış olan subaraknoid aralıkta gergin oldukları ve trabeküllerin tabanının geniş bir yüzeye yayıldığı gözlenmektedir.

Araknoid trabeküllerin Anatomik dağılımı ve Pia-Araknoid kompleksinin travmaya karşı dayanımı Araknoid trabeküllerin, KSAB hacminin toplamda yaklaşık %22 ile %29'u arasında yer kapladığı gösterilmiştir.

Ayrıca, bu hacim fraksiyonunun, süperiordaki yapılarda, inferiordakilere göre yaklaşık %12 daha yüksek olduğu da kaydedilmiştir⁵⁷.

Scott ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre, bilgisayar simülasyonlarında, subakranoid alandaki trabeküler volüm fraksiyonunun yüzde 25'ten yüzde 7'ye düşmesinin, transvers modülüste yaklaşık yüzde 80'lik bir düşmeye sebep olabileceği hesaplanmıştır⁵⁸.

Araknoid trabeküllerin, KSAB içerisine uygulanan basınç karşısındaki tepkilerinin ölçüldüğü bir araştırmada, araştırmacılar KSAB'a hava vererek pia ve araknoidi birbirinden ayıracak bir traksiyon yükü oluşturmuş ve yaklaşık olarak 12.6 kPa'lık bir modulus bulmuşlar, ayrıca süperior bölgelerde bu modülüsün %21 daha yüksek olduğunu raporlamışlardır⁵⁰.

Travmatik beyin hasarı araştırmalarında, pia ve araknoid kompleksinin beyin üzerine binen etkileri araştırılmıştır. Long Qian ve ark.larının domuz beyinde yaptığı bir çalışmaya göre, pia-araknoid kompleksi intakt olan beyin, pia-araknoid kompleksi sıyrılmış beyne göre üç kat daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir⁵². Bu sonuçlar, beyin yük dayanımında pia'nın oldukça önemli olduğunu göstermektedir^{51,52}.

Trabeküllerin volüm fraksiyonu veya dansitesindeki artışın (örn araknoidit, subarkanoit kanama) etkisi literatürde araştırılmasına rağmen⁵⁹, trabeküllerin azalmasının basınç dinamiklerine etkisine dair araştırma mevcut değildir. Ancak, araknoid dansitesinin artışının etkilerinin incelenmesi, bu dansitenin azalması durumunda olabileceklere dair akıl

yürütmemizi olanaklı kılmaktadır. Özellikle spinal kordda yapılan araştırmalarda, lokal veya sirküferensiyal araknoiditin basıncı önemli ölçüde arttırdığı kaydedilmiştir (60, 59)

2.2 Sisternal anatomi

Tablo 2 Subaraknoid sisternlerin Sınıflaması 54

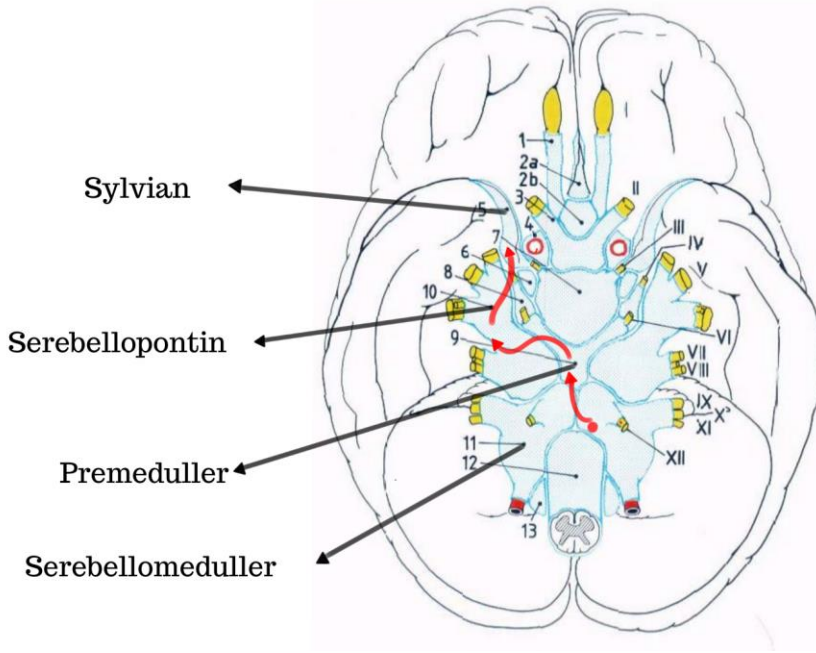
Subaraknoid Sisternler	Supratentoryal	İnfratentoryal	Tentoryum Seviyesi
Çiftli	Olfaktör Sistern	Pontoserebellar Sistern	Ambient Sistern
	Karotid Sistern	Serebellomedüller Sistern	
	Sylvian Sistern	Ambient Sistern	
	Crural Sistern		
	Posterior Komünikan Sistern		
	Okülomotor sistern		
Tekli	Kiazmatik Sistern	Baziler Sistern	İnterpedünküler Sistern
	Lamina terminalis sistern	Sisterna Magna	Quadrigeminal Sistern
	Perikallosal sistern	Supra-Serebellar Sistern	Superior Serebellar Sistern
			Velum interpositum sisterni

Sisternal anatominin ve BOS akımının nasıl gerçekleştiğinin doğru anlaşılmasının, kortikal hasarın altında yatan sebepleri anlamada oldukça yardımcı olacağını düşünürüz. Tablo 2 ve tablo 3 de beyinde bulunan sistern ve

membranların bir özeti mevcuttur. Ayrıca Şekil 10'da da Yaşargil'in tanımladığı şematik sisternal anatomi ve BOS'un nasıl hareket ettiği (Kırmızı Oklar) da görülebilmektedir⁵⁶. Buna göre, BOS lateral serebellomedüller sistern ve sisterna magnaya çıktıktan sonra, önce premedüller, oradan serebellopontin ve oradan da sylvian sisterne iletilmektedir⁵⁶,

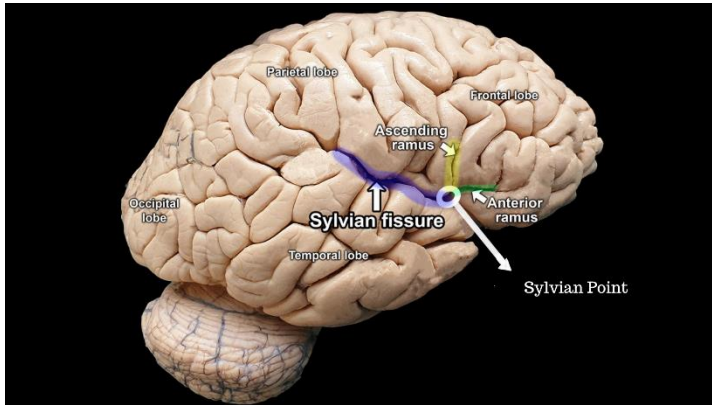
Tablo 3 Subaraknoid Trabeküler Membranların Özeti 54

Subaraknoid Trabeküler Membran	Supratentoryal Seviye	Infratentoryal Seviye	Tentoryum seviyesi
Çift	Anterior serebral membran	Superior serebellar membran	Serebellar precentral
	Posterior Komünikan Membran	Bazilar Membran	Superior Serebellar Membran
	Anterior Koroidal Membran	Anterior İnfirior serebral Membran	Lateral Okülomotor
	Lateral Okülomotor	Posterior inferior serebral membran	Kaudal Okülomotor
	Kaudal Okülomotor		Perfore Membran
	Olfaktör Membran		
Tek	Karotid Membran		
	Liliequist membranı	Liliequist membranı	Liliequist membranı
	Baziler - üst	Kiazmatik	Baziler-Üst



Şekil 10 Subaraknoid sisternlerin şematik gösterimi⁵⁶

2.2.1 Sylvian Sistern



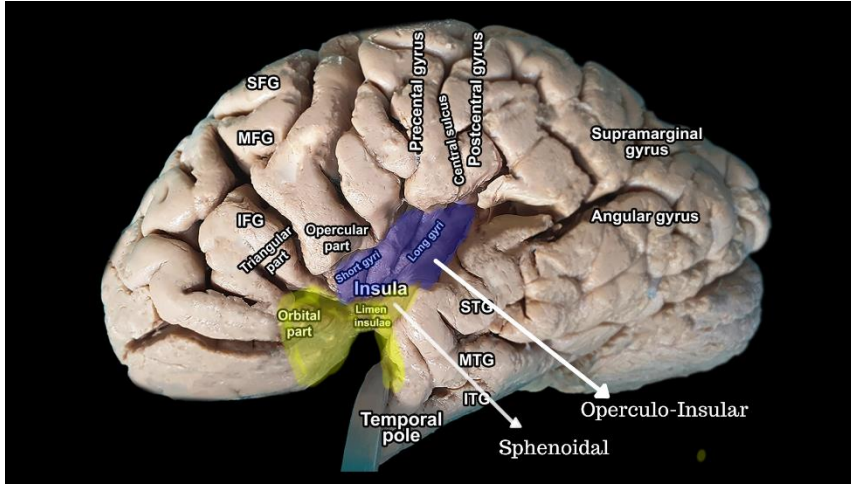
Şekil 11 Beynin lateralden görüntüsü, Mavi: Sylvian fissür, Sarı: Asendan Ramus Yeşil: Anterior ramus Sylvian Noktası Çember ve Ok ile gösterilmiştir⁶⁶

Normal basınçlı hidrosefali hasta grubunda gerçekleştirilen ve parenkimal hasarın araştırıldığı pek çok araştırmanın ortak sonuçlarından bir tanesi, perisylvian ve beynin bazal bölgelerinde yoğunlaşan kortikal incelleme, hacim kaybı ve serebral kan akımında azalma gibi patolojik

göstergelerin mevcudiyetidir^{46,61-65} Ancak, özellikle perisylvian bölgede toplanan bu kortikal hasarın patofizyolojisi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Serebrumun lateral tarafından bakıldığında, sylvian fissür temporal ve frontal lobların arasında uzanan oldukça beynin lateral yüzünde en belirgin yapılardan biri olarak göze çarpar. Sylvian fissürün sınırlarını süperiorde frontal ve parietal, inferiorde temporal ve medialde ise insular lob yapmaktadır⁶⁶. Sylvian fissürün başlangıcı, anterior klinoid çıkıntının medialinde, anterior perforated substance'tan başlayarak laterale doğru temporal pole doğru uzanır⁶⁷, bu noktadan hemen sonra bir konfluens oluşturarak anterior, asendan ve posterior ramuslarına ayrılacağı "sylvian noktası"ndan itibaren beynin posterioruna

doğru ilerler ve supramarginal girus içerisinde sonlanır⁶⁶. Sylvian noktasının proksimaline proksimal sylvian fissür, distaline ise distal sylvian fissür adı verilir. Sylvian fissürün proksimalinde, limen insulaya kadar olan bölgeye valleculla adı da verilir⁶⁷

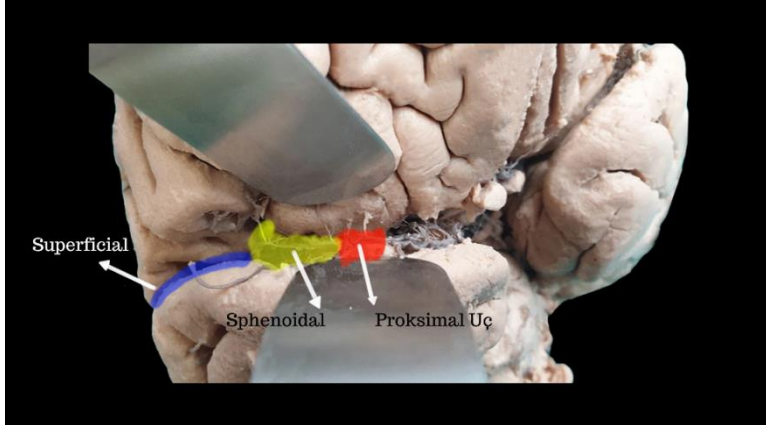


Şekil 13 Beynin lateral görüntüsü, Sarı: Sylvian Sisternin Sphenoidal bölümü, Mavi: Sylvian Cisternin Operculo-Insular bölümü

Sylvian fissür yüzeysel ve derin olmak üzere iki bölüme ayrılır, derin parçasına “sylvian cistern” de denir⁶⁸. Derin bölgenin anterior-medialde yer alan ve limen insulanın posterior sınırına kadar olan bölgesine sfenoidal

kompartment, posteriordaki bölgesine ise operculo-insular kompartment adı verilir.⁶⁶ bu kompartmentın medial duvarını insula yapmaktadır. Operkülo-Insular kompartmentın inferior

komşuluğunda ise transvers temporal girusların en anterior ve en uzun olanı olan Heschl girusu yer almaktadır.⁶⁶



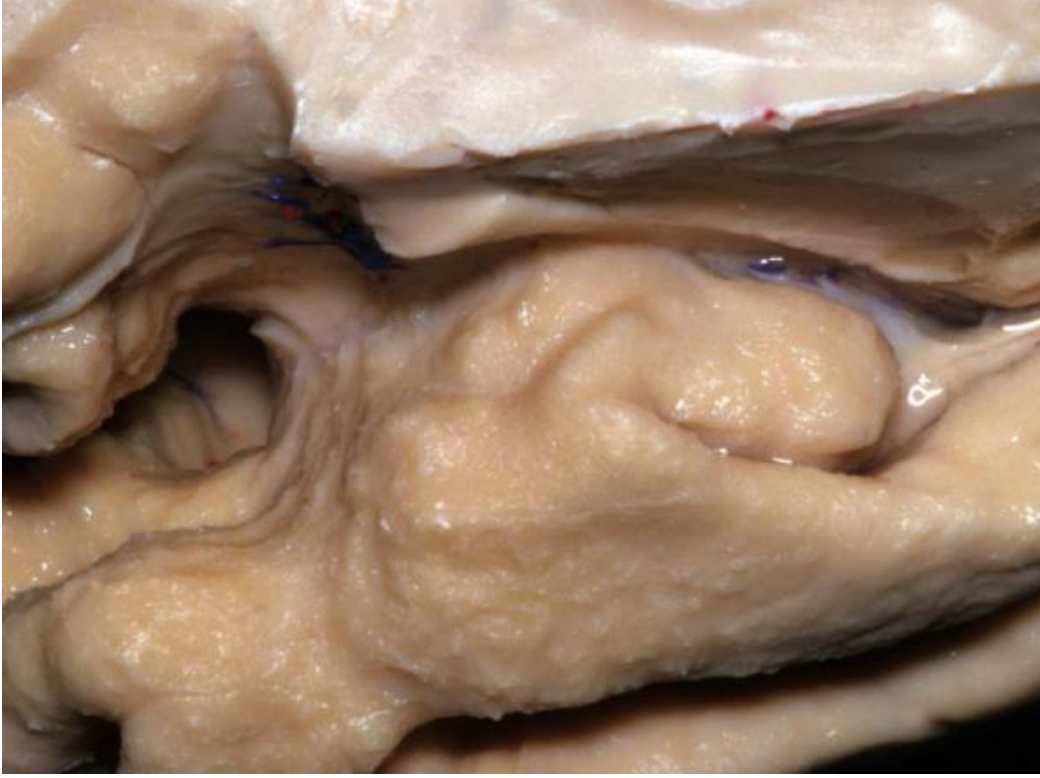
Şekil 12 Sylvian fissürün karşıdan görünümü, Kırmızı: Proksimal uç (Valleculla), Sarı: Sphenoidal parça, Mavi: Superfisiyal Parça

Sylvian sisternin dikkat çekici bir özelliği, sisternal sistem ile subaraknoid sistem arasında bir geçiş noktası olmasıdır⁵⁶.

Sylvian sisterne kadar hızla

gelen BOS'un burada aniden hız kaybedeceği ve kinetik enerjisinin çoğunu kaybettikten sonra subaraknoid sisteme dağılacığı aklı gelmektedir.

Sylvian sisterne BOS akış hızını ve yönünü tespit etmeye yönelik çalışmalar, özellikle valleculada oldukça hızlı bir BOS akımının olduğu ve bu akımın laterale doğru azaldığı belirtilmiştir⁶⁹ Şekil 14 ve 15 de sylvian sisternin tabanı görülebilmektedir.



Şekil 14 Valleculla'nın medialden görünümü, entorhinal ve parahippocampal giruslarla ilişkisi daha yakından görülebilmektedir.



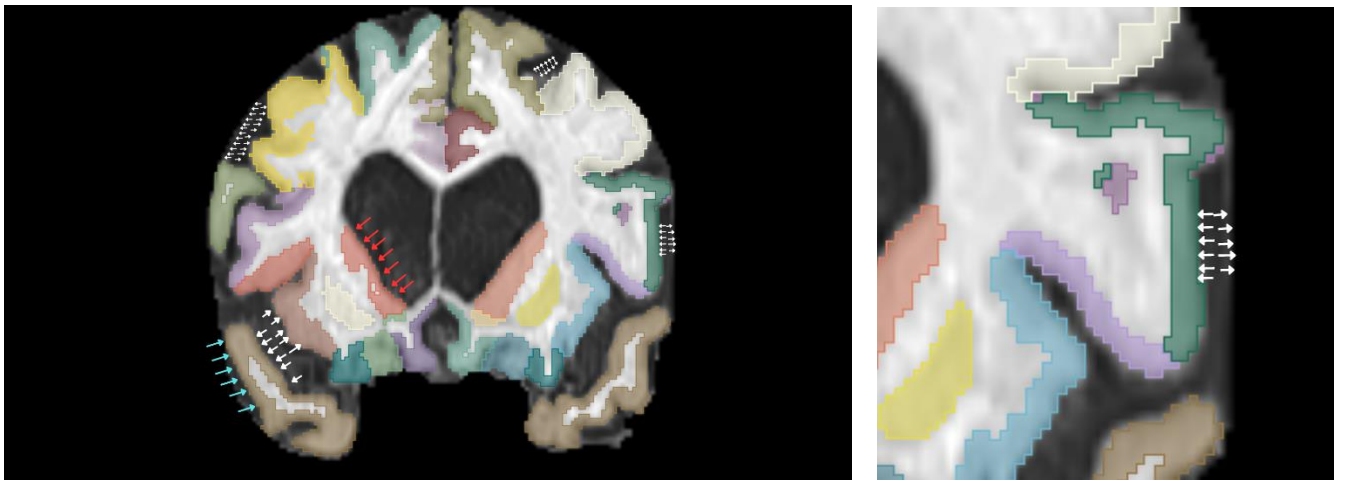
Şekil 15 Sylvian cisternin inferior yüzünde Heschl'in Anterior Transvers Temporal Gyrus'unun en uzun ve anteriorda olduğu görülebiliyor.

2.3 Araknoid Trabeküler Traksiyon ve Pial Dehisans hipotezi

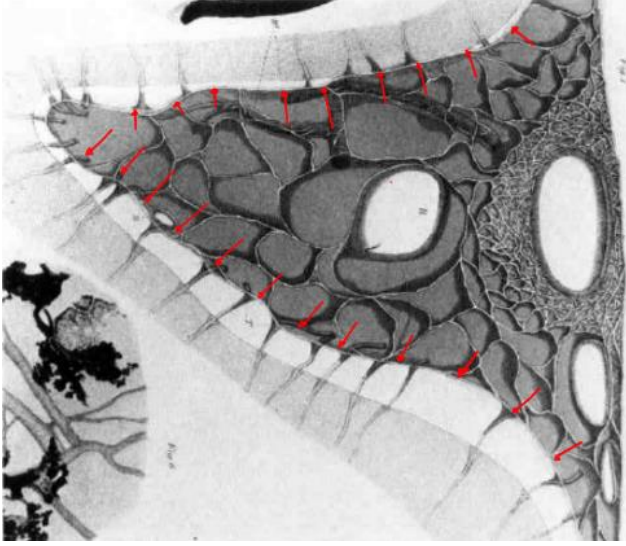
Normal basınçlı hidrosefalide patofizyolojiye basıncın katkısının anlaşılmasında, Hakim'in ventrikül duvar boyutunun artması sebebiyle parenkime binen toplam kuvvetin arttığı şeklindeki açıklaması önemli yer tutar. Adams ve Hakim'in ilk çalışmasından beri, özellikle ependimal duvardaki basınca odaklanılmıştır⁶³, oysa beynin pial yüzey alanının oldukça yüksek olduğu düşünüldüğünde, pial bariyere ve dolayısıyla kortekse dik olarak etki eden güçlerin de parenkim dokusu üzerine etkili olacağı akla gelmektedir. Ancak, literatür taramamızda görüldüğü kadarıyla, subaraknoid mesafedeki sıvının basıncına bağlı olarak, kuvvet vektörü pial bariyere dik olan sıkıştırıcı güçlerin olası etkileri araştırılmamıştır.

Pial-Araknoid dehisans hipotezine göre, pial yüzeyin dışından kortekse doğru ve araknoid membranın iç yüzeyinden kraniyuma doğru dik uygulanan basınç zamanla subaraknoid mesafede pia ve araknoidin ayrılmasına sebep olacak ve araknoid trabeküllerin basınç regüle edici etkisinin^{48,49} ortadan kaldıracaktır. Daha sonra, trabeküllerin kaybı ile basınç etkisine daha duyarlı hale gelen pial bariyer üzerine binen yükler buna bağlı olarak artacak ve sulcularda yer alan ve pial yüzeylerin birbirine tutunmasını sağlayan araknoid trabeküller de zamanla dehisans sebebiyle ayrılacak, böylece girusların arası da zamanla açılacak ve fokal olarak dilate sulkus fenomeni ortaya çıkacaktır. Ayrıca bütün bu etkiler pial bariyerin sıvıyla olan interfazının genişlemesine ve dolaylı olarak korteks üzerine binen kuvvetlerin artmasına sebep olacaktır.

Şekil 1 ve 2 de radyolojik görüntüler üzerinde beynin çeşitli bariyerlerine etki eden kuvvetler temsil edilmiştir. Kırmızı renkli vektörler ventrikül içinden ependimal yüzeye etki eden kuvvetleri, beyaz oklar gyral pial yüzeyleri birbirinden ayıran kuvvetleri, mavi oklar ise ICP sebebiyle kalvaryuma doğru sıkışan beyne kalvaryum tarafından uygulanan eşit büyüklükte kuvvetleri temsil etmektedir. Şekil 17 ise, sulcal aralıktaki araknoid trabeküllerin dağılımını göstermektedir, pial bariyere dik olarak çizilen beyaz renkli oklar ise sulcusları genişletici etkiye sebep olan kuvvetleri temsil etmektedir.



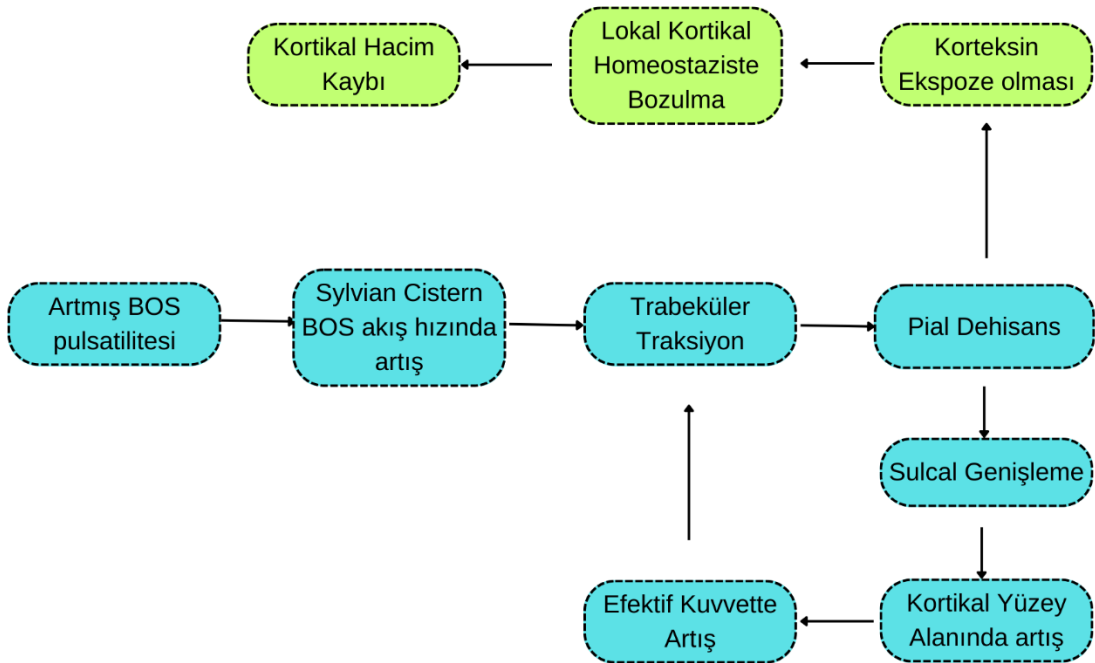
Şekil 16 Ependimal ve Pial bariyerlere etki eden kuvvetlerin temsili gösterimi. Kırmızı Ok: Ependimal Bariyere uygulanan kuvvetleri, Beyaz ok: Pia ile araknoid membranına içerden dışarı doğru uygulanan kuvvetleri



Bu etki ayrıca, bizce normal basınçlı hidrocefali hastalarında sıklıkla gözlemlenen fokal sulkal genişlemeler ve DESH gibi bulguların en akla yakın açıklamasıdır.

Ventrikül tarafından dışa doğru itilen parenkimal dokunun (ve korteksin) kalvaryal dokular ile ventrikül arasına sıkışıyor olabileceği literatürde daha önce tartışılmıştır.

Şekil 17 Sulcularda pial bariyere binen yüklerin temsili gösrelleştirilmesi⁵⁶



Şekil 18 Araknoid trabeküler traksiyon ve pial dehisans hipotezi, özet akış şeması

Ayrıca araknoid membrandan dehise olan pial yüzey sebebiyle, daha mobil hale gelen parenkimal dokunun, yerçekimi etkisiyle özellikle inferior yüzeyde bir sıkışmaya daha hassas olması da söz konusu olabilir. Böyle bir senaryoda, pial dehisansa bağlı zaten zarar görecektir olan korteksin, böyle bir ikincil fizyolojik stres altında da kalabilmesi mümkündür. Araknoid trabeküllerin önemli desteğini kaybeden beyin parenkiminin yerçekimi etkisiyle kafa tabanının üzerine doğru çökmesi, olasılıkla orta fossa, anterior fossa, tentoryumun serebellar yüzü ve posterior fossa tabanıyla yakın ilişki içerisindeki kortikal bölgelerde hasarın yoğunlaşacağını düşündürmektedir.

Buna ek olarak, frontalde göllenme ve vertekste sulcal sıkışma gibi görünüşlerin de, pial-araknoid dehisansa bağlı yapısal desteklerini kaybetmiş olan beynin, MRG makinasında hastanın yatay pozisyonda olması sebebiyle, beynin arkaya doğru toplanması sonucu ortaya çıkan bir epi-fenomen olabileceği de akla gelmiştir.

Literatürde bir çok çalışma, NBH'nın gri madde üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Örneğin kang ve ark tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, frontal korteks, inferior ve orta temporal kortekslerde serebral kan akımının NBH hasta grubunda Alzheimer hastalarına göre azalma olduğu kaydedilmiştir⁶⁴. Suzuki ve ark ise, NBH'da lingual girusta serebral kan akımının oldukça azaldığını raporlamıştır⁶⁵. Minrui Lv ve ark. Tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, NBH'da serebellar gri madde hacminin ciddi biçimde azaldığı kaydedilmiştir. Aynı çalışmada aynı zamanda temporal, perisilvian ve beyin inferiorunda alanlarda da kortikal azalma kaydedilmiştir⁷⁰. Kuchinski ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise, otomatik sulkal morfometri yapılan NBH hastalarında, sylvian fissür ile, süperior temporal ve kalkarin sulkuların shunt tedavisine cevap veren iNBH hastalarında daha geniş olduğu tespit edilmiştir⁷¹. Kang ve ark. Tarafından yapılan başka bir araştırma ise, kortikal kalınlıkta özellikle sağ süperior temporal girus, heschl girusu, middle temporal girus ve inferior temporal giruslarda, frontal lobun orbital yüzünde (superior frontal girusun orbital parçası, gyrus rectus) ve fusiform girus ve insulada incelleme gözlendiği kaydedilmiştir^{61,62}. Tüm bu alanların özellikle kafa tabanıyla olan ilişkisi düşünüldüğünde, bu bölgelerin kemik ile ventrikül arasında sıkışması olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ishii ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise özellikle kafa tabanı komşuluğundaki kortikal bölgelerde ve periventriküler gri maddede istatistiksel olarak anlamlı hacim azalması kaydedilmiştir⁷².

Subaraknoid trabekül dansitesinin in vivo bir ölçüm yöntemi literatürde henüz bulunamadığından, trabeküler dansitede azalma ve pial araknoid dehisansın olası etkileri, klinik gözlem ve literatür taraması ile değerlendirilerek araştırmanın ana ve alt hipotezleri belirlenmiştir. Kullandığımız yöntemin de sulcal morfoloji konusunda bilgi vermediği göz önünde bulundurulursa, en uygun yaklaşımın sulculara bir geçiş noktası olan sylvian sisternin çevresindeki, komşuluğundaki bölgeleri incelemenin en uygun yöntem olacağına karar verilmiştir.

Buna göre **pial araknoid dehisansın bir sonucu olarak, dehisansa bağlı olarak daha fazla yüzey alanı expoze olan perisylvian bölgelerde yoğun hacim kaybı yaşanacaktır.**

İkincisi de, **mobilize hale gelen dokunun yerçekiminin etkisi ve ventriküler BOS basıncı sebebiyle inferiora doğru itileceği, kafa tabanı ve tentoryum üst yüzeyi komşuluğundaki bölgelerin daha fazla etkileneceğidir.**

Söz konusu hipotezler, normal basınçlı hidrosefali tanısı almış hasta grubunda ve yaş/cinsiyet uyumlu kontrol grubunda, manyetik rezonans görüntülerinden volumetri yöntemi ile kortikal yapıların hacimlerini hesaplanması ve karşılaştırılması ile test edilecektir.

3. Materyal ve Metot

3.1 Grupların belirlenmesi

Hasta grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisinde 01.06.2019-01.12.2022 tarihleri arasında, tanısı multidisipliner bir ekip tarafından konulmuş ve opere edilmiş 72 iNBH hastasından, ince kesitli (kesit sayısı>50) olmayan 8 hasta çıkarıldı, geriye kalan hastalardan 64'ünün MRG görüntüsü, MRlcroGL yazılımı ile nifti formatına çevirildikten sonra, görüntüler volbrain yazılımına yüklenmiştir. Görüntüsü volbrain yazılımı tarafından işlenemeyen 8 hasta ve volumetrinin hatalı olduğu tespit edilen 7 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Hasta grubu 49 hastadan oluşmuştur. Kontrol grubu ise, 01/3/2021 ile 01/03/2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi tıp fakültesi polikliniğinde değerlendirilmiş olan hastalardan, baş dönmesi, baş ağrısı, senkop şikayetleriyle başvuran hastalar seçilmiş, bu hastalardan 55 yaştan büyük 85 yaştan küçük olan ve yüksek

çözünürlüklü MRG'si olan 26 hasta tespit edildi. Bu hastalardan erkek/kadın oranına sadık kalınacak şekilde 16 hasta seçilmiştir.

3.2 MRG verilerinin toplanması ve ön işlenmesi

MRG görüntüsü MRicroGL yazılımı ile nifti formatına çevrildikten sonra, volbrain sistemine yüklendi. Hastaların MRG görüntülerine Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri PACS sisteminden, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümüne ait GE firmasına ait SIGNA Architect cihazında elde edilmiş 3D Aksiyal T1 MPRAGE görüntüleri kullanılmıştır.

3.3 Volbrain ve alt başlıkları

Tüm görüntüler Volbrain yazılımı tarafından aşağıdaki işlemlere tabii tutularak ön işlemeden geçirmiştir: Spatially Adaptive Non-Local Means Filtresi ile denoising, N4 metodu ile kaba inhomojenite düzeltilmesi, MNI uzayına kayıt, SPM8 ile ince inhomojenite düzeltilmesi ve intensite normalizasyonu. ⁷³

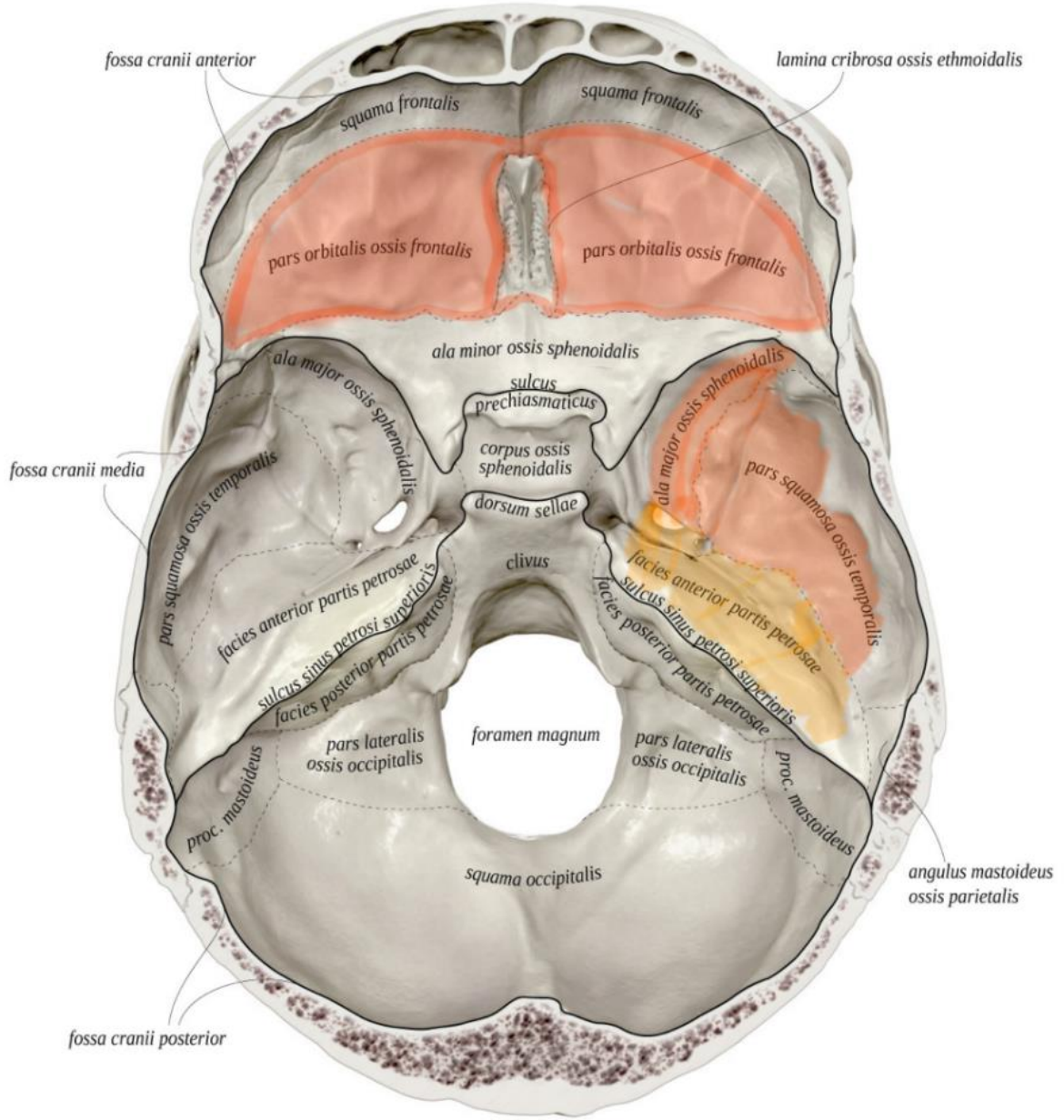
Ön işlemden geçirilen görüntüler üzerinde, yine Volbrain yazılımı tarafından, sırasıyla Non-Local Intracranial Cavity Extraction (NICE) yöntemi ile intrakraniyal kavitenin ayırt edilmesi, Trimmed Mean Segmentation yöntemi ile gri, beyaz madde ve BOS ayrılması, Non-local hemisphere segmentation (NABS) yöntemi ile sağ ve sol serebral ve serebellar gri maddelerin ve beyaz maddelerin ayrılması ve alt yapıların tanınması ve son olarak Neuromorphometrics Inc. Genel segmentasyon algoritmasına göre segmente edilmesi ⁷³

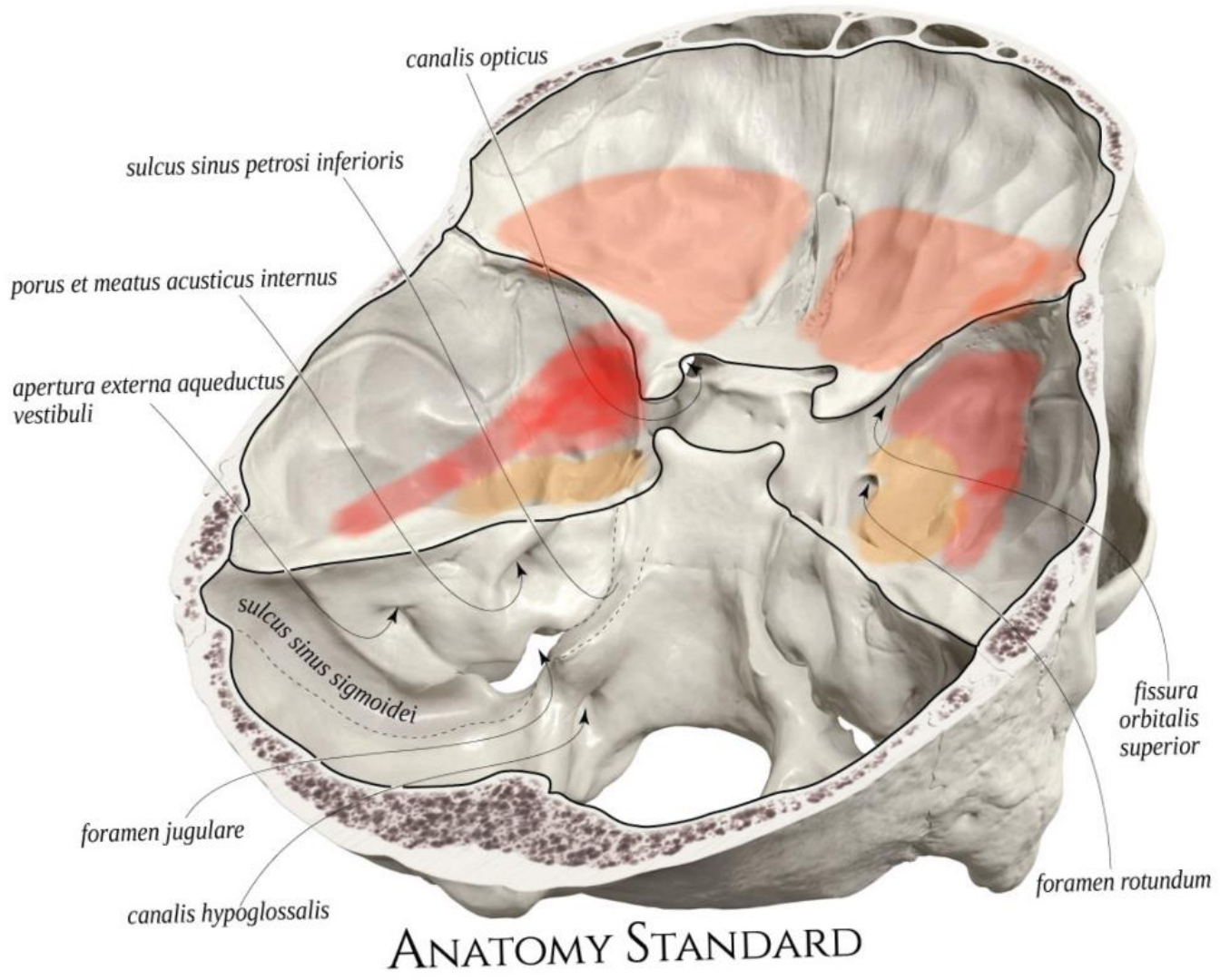
Tüm bu işlemler, volbrain volumetri sistemi tarafından otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, MNI uzayında rigid yöntemle registration işlemi yapılmış olan hasta ve kontrol sonuç dosyalarından bir veri seti oluşturulmuştur.

3.4 Atlas ve Anatomik Bölümleme

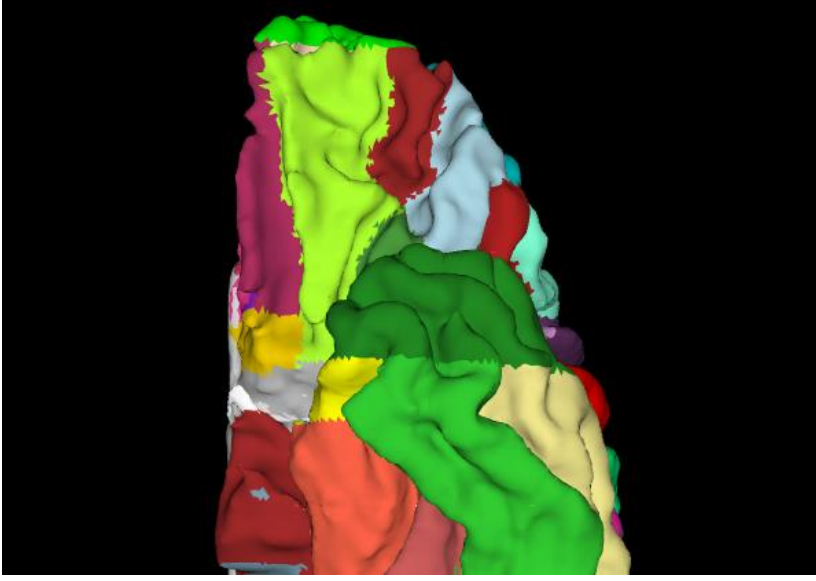
Araştırmadaki hipotezlerin test edilmesi amacıyla, hasta ve kontrol grubunda, anterior fossa tabanı, temporal fossa tabanı ve tentoryum üst yüz komşuluğunda olan kortikal bölgeler ve perisylvian bölge giral hacimleri grouplanarak karşılaştırılmıştır. Bu bölümde, çalışmada kullanılan olasılıksal anatomik atlas olan Neuromorphometrics Inc. Atlasının bölümlemeleri ile, kliniğimizde daha yaygın kullanılan nomenklatürü karşılaştıracamız.

Şekil 19'da anterior ve temporal fossa tabanında olası kompensasyon noktaları kırmızı, turuncu ve sarı renklerle işaretlenmiştir.





Şekil 19 Anterior ve Orta fossanın komşusu olan beynin inferior bölgeleri incelendi.

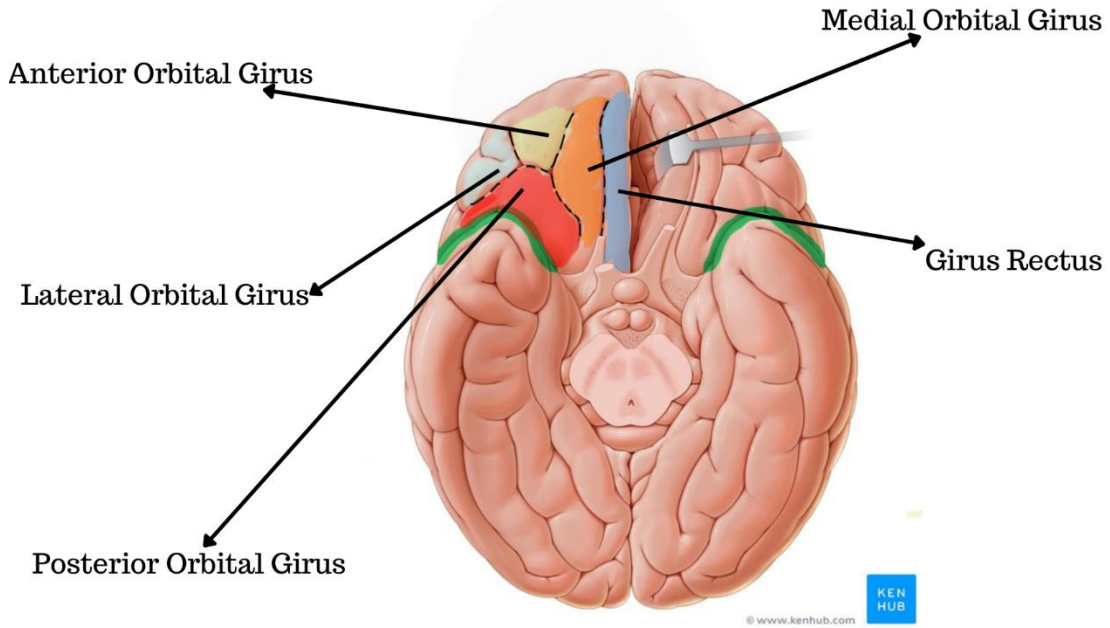


Şekil 21 Neuromorphometrics Inc. atlasında fronto-orbital giruslar, girus rektus

3.4.1 Anterior Fossa

Anterior fossa tabanı komşuluğunda olan yapılardan, medial, anterior, posterior ve lateral orbital giruslar ile girus rektus hacimleri, anterior fossa grubuna dahil edilmiştir. Şekil 20 'de medial, anterior, lateral ve posterior orbital giruslar ile

girus rektus görülebilmektedir. Ayrıca, medial orbital girusu girus rektustan ayıran olfaktör



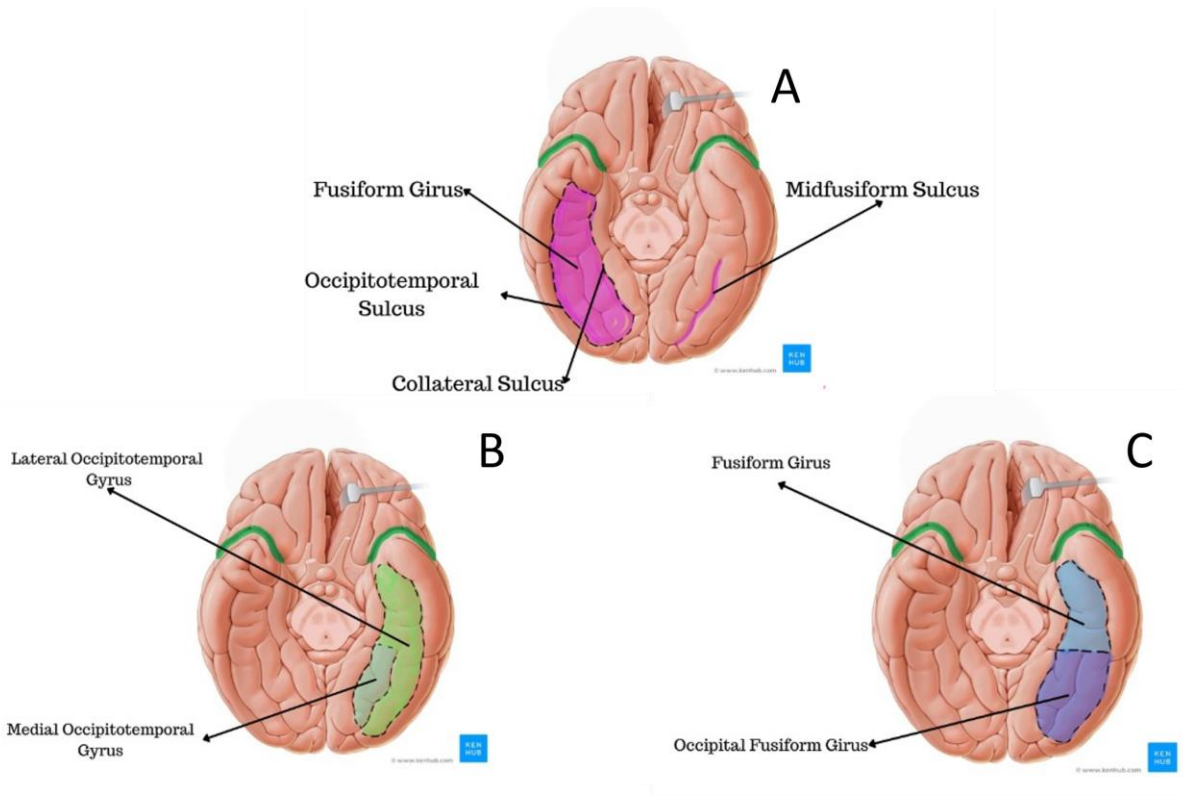
Şekil 20 Anterior Fossa grubuna alınan beyin bölgelerinin anatomik gösterimi

sulcus ve orbital sulcuslar da siyah kesikli çizgilerle işaretlenmiştir. Sylvian fissür yeşil ile işaretlenmiştir.

3.4.2 Orta Fossa

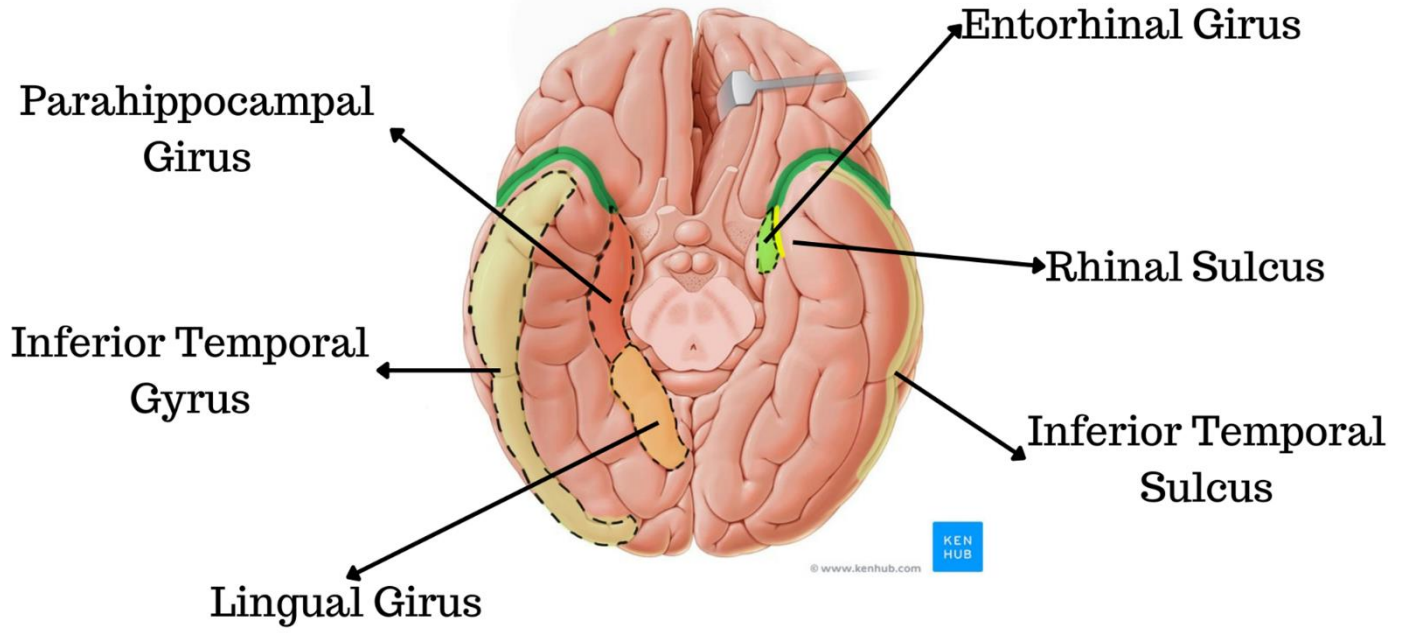
3.4.2.1 Fusiform Girus

Orta fossa yapılarında, neuromorphometrics atlasında kullanılan nomenklatür ile anatomik nomenklatür arasında değişiklikler mevcuttur. Örneğin, fusiform gyrus, standart anatomik nomenklatürde lateral ve medial oksipitotemporal gyruslara bölünmekte iken, neuromorphometrics atlasında, bu bölge Fusiform gyrus ve Oksipital Fusiform gyrus olarak adlandırılmıştır. Şekil 22A de fusiform girus ve ortasındaki derin olmayan midfusiform sulcus görülebilmektedir, fusiform girusun medial ve lateral sınırlarını sırasıyla collateral sulcus ve temporo-oksipital sulcus yapmaktadır.

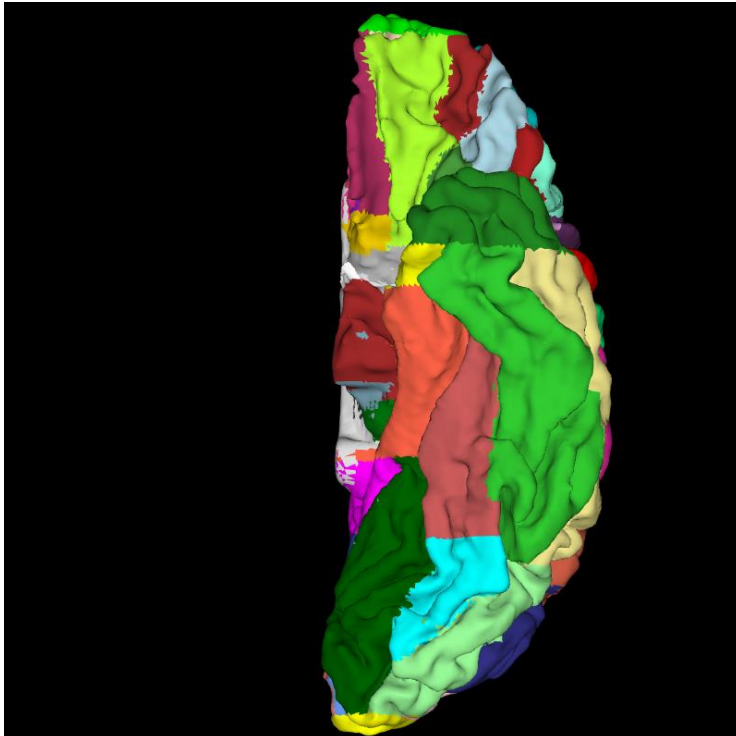


Şekil 22 A: Fusiform Girus B: Fusiform Girusun Lateral ve medial occipitotemporal gyruslara bölünmesi C: Fusiform Girusun Fusiform Girus ve Oksipital Fusiform Girus olarak temsil edilmesi

Kullanmakta olduğumuz Neuromorphometrics Inc. Atlasının bölümlenmesinin temsili anatomik gösterimi ise Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 23 Temporal fossa grubundaki bölgelerin anatomik şematik görüntüsü



Şekil 24 Neuromorphometrics Olasılıksal atlasında beyin bölümlenmeleri

Bu bölümlenme, temporal fossa grubuna Fusiform Gyrus bölgesinin dahil edilmesine, tentoryum superior yüzü komşuluğu grubuna ise oksipital fusiform gyrusun dahil edilmesine sebep olmuştur.

Şekil 24'de olasılıksal atlasın inferior yüzünde yeşil renk ile boyanan inferior temporal, medialinde kırmızı renkli fusiform gyrus, hemen posteriorunda mavi renkli oksipital fusiform gyrus, fusiform gyrusun medialinde turuncu ile boyanan parahippokampal gyrus ve onun

posteriorundaki yeşile boyanan lingual gyrus görülebilir. Ayrıca, lingual gyrusun hemen posteriorundaki inferior oksipital gyrus da görülebilir.

3.4.2.2 Parahippocampal ve Lingual Giruslar

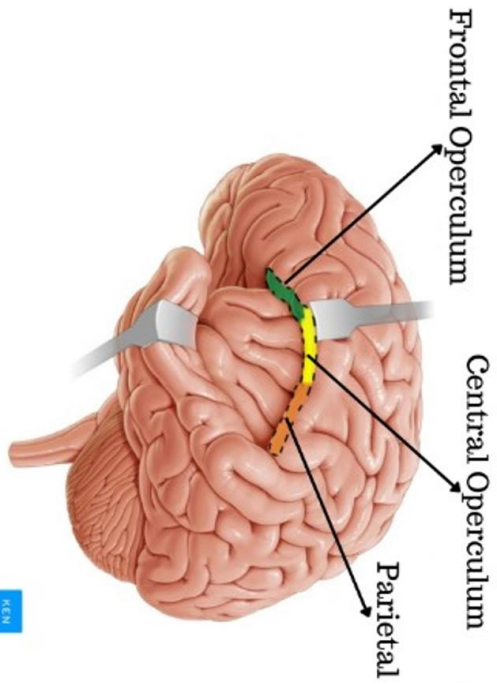
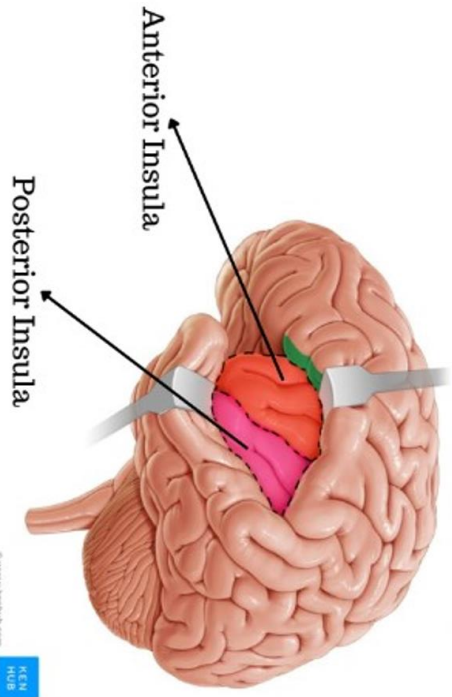
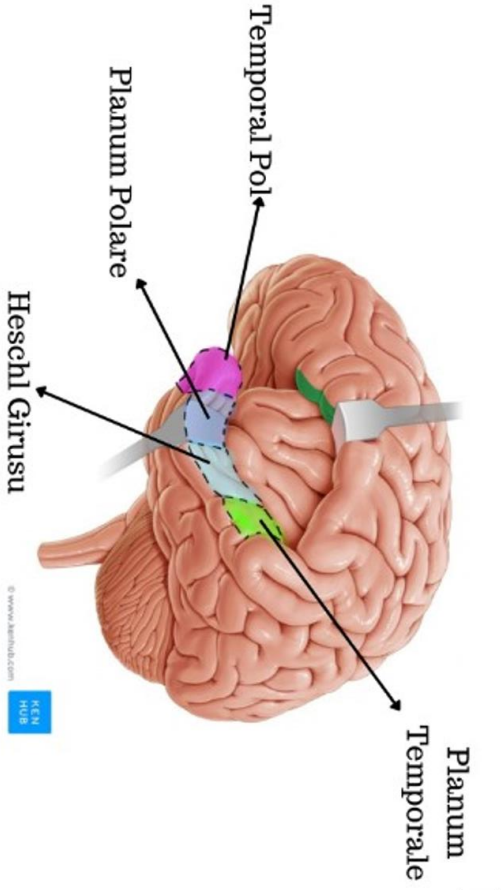
Parahippocampal ve lingual giruslar temporal ve oksipital lobların inferior yüzünün en medial giruslarını ifade eder, lateral sınırını onu fusiform girustan ayıran collateral sulcus oluşturur, posteriorda, lingual girusun medial sınırını calcarin sulcus oluştururken, anteriorda parahippocampal girusun lateral sınırını Rhinal Sulcus oluşturur. Lingual girus, oksipital lobun infero medialinde yer alır ve tentoryum üst yüzeyine komşudur.

3.4.2.3 Inferior Temporal Gyrus ve Inferior Temporal Sulcus

Inferior temporal gyrus, beynin inferior yüzünün en lateral gyrusudur ve lateralden inferior temporal sulcus ile medialden ise lateral oksipito temporal sulcus ile sınırlandırılır.

3.4.3 Perisylvian Bölge Anatomisi

Perisylvian bölge incelemesi için, neuromorphometrics atlasından, sylvian fissür ile ilişkili segmentler seçilmiştir. Bu segmentler Frontal, Parietal, Central operculumlar (FO, PO, CO), inferior frontal lobun orbital, triangüler ve operküler parçaları (OrIFG, TrIFG, OpIFG), anterior ve posterior insula (AIns ve PIns), transvers temporal girus (TTG – Heschl Girusu), planum temporale ve planum polare (PT ve PP) ve Posterior orbital girus (POrG) olarak belirlenmiştir.



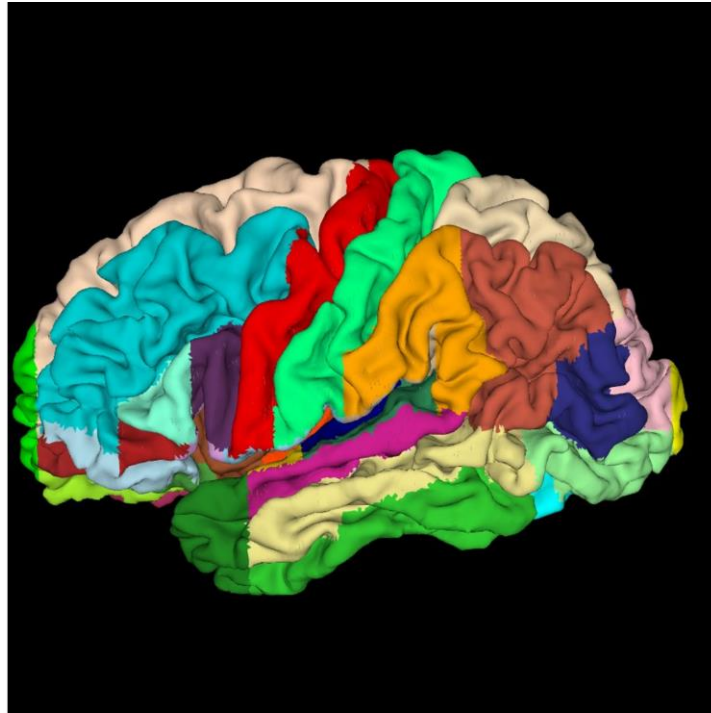
Şekil 25 Sylvian fissür çevresindeki yapıların atlasta isimlendirmeleri ve şematik beyinde gösterimi, A: Medial Yüz B:İnferior C: Superior

3.4.3.1 Superior Sınır

Neuromorphometrics Inc. Atlasında sylvian fissürün süperior sınırı, en önde frontal, ortada santral ve arkada da parietal operkulum olmak üzere üçe bölünmektedir.

3.4.3.2 Inferior Sınır

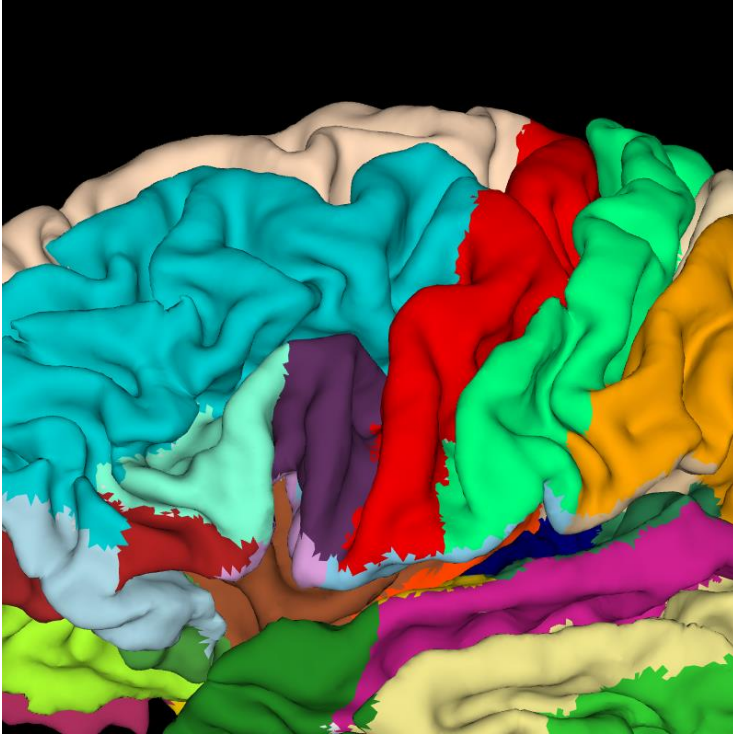
Inferior sınırda ise, en önde temporal pol, onu takiben planum polare, onun arkasında ve medialinde transvers temporal gyrus (Heschl'in Transvers Girusu) ve en arkada da planum temporale olarak bölümlenmektedir.



Şekil 26 Neuromorphometrics Inc. atlasında beynin lateralden temsili görünümü

3.4.3.3 Medial Sınır

Kullanılan atlasla sylvian cisternin medial sınırını anterior ve posterior insula oluşturmaktadır.



Şekil 27 Lateral fissürün superiorunda inferior frontal girusun orbital, triangüler ve operküler parçaları görülmektedir

3.4 İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grubu görüntüleri Volbrain volumetri yazılımı ile işlendikten sonra görsel olarak incelenerek hasta grubundan, algoritmanın ölçümde başarısız olduğu 1 hasta çıkarılmıştır. Daha sonra, katılımcıların volumetri ölçüm değerleri hasta veya kontrol gruplarında olmalarına göre sınıflandıktan sonra, hasta ve kontrol gruplarının, ventriküler ve ektraventriküler sıvı hacimleri, kortikal gri madde ve gyral hacim ölçüleri, derin çekirdekler serebellar gri madde hacim ölçüleri değerlendirilmiştir.

Çalışmanın ana konusu olan peri-sylvian korteks ve kafa tabanı komşuluğunda olan yapılar dışında, aynı zamanda serebral ve serebellar gri ve beyaz madde dağılımları, serebral korteks loblarının hacimleri de hesaplanarak hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının önce tanımlayıcı istatistiksel çalışmaları yapılmış ve her iki grup belirtilen bölmeler açısından önce tanımlayıcı istatistiksel analize, ardından mann-whitney-u testine tabii tutulup, hasta ve kontrol grupları arasında hacimlerin yüzdelik değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olan bölgeler ortaya konmuştur. Mann-Whitney-U testi öncesi

grupların normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile, Varyansların eşit olup olmadığı ise Levene testiyle değerlendirilmiştir.

Oluşturulan veri setlerinden Python programlama dilinin statsmodels, scipy, numpy kütüphaneleri kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Öncelikle eksploratif veri analizi yapıldıktan sonra, Kadın Erkek intrakraniyal hacmi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanması üzerine (PearsonR:0.6, $p<0.05$), kortikal bölge hacimleri cm^3 cinsinden değil, grup içi farklılıkları düzeltmek adına bölge hacminin intrakraniyal hacme yüzdelik oranı cinsinden temsil edilmiştir. Kortikal yapıların hacim yüzdelerine bakıldığında, kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

3.5 İllüstrasyonlar ve Görüntüler

İllüstrasyonlar Kenhub ve Rhoton collection'dan alınan şablonların üzerine, yazarlar tarafından çizilmiştir.

Bu çalışmaya Hacettepe üniversitesi girişimsel olmayan klinik çalışmalar etik kurulu tarafından 03/2023 tarihinde GO23/65 numaralı onay kodu ile onay verilmiştir.

4.Sonuçlar

4.1. Anatomik görüntülerin incelenmesi ve hasta ve kontrol grubu volumetri istatistikleri

4.1.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri

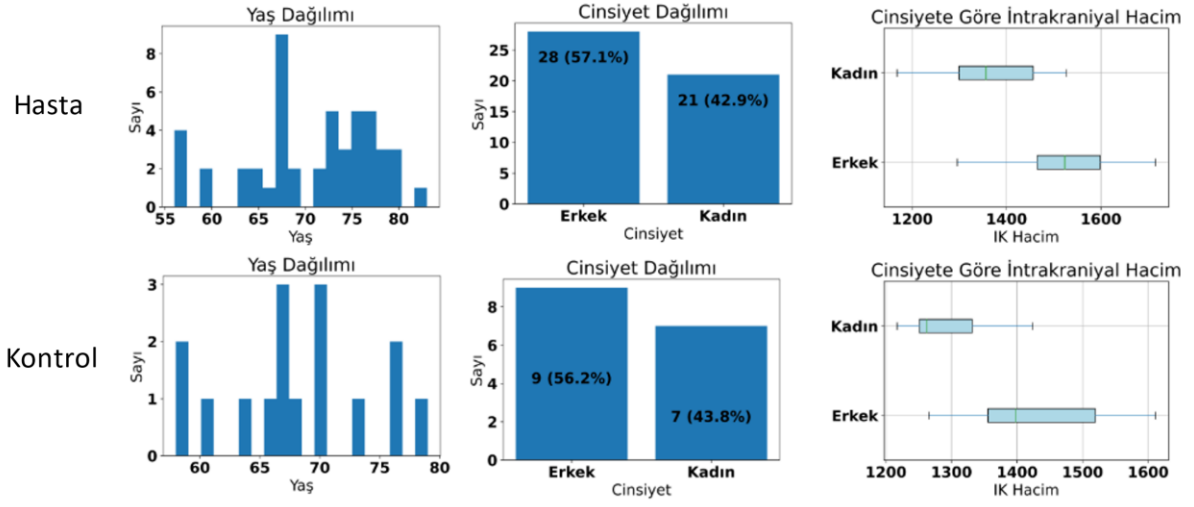
Çalışmamızın volumetri bölümünde değerlendirilmeye alınan hasta grubunda 49 hasta mevcuttu ($n=49$) bunlardan 28'i erkek ($n=28$) 21'i ise kadındı ($n=21$). Hastaların yaş aralığı 56-83 arasında değişirken, yaş ortalaması ise 70.6 olarak tespit edildi. Intrakraniyal hacim ise 1167.6 cm^3 ile 1715.9 metreküp arasında değişti. Intrakraniyal hacim ortalaması ise hasta grubunda 1470 olarak tespit edildi. Değerlendirme yapılırken, hasta grubunda erkek ve kadın arasında intrakraniyal hacimler arasında saptanan ortalama farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakıldığında, Pearson korelasyon katsayısının 0.6 olarak geldiğini, p değerinin ise <0.05 olduğu görüldü ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunda ise 16 katılımcı mevcuttu ve (n=16), bunların 9'u erkek (n=9) 7'si kadındı (n=7). Kontrol grubunun yaş aralığı 58-79 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 68,1 idi. Intrakraniyal hacim, kontrol grubunda 1216 cm³ ile 1611 cm³ arasında değişmekteydi, ortalaması da 1370 cm³ olarak geldi. Cinsiyet ve intrakraniyal hacim için, pearson korelasyon katsayısı, bu grupta da 0.6 olarak hesaplandı.

Erkek ve kadın grubu sonuçlarının normalize edilebilmesi adına, çalışmanın bundan sonraki kısmı bölgelerin tüm intrakraniyal hacime yüzde olarak oranı üzerinden devam edildi.

Tablo 4 Hasta ve kontrol grubunda Tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Hasta	Kontrol
N	49,0	16,0
Yaş Aralığı	(56, 83)	(58, 79)
Yaş ortalaması	70,7	68,1
Yaş Median	73,0	67,5
Yaş SD	6,8	6,1
Erkek sayı	28,0	9,0
Kadın sayı	21,0	7,0
IK Hacim dağılımı	(1167.6, 1715.9)	(1216.9, 1611.3)
IK Hacim ortalama	1456,4	1370,1
IK Hacim median	1470,4	1356,4
IK Hacim SD	132,9	117,5
Cinsiyet-IK Hacim Korelasyonu	0,6	0,6
P-değeri	0,0	0,0



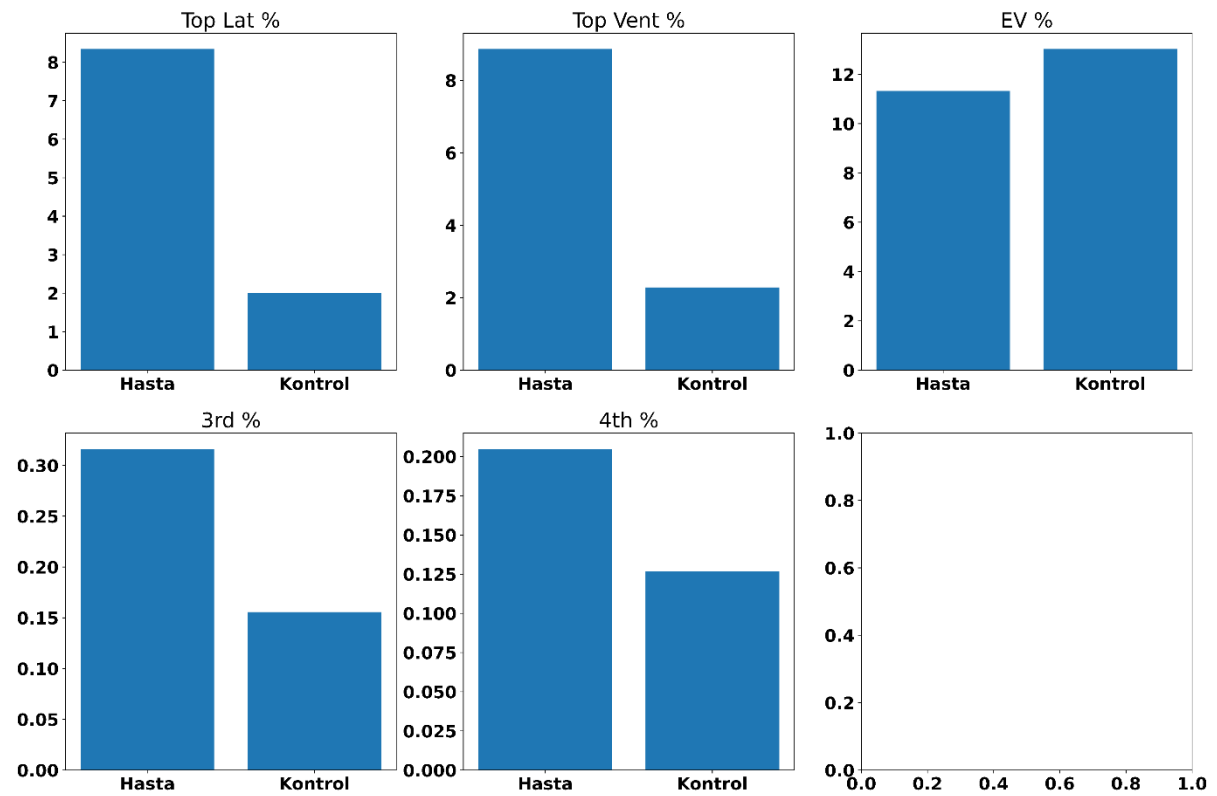
Şekil 28 Hasta ve Kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve cinsiyete göre İ.K hacim değerlendirilmesi grafikleri, Soldan sağa doğru, Yaş Dağılımı, Cinsiyet Dağılımı ve Cinsiyete Göre İntrakraniyal Hacim grafikleri.

4.1.2 İntrakraniyal Sıvı Kompartmanlarının dağılımı

Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 5 Sıvı kompartmanları - Tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Hasta								Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
Top Lat %	49.00	8.34	2.78	1.85	6.62	8.05	9.80	14.65	16.00	2.00	0.97	0.95	1.35	1.77	2.18	4.56
Top Vent %	49.00	8.86	2.80	2.19	7.09	8.86	10.34	15.18	16.00	2.28	1.03	1.16	1.58	2.10	2.41	5.11
EV %	49.00	11.33	3.45	4.24	9.85	11.10	13.49	17.66	16.00	13.02	4.30	5.69	10.05	12.68	16.22	20.21
3rd %	49.00	0.32	0.07	0.19	0.27	0.31	0.35	0.46	16.00	0.16	0.06	0.05	0.11	0.16	0.19	0.29
4th %	49.00	0.20	0.10	0.08	0.16	0.18	0.24	0.68	16.00	0.13	0.05	0.06	0.10	0.12	0.15	0.26



Şekil 29 Sıvı kompartmanları, Bar grafiği

İntrakraniyal sıvı kompartmanlarının hacimleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda toplam lateral ventrikül hacmi, toplam intrakraniyal hacmin ortalama %2'sini kaplamaktayken, hasta grubunda toplam lateral ventrikül hacmi, toplam kafa içi hacminin %8.34'ünü kaplar hale gelmiştir, lateral ventriküller hasta grubun toplam ventriküler hacmindeki %8.86 düzeylerine yükselmenin çoğunu tek başına açıklamaktadır. Ayrıca, ekstrasventriküler sıvı hasta grubunda % 11.33, kontrol grubunda ise %13.02 olarak tespit edilmiştir.

İstatistiksel Testler

Test edilen tüm ventriküler sistem ve alt bölmelerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 6 Etki büyüklüğü, normal dağılım ve varyansların eşitliği için D, Shapiro Wilk ve Levene değerleri

Değişken	D	Hasta Shapiro-Wilk	Kontrol Shapiro-Wilk	Levene
Top Lat %	2,57	0,77	0,01	0,00
Top Vent %	2,64	0,86	0,01	0,00
EV %	-0,46	0,26	0,82	0,33
3rd %	2,46	0,42	0,74	0,63
4th %	0,85	0,00	0,16	0,28

Kompartmanlar arasında meydana gelen değişimler ortaya konduğunda ise, lateral ventrikül hacminin hasta grubunda %317.37 büyüdüğü, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde bu artışın sırasıyla %102.54 ve %61.54 olarak kaldığı görülmüştür. Toplam ventriküler hacim değişimi %288.52 düzeyinde olmuştur, bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu Mann-Whitney-U testi ile gösterilmiştir ($p < 0.05$). Ekstraventriküler hacim ise, hasta grubunda kontrol grubuna oranla %13.03 lük bir azalma göstermiştir, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.17$).

Tablo 7 Sıvı hacim kompartmanlarında meydana gelen değişimler, U değeri, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
Top Lat %	317,37	775,00	0,00	5,83	0,00
Top Vent %	288,52	776,00	0,00	5,85	0,00
EV %	-13,03	301,00	0,17	-1,39	0,17
3rd %	102,99	761,00	0,00	5,62	0,00
4th %	61,54	624,00	0,00	3,53	0,00

4.1.3 Parenkimal Hacimler

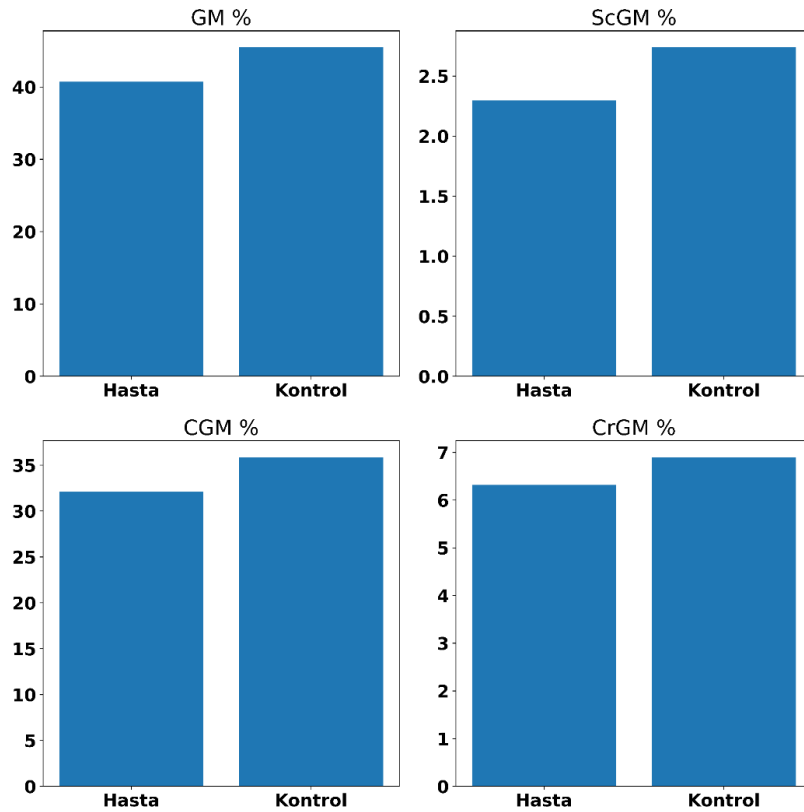
Tanımlayıcı İstatistikler

Gri Madde

Gri madde hacimlerinin tanımlayıcı istatistiklerine bakıldığında, hasta ile kontrol grubu arasında Gri madde hacimleri arasında azalma dikkati çekiyor. Kontrol grubunda ve hasta grubunda sırasıyla, gri madde %45.50'den %40.72'ye, Kortikal gri madde %35.86'dan %32.1'e, Subkortikal gri madde %2.74'den %2.30'a serebellar gri madde ise %6.90'dan %6.32'ye gerilemiş olduğu görülmektedir.

Tablo 8 Parenkimal Hacimler- Gri Madde - Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Hasta								Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
GM %	49.00	40.72	3.69	34.04	38.24	40.88	42.83	53.88	16.00	45.50	2.53	38.80	44.74	46.07	46.65	49.15
ScGM %	49.00	2.30	0.35	1.53	2.10	2.31	2.51	3.37	16.00	2.74	0.31	1.77	2.66	2.81	2.92	3.05
CGM %	49.00	32.10	2.95	26.97	30.38	32.13	33.53	43.01	16.00	35.86	1.84	31.89	34.84	36.13	36.70	38.78
CrGM %	49.00	6.32	0.75	5.01	5.78	6.31	6.85	8.49	16.00	6.90	0.72	5.13	6.47	6.96	7.46	8.19



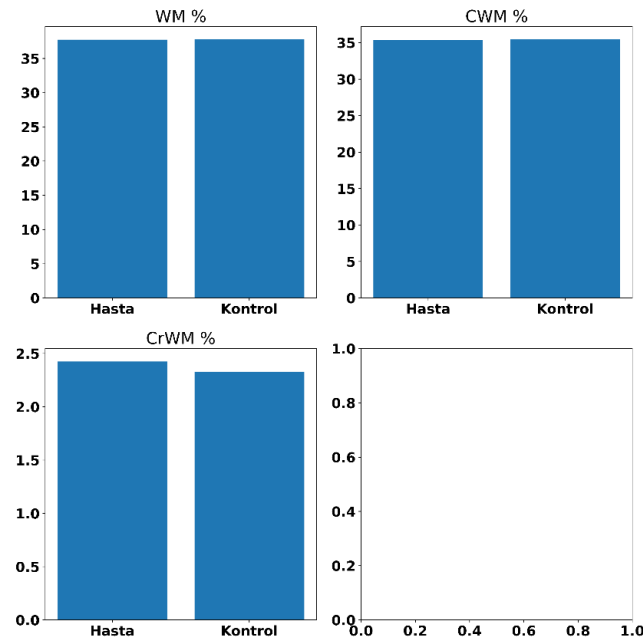
Şekil 30 Gri Madde hacim oranlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, bar grafiği

Beyaz Madde

Beyaz madde hacimlerine bakıldığında (Tablo ...) ise, gri madde hacimlerinde görülen farkın beyaz maddede oldukça azaldığını, hatta ortalama serebellar beyaz madde hacimlerinin hasta grubunda arttığı görüyoruz. Kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla ortalama değerler toplam beyaz madde hacmi için %37.77, ve %37.75, kortikal beyaz madde için %35.44 ve %35.33 ve serebellar beyaz madde için %2.33 ve %2.42 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9 Parenkimal Hacimler- Beyaz Madde - Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Hasta								Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
WM %	49.00	37.75	3.48	30.18	35.18	37.42	40.37	46.47	16.00	37.77	4.43	31.71	34.74	37.00	40.40	48.17
CWM %	49.00	35.33	3.12	29.99	33.11	35.05	37.61	43.16	16.00	35.44	4.08	29.82	32.73	34.80	37.55	44.73
CrWM %	49.00	2.42	0.60	0.19	2.06	2.37	2.86	3.41	16.00	2.33	0.44	1.89	2.02	2.08	2.62	3.44



Şekil 31 Beyaz Madde Hacim yüzdelerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, bar grafiği

İstatistiksel Testler

Tablo 10 Gri Madde hacim yüzdesi değişim, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
GM %	-10,51	86,00	0,00	-4,66	0,00
ScGM %	-16,15	106,00	0,00	-4,36	0,00
CGM %	-10,49	88,00	0,00	-4,63	0,00
CrGM %	-8,37	200,00	0,00	-2,92	0,00

Buna göre değerlendirmeye aldığımız gri madde hacimlerinin tümü, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir (p<0.05) En büyük

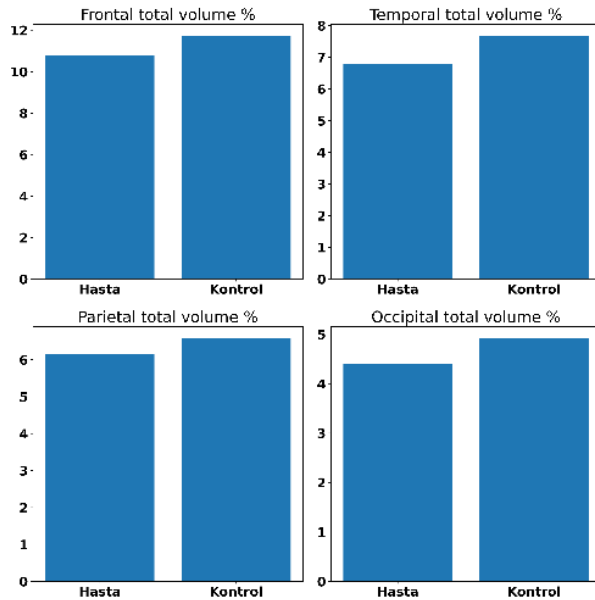
orsansal değişim %16,15 ile Subkortikal Gri Madde (ScGM) hacminde gözlenirken, onu takiben serebral ve serebellar gri maddelerin de sırasıyla %10,49 ve %8.37 azalma gösterdiği gözlenmiştir. Serebral beyaz madde hacim yüzdelerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 9 Beyaz madde hacim yüzdesi değişim, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
WM %	-0,03	407,00	0,83	0,23	0,82
CWM %	-0,30	401,00	0,90	0,14	0,89
CrWM %	4,12	475,00	0,21	1,26	0,21

Bu oranlar, NBH’da beyaz maddenin, en azından hacimsel olarak çok büyük değişim göstermediğini, ancak gri maddenin daha fazla azaldığını düşündürmektedir. Bu da patofizyolojisinde beyaz madde hasarının sıklıkla suçlandığı NBH hastalığında, gri madde etkileniminin göz ardı edilmiş olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Ancak burada tartışılan sonuçlarda sağlıklı ve patolojik beyaz madde ayrımı yapılmadığı da dikkatten kaçmamalıdır.

4.1.4 Kortikal Gri Madde Lobar Hacimleri Tanımlayıcı İstatistikler



Frontal, temporal, parietal ve oksipital lobların toplam gri madde hacimlerine baktığımızda, kontrol ve hasta- grubunda sırayla, frontal lob ortalama %11.71’den %10.78’e, temporal lob %7.66’dan %6.80’e, parietal lob %6.57’den %6.15’e ve oksipital lob %4.91’den %4.40’a gerilemiştir.

Şekil 32 Kortikal gri madde lobar hacim yüzdelерinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı, Bar Grafiği

Tablo 10 Hacim yüzdelерinin kortikal lobar dağılımı, tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Hasta										Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max		
Frontal %	49.00	10.78	1.01	8.76	9.79	10.95	11.37	13.13	16.00	11.71	0.65	10.17	11.47	11.69	12.00	12.93		
Temporal %	49.00	6.80	0.80	5.21	6.30	6.83	7.15	10.41	16.00	7.66	0.58	5.85	7.57	7.72	8.04	8.36		
Parietal %	49.00	6.15	0.63	4.69	5.80	6.10	6.44	8.54	16.00	6.57	0.42	5.75	6.38	6.51	6.84	7.24		
Occipital %	49.00	4.40	0.56	2.90	4.07	4.48	4.77	5.83	16.00	4.91	0.53	3.73	4.66	4.92	5.26	5.95		

İstatistiksel Testler

Tablo 13 Kortikal Gri Madde Lobar hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
Frontal	-7,91	151,00	0,00	-3,67	0,00
Temporal	-11,24	95,00	0,00	-4,52	0,00
Parietal	-6,37	203,00	0,00	-2,88	0,00
Occipital	-10,31	193,00	0,00	-3,03	0,00

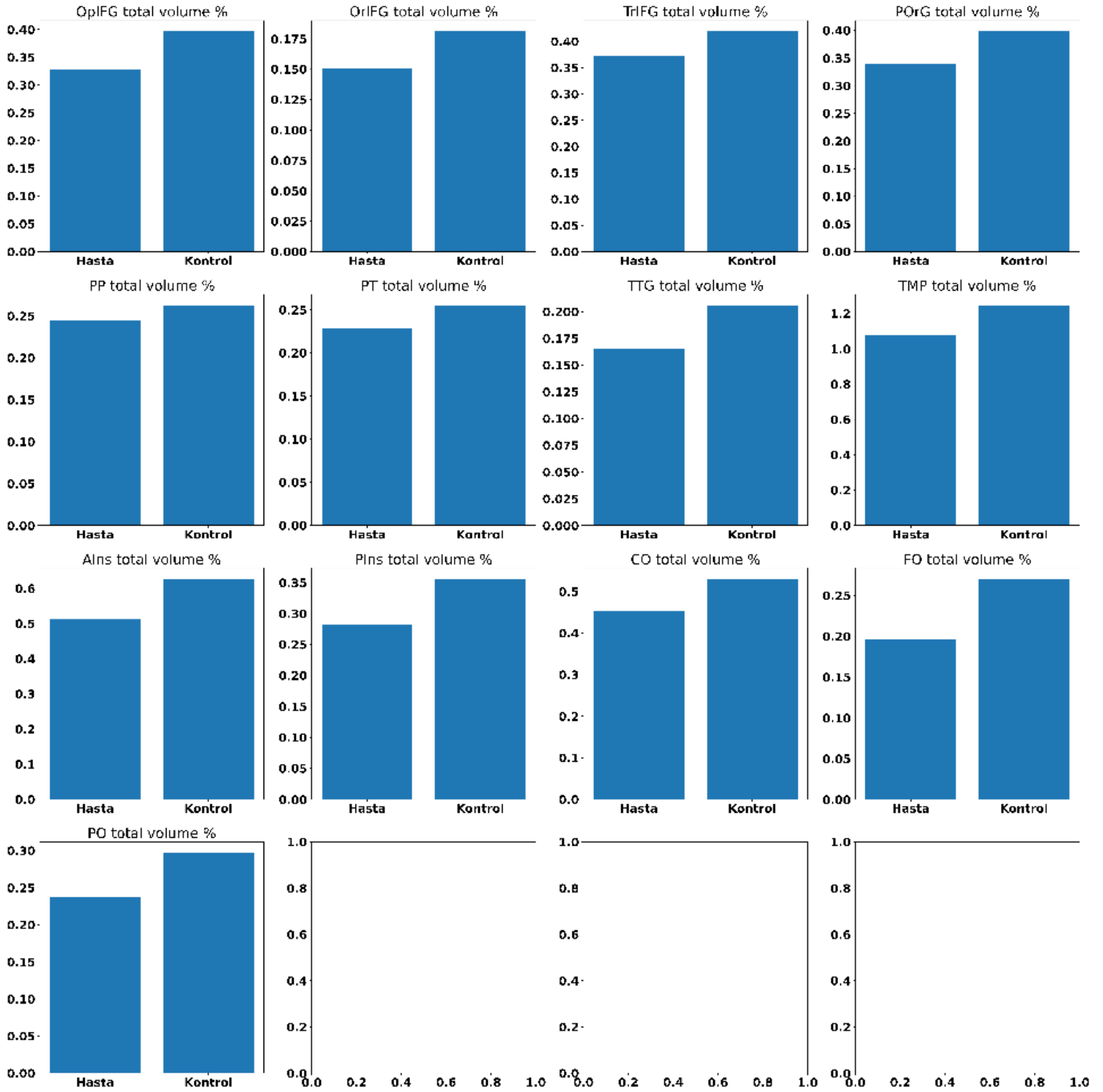
Tüm gri madde lobar hacim oranlarındaki değişim hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p < 0.05$). En büyük değişimin

%11.24 ile temporal bölgede, onu takiben %10.31 ile oksipital ve %7.91 ile frontal loblarda ve %6.37 ile parietal bölgede gerçekleştiği gözlenmiştir.(Tablo 13).

4.1.5 Perisylvian bölgelerin incelenmesi

Tanımlayıcı istatistikler

Çalışmamızda perisylvian korteks grubunda incelenen, Frontal, Parietal, Central operculumlar (FO, PO, CO) , anterior ve posterior insula (AIns ve PIns), transvers temporal girus (TTG), planum temporale ve planum polare (PT ve PP) ve Posterior orbital girus (POrG) ve inferior frontal girusun orbital, trianguler ve opercular kısımları (OrIFG, TrIFG, OpIFG) giruslarının tanımlayıcı istatistikleri tablo 12’de özetlenmiştir, ayrıca şekil 34’te hacim yüzdelerinin bar grafikleri görülebilmektedir.



Şekil 33 Perisylvian yapıların hacim oranlarının karşılaştırılması, bar grafiği

Değişken	Hasta					Kontrol										
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
OpIFG %	49.00	0.33	0.08	0.20	0.27	0.31	0.39	0.47	16.00	0.40	0.08	0.30	0.34	0.36	0.45	0.55
OrIFG %	49.00	0.15	0.03	0.08	0.14	0.15	0.17	0.23	16.00	0.18	0.05	0.08	0.15	0.17	0.21	0.28
TrIFG %	49.00	0.37	0.06	0.28	0.32	0.37	0.42	0.50	16.00	0.42	0.05	0.33	0.39	0.42	0.43	0.54
PORG %	49.00	0.34	0.05	0.25	0.31	0.34	0.35	0.49	16.00	0.40	0.04	0.31	0.38	0.40	0.44	0.47
PP %	49.00	0.24	0.03	0.20	0.22	0.24	0.26	0.30	16.00	0.26	0.03	0.22	0.25	0.26	0.29	0.32
PT %	49.00	0.23	0.05	0.13	0.20	0.23	0.25	0.33	16.00	0.26	0.05	0.15	0.22	0.26	0.29	0.34
TTG %	49.00	0.17	0.04	0.10	0.14	0.15	0.18	0.31	16.00	0.21	0.04	0.13	0.18	0.20	0.24	0.26
TMP %	49.00	1.08	0.20	0.73	0.92	1.08	1.18	1.80	16.00	1.25	0.13	1.03	1.18	1.24	1.29	1.50
Alns %	49.00	0.51	0.09	0.31	0.46	0.51	0.58	0.70	16.00	0.63	0.08	0.51	0.56	0.61	0.70	0.76
Plns %	49.00	0.28	0.07	0.15	0.24	0.26	0.32	0.50	16.00	0.36	0.04	0.29	0.32	0.35	0.38	0.43
CO %	49.00	0.45	0.08	0.28	0.40	0.45	0.51	0.73	16.00	0.53	0.07	0.45	0.48	0.51	0.57	0.66
FO %	49.00	0.20	0.04	0.11	0.16	0.19	0.22	0.32	16.00	0.27	0.03	0.22	0.25	0.27	0.29	0.32
PO %	49.00	0.24	0.07	0.12	0.19	0.23	0.27	0.50	16.00	0.30	0.05	0.18	0.28	0.30	0.32	0.37

Tablo 11 Etki büyüklüğü, normal dağılım ve varyansların eşitliği için D, Shapiro Wilk ve Levene değerleri

Değişken	D	Hasta Shapiro-Wilk	Kontrol Shapiro-Wilk	Levene
OpIFG %	-0,88	0,10	0,05	0,92
OrIFG %	-0,83	0,45	0,89	0,03
TrIFG %	-0,78	0,10	0,53	0,27
POrG %	-1,28	0,10	0,72	0,92
PP %	-0,67	0,36	0,45	0,98
PT %	-0,55	0,30	0,84	0,69
TTG %	-0,94	0,00	0,23	0,85
TMP %	-0,90	0,01	0,92	0,11
AIns %	-1,31	0,63	0,15	0,76
Plns %	-1,18	0,01	0,37	0,15
CO %	-0,98	0,14	0,14	0,62
FO %	-1,74	0,17	0,23	0,32
PO %	-0,92	0,00	0,21	0,23

İstatistiksel Testler

Perisylvian bölgede özellikle %27.22 ile frontal ve %19.95 ile parietal operculumların hacmindeki azalma ve anterior ve posterior insuladaki sırasıyla %18,33 ve %20.56'lık değişimler dikkati çekmektedir, bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Ayrıca inferior frontal girusun orbital, trianguler ve opercular

segmentlerine bakıldığında

(OrIFG, TrIFG, OpIFG), kortikal hacim kaybının sırasıyla %16.73, %10.98 ve %17.16 seviyesinde olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Transvers temporal girustaki %19,68'lik azalma da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Valleculaya yakın iki yapı olan posterior orbital girus (POrG) ve Temporal Pol'de (TMP) de ise değişim sırasıyla %14.66 %13.38 olarak hesaplanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 12 Perisylvian bölge hacimlerinde değişim, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
OpIFG %	-17,16	225,00	0,01	-2,54	0,01
OrIFG %	-16,73	251,00	0,03	-2,15	0,03
TrIFG %	-10,98	221,00	0,01	-2,60	0,01
POrG %	-14,66	139,00	0,00	-3,85	0,00
PP %	-7,05	256,00	0,04	-2,07	0,04
PT %	-10,37	262,00	0,05	-1,98	0,05
TTG %	-19,68	175,00	0,00	-3,30	0,00
TMP %	-13,38	164,00	0,00	-3,47	0,00
Alns %	-18,33	133,00	0,00	-3,94	0,00
Plns %	-20,56	124,00	0,00	-4,08	0,00
CO %	-14,23	179,00	0,00	-3,24	0,00
FO %	-27,22	73,00	0,00	-4,86	0,00
PO %	-19,95	174,00	0,00	-3,32	0,00

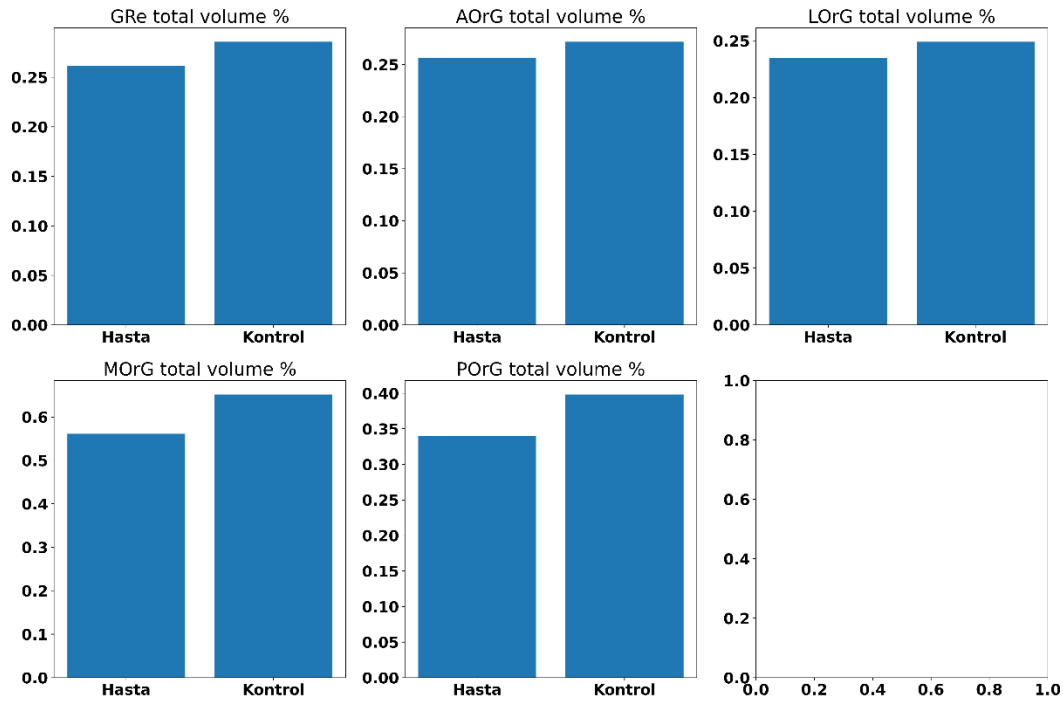
İncelemiş olduğumuz perisylvian korteks bölgelerinin içinden, hacmi en az etkilenenlerin Planum Polare (PP) ve Planum Temporale (PT) ve Inferior frontal girusun triangüler kısmı (TrIFG) olduğu gözlenmiştir.

4.1.6 Anterior Fossa Tabanı

Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 13 Anterior Fossa Tabanına Komşu Yapılar Hacim Yüzdelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Değişken	Hasta								Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
GRe %	49,00	0,26	0,04	0,18	0,24	0,25	0,29	0,37	16,00	0,29	0,03	0,23	0,27	0,29	0,30	0,34
AOrG %	49,00	0,26	0,05	0,18	0,22	0,26	0,30	0,38	16,00	0,27	0,05	0,19	0,23	0,27	0,32	0,36
LOrG %	49,00	0,23	0,05	0,16	0,19	0,23	0,27	0,37	16,00	0,25	0,04	0,20	0,22	0,24	0,28	0,31
MOrG %	49,00	0,56	0,09	0,39	0,50	0,57	0,61	0,73	16,00	0,65	0,09	0,48	0,57	0,66	0,71	0,80
POrG %	49,00	0,34	0,05	0,25	0,31	0,34	0,35	0,49	16,00	0,40	0,04	0,31	0,38	0,40	0,44	0,47



Şekil 34 Anterior fossa tabanı komşuluğundaki bölgelerde hacim yüzdelerinin karşılaştırılması, bar grafiği

İstatistiksel testler

Anterior fossa tabanına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olan ve ortalama kortikal azalmadan yüksek olan medial ve posterior orbital girus dikkati çekmektedir. Azalmanın medial orbital girusta %13.88 seviyesinde iken ($p < 0.05$) posterior orbital girusta %14.66 seviyesinde olduğu gözlenmiştir. ($p < 0.05$). Bunun yanında girus rectus'un hacim oranının %8.49'luk küçülme ile, anterior ve lateral orbital giruslardan daha fazla küçüldüğü görülmüştür. Anterior ve lateral orbital giruslardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 14 Anterior Fossa Tabanına komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri

Değişken	D	Hasta Shapiro-Wilk	Kontrol Shapiro-Wilk	Levene
GRe %	-0,58	0,21	1,00	0,09
AOrG %	-0,32	0,25	0,50	0,88
LOrG %	-0,30	0,05	0,33	0,10
MOrG %	-1,03	0,50	0,81	0,81
POrG %	-1,28	0,10	0,72	0,92

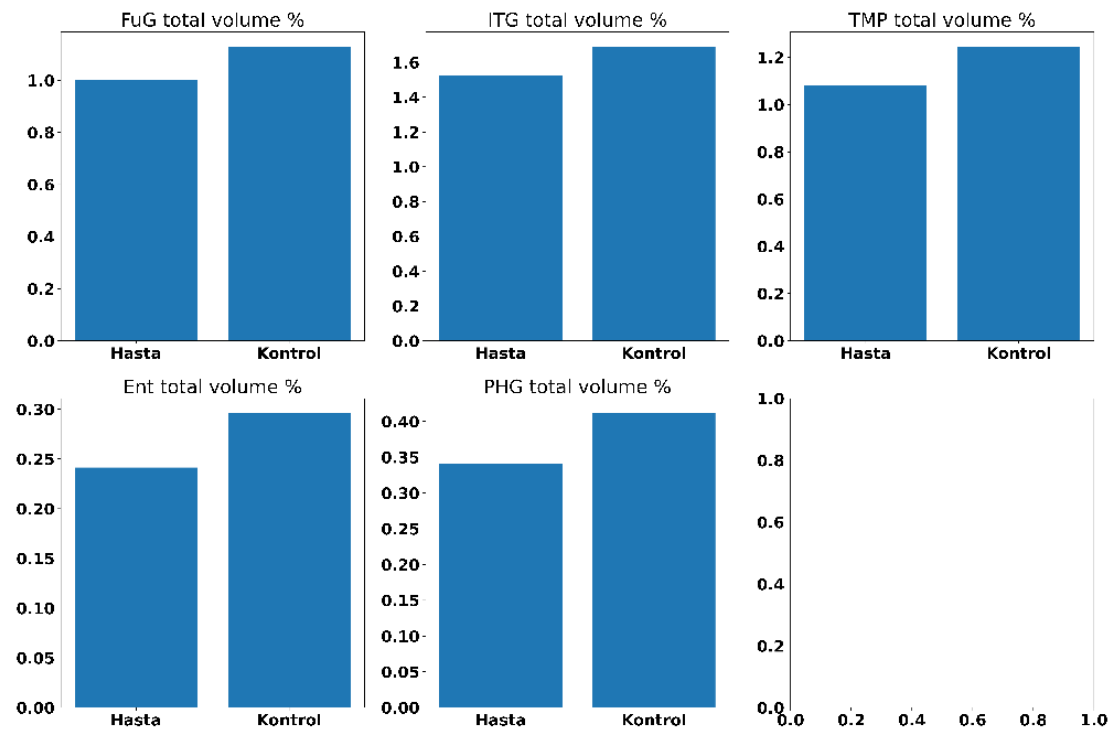
Tablo 15 Anterior fossa tabanına komşu yapılarda hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
GRe %	-8,49	233,00	0,02	-2,42	0,02
AOrG %	-5,62	316,00	0,25	-1,16	0,25
LOrG %	-5,76	307,00	0,20	-1,29	0,20
MOrG %	-13,88	186,00	0,00	-3,14	0,00
POrG %	-14,66	139,00	0,00	-3,85	0,00

4.1.7 Temporal Fossa Tabanı

Tanımlayıcı İstatistikler

Temporal fossa tabanıyla ilişkili bölgelerin tanımlayıcı istatistikleri şekil 35 ve tablo 18 de özetlenmiştir.



Şekil 35 Temporal fossa tabanına komşu yapıların hacim yüzdesinin karşılaştırılması, bar grafiği

Tablo 16 Temporal Fossa Tabanına Komşu Yapılar Hacim Yüzdelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Variable	Patient							Control								
	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
FuG %	49.00	1.00	0.18	0.66	0.89	0.98	1.11	1.76	16.00	1.13	0.14	0.77	1.08	1.15	1.18	1.45
ITG %	49.00	1.52	0.23	1.15	1.43	1.51	1.65	2.50	16.00	1.69	0.20	1.29	1.55	1.66	1.85	1.99
TMP %	49.00	1.08	0.20	0.73	0.92	1.08	1.18	1.80	16.00	1.25	0.13	1.03	1.18	1.24	1.29	1.50
Ent %	49.00	0.24	0.04	0.15	0.22	0.24	0.27	0.31	16.00	0.30	0.03	0.24	0.27	0.30	0.32	0.35
PHG %	49.00	0.34	0.08	0.16	0.28	0.35	0.40	0.52	16.00	0.41	0.06	0.28	0.38	0.42	0.44	0.53

İstatistiksel Testler

Temporal fossa tabanına komşu yapılardan, en büyük değişim enthorinal ve parahippocampal giruslarda (sırasıyla %18.47 ve %17.19) takiben de temporal polde %13.38 ile gerçekleştiği görülmüştür(p<0.05)

Tablo 17 Anterior Fossa Tabanına komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri

Değişken	D	Hasta Shapiro-Wilk	Kontrol Shapiro-Wilk	Levene
FuG %	-0,73	0,00	0,02	0,20
ITG %	-0,75	0,00	0,56	1,00
TMP %	-0,90	0,01	0,92	0,11
Ent %	-1,52	0,47	0,46	0,98
PHG %	-0,91	0,13	0,93	0,12

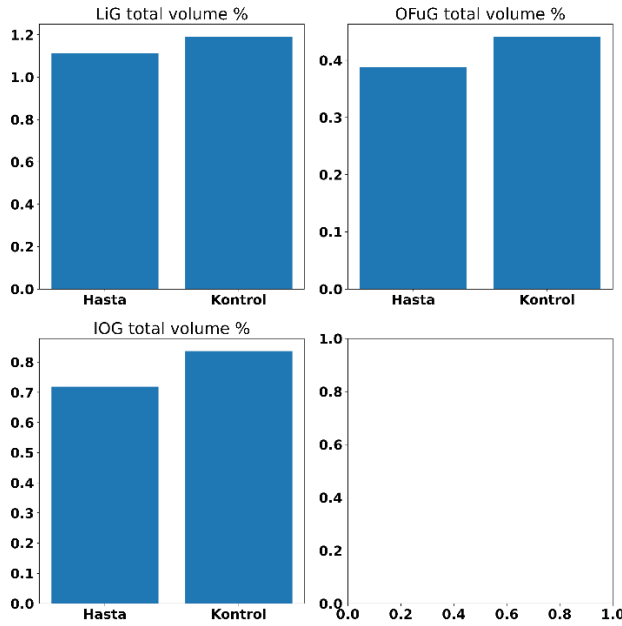
Tablo 18 Orta fossa tabanına komşu yapılarda hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
FuG %	-11,26	188,00	0,00	-3,11	0,00
ITG %	-10,02	203,00	0,00	-2,88	0,00
TMP %	-13,38	164,00	0,00	-3,47	0,00
Ent %	-18,47	111,00	0,00	-4,28	0,00
PHG %	-17,19	190,00	0,00	-3,08	0,00

4.1.8 Tentoryum üst yüzüne komşu Kortikal Bölgeler

Tanımlayıcı İstatistikler

Tentoryum üst yüzüne komşu kortikal bölgelerin tanımlayıcı istatistikleri şekil a ve tablo b de özetlenmiştir.



Şekil 36 Tentoryumun superior yüzüyle komşu kortikal bölgelerde hacim yüzdelерinin karşılaştırılması, bar grafiği

Tablo 19 Tentoryumun süperior yüzüyle Komşu Yapılar Hacim Yüzdelерinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Değişken	Hasta								Kontrol							
	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max	n	ort	std	min	25%	50%	75%	max
LiG %	49.00	1.11	0.17	0.60	0.99	1.15	1.23	1.43	16.00	1.19	0.16	0.89	1.10	1.21	1.33	1.37
OFuG %	49.00	0.39	0.07	0.22	0.35	0.39	0.43	0.51	16.00	0.44	0.07	0.26	0.41	0.43	0.46	0.62
IOG %	49.00	0.72	0.12	0.46	0.64	0.72	0.79	1.07	16.00	0.84	0.13	0.64	0.74	0.82	0.88	1.14

İstatistiksel Testler

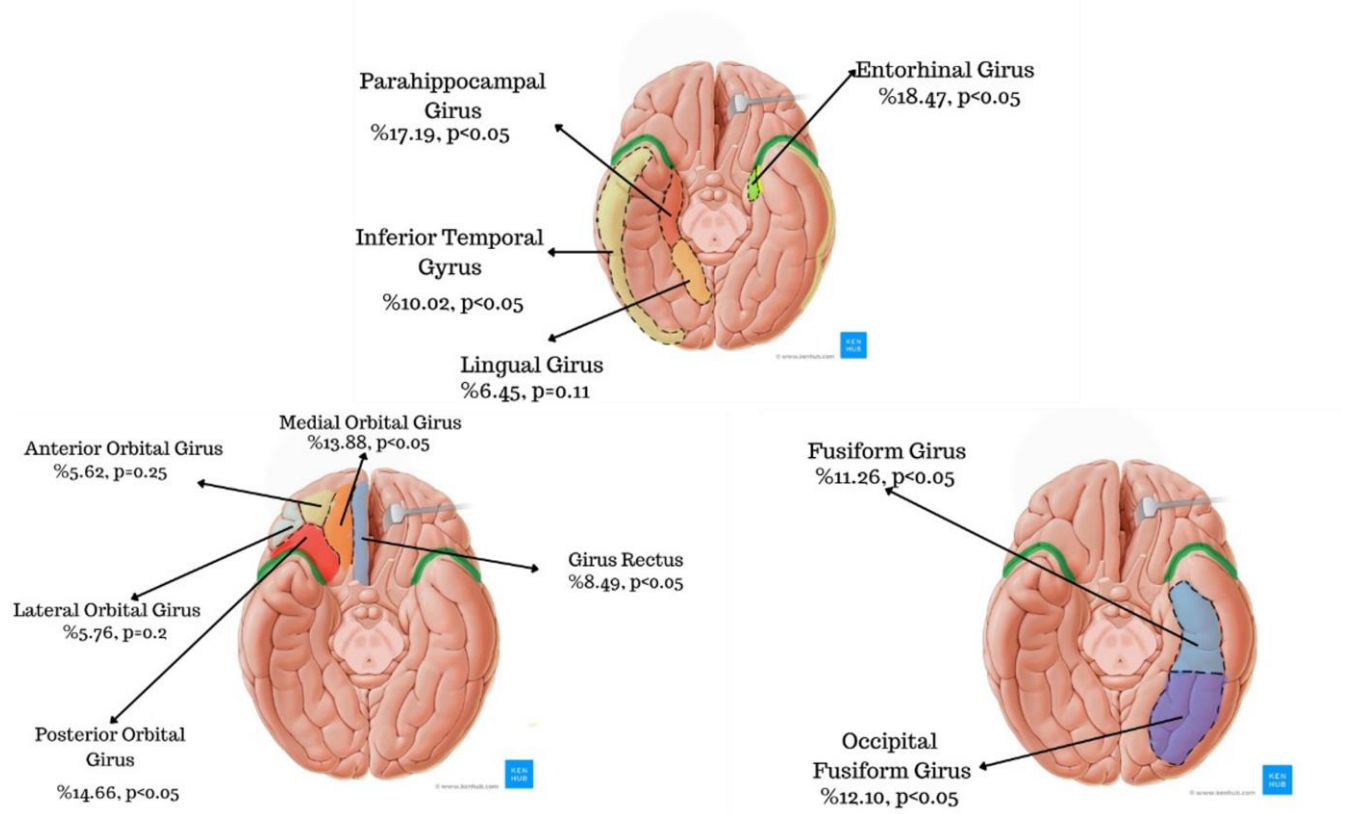
Tentoryumun üst yüzüne komşu olan kortikal bölgelerden, Lingual girus (LiG), Oksipital Fusiform girus (OFuG) ve Inferior oksipital girus (IOG) çalışmamıza dahil edilmiştir. En büyük değişiklik inferior oksipital girusta, %14.11 ile gözlenirken ($p < 0.05$), onu Oksipital fusiform girus %12.10 ile takip etmiştir ($p < 0.05$). Lingual girus hacmindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 20 Tentoryumun süperior yüzüyle komşu yapılar, D, Shapiro Wilk ve Levene Değerleri

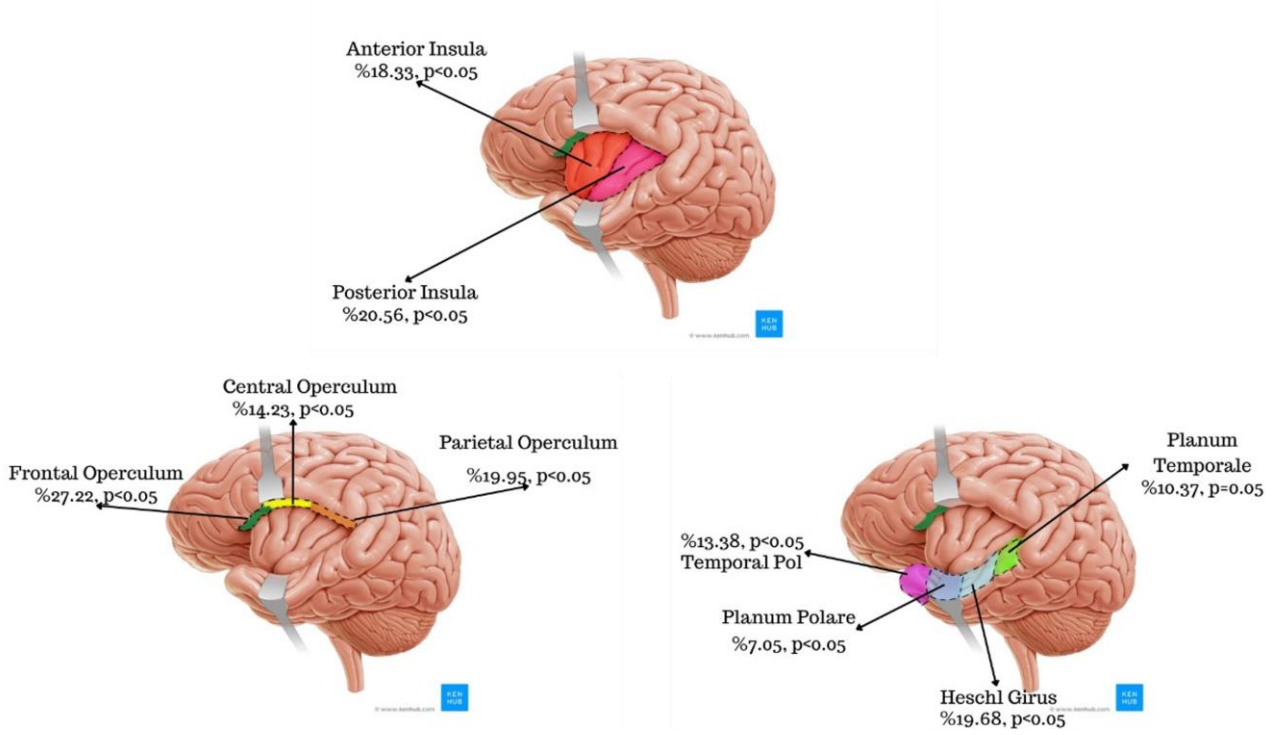
Değişken	D	Hasta Shapiro-Wilk	Kontrol Shapiro-Wilk	Levene
LiG %	-0,46	0,29	0,11	0,64
OFuG %	-0,78	0,61	0,11	0,78
IOG %	-0,94	0,76	0,39	0,96

Tablo 21 Tentoryumun süperior yüzüyle komşu yapılar, hacim yüzdesi değişimi, U, p ve Z değerleri

Değişken	Değişim%	U	p	Z	p_z
LiG %	-6,45	285,00	0,11	-1,63	0,10
OFuG %	-12,10	211,00	0,01	-2,76	0,01
IOG %	-14,11	196,00	0,00	-2,98	0,00



Şekil 37 Beynin inferior yüzündeki yapılarda sonuçların anatomik diyagramlarla gösterimi



Şekil 38 Perisyviyan kortekste hacim yüzdelerinin değişimi, anatomik diyagramlarda temsili

5. Tartışma

5.1 Perisylvian Bölgelerde Kortikal Hacim yüzdesi değişiklikleri

Literatürde, NBH hastalarında perisylvian bölgelerin incelendiği bir çok çalışma mevcuttur. Kang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, PET kullanılarak serebral perfüzyon değerlendirilmiş, CBF'nin özellikle perisylvian bölgede ve medial inferior frontal kortekste azaldığı raporlanmıştır⁶⁴, inferior frontal korteksin medialinin en çok etkilendiği tespiti bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır, buna göre, frontal operculum %27.22 hacim kaybına maruz kalmıştır ($p<0.05$). Yine Ishii et al tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, voksel temelli morfometri yöntemleri kullanılarak gri madde dansitesinin incelenmiş ve insular lob gri madde dansitesinin iNBH hastalarında belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir, benzer şekilde bizim çalışmamızda da insular lobda anlamlı hacim azalması kaydedilmiştir(%20,6, $p<0.05$). Bir başka çalışmada ise Eide ve ark tarafından, BOS emilimini takip eden bir tracer verildikten sonra, bu tracer maddenin entorhinal korteksten glimfatik sisteme geçişin azaldığı gösterilmiştir⁴⁶, bizim çalışmamızda entorhinal korteks hacminin iNBH hastalarında %18.47 ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı kaydedilmiştir ($p<0.05$). Bu bulgu, Alzheimer hastalığında ortaya çıkan koku kaybı da göz önüne alındığında, iNBH hastalarında koku kaybı olabileceği sorusunu akla getirmiştir.

Kuchinski ve ark. Tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, iNBH hastalarında sulcal morfometri yapılarak, sulcusların arasındaki açıklığın nasıl değiştiğine bakılmış, lateral sulcusun, superior temporal ve kalkarin sulcusun match edilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genişliğinin anlamlı olarak arttığı raporlanmıştır, hatta sulcal genişlemenin tanı gereci olarak kullanılabileceği olasılığına da değinilmiştir⁷¹. Yine kang ve ark tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, iNBH hastaları ile normal kontroller arasında kortikal kalınlık farkına bakılmış ve iNBH hastalarında, temporal lobun lateral yüzü (sağ süp temporal, sağ Heschl girusu, bilateral orta temporal ve inferior temporal giruslar) ve frontal lobun orbital yüzünde (bilateral girus rectus ve medial orbital giruslar) ve bilateral temporal poller ile parahippocampal giruslarda anlamlı azalma tespit edilmiştir^{61,62}. Bizim çalışmamızda Heschl girusunda, medial orbital giruslarda ve parahippocampal girusta tespit etmiş olduğumuz kortikal hacim kayıplarının bu çalışmayla uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

iNBH hastalarında perisylvian bölgelerin yanında, özellikle sıvı hacimlerinin araştırıldığı çalışmalarda, sylvian cistern üzerine olan etkinin de incelendiğini görüyoruz. Kitagaki ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada iNBH hastalarında ventriküllerde ve sylvian cisternde AD hastalarında göre belirgin bir artış olduğu, bazal sistern hacimlerinin benzer olduğu ve superior konveksitede ve medial subaraknoid bölgeleri içeren suprasylvian subaraknoid bölgelerde ise sıvı hacminin azaldığı kaydedilmiştir⁷⁴. Ayrıca, iNBH hastalarında konveksitede ve medial yüzeyde fokal olarak genişlemiş sulcusların da görüldüğünü raporlamıştır⁷⁴. Yine Ishii ve ark tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada da gerçekleştirilen voksel temelli analiz sonucunda sylvian sisternlerin normal kontrol grubuna göre oldukça genişlediği kaydedilmiştir^{72,75}. Bizim çalışmamızda sylvian sistern hacmine bakılmamış olsa da, Ekstraventriküler ve Ventrikül içi hacimler değerlendirilmiş, Lateral ventrikül hacimlerinin %300 e yakın arttığı, ($p<0.05$) ve enstraventriküler hacmin %13 kadar azaldığı görülmüştür (EV hacimdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır).

TABLE 4: Results of measurement of CSF volume

	NPH	AD	VD	Among Groups	NPH vs AD	NPH vs VD	AD vs VD
Intracranial volume (mL)	1537 ± 105	1497 ± 161	1534 ± 145	NS	NA	NA	NA
Sylvian CSF (mL)	59.4 ± 11.4	44.9 ± 11.8	52.7 ± 10.7	.019	.015	NS	NS
Suprasylvian CSF (mL)	51.7 ± 27.9	133.0 ± 38.2	108.6 ± 40.9	<.001	<.001	.003	NS
Ventricular CSF (mL)	142.9 ± 34.4	57.7 ± 26.1	65.3 ± 20.9	<.001	<.001	<.001	NS
Basal CSF (mL)	40.0 ± 6.2	38.6 ± 6.6	43.2 ± 8.0	NS	NA	NA	NA
Percentage of sylvian CSF	3.9 ± 0.9	3.0 ± 0.7	3.4 ± 0.6	.026	.02	NS	NS
Percentage of suprasylvian CSF	3.4 ± 1.8	8.9 ± 2.5	7.0 ± 2.2	<.001	<.001	.002	NS
Percentage of ventricular CSF	9.3 ± 2.1	3.8 ± 1.5	4.3 ± 1.4	<.001	<.001	<.001	NS
Percentage of basal CSF	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.6	NS	NA	NA	NA

Tablo 22 Ishii ve ark, BOS hacim ölçümlerinin özeti, çalışmamızda bulunan oranlarla benzer özellikler taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda, perisylvian bölgedeki hacim azalmasının literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Özellikle %27.22 ile frontal ve %19.95 ile parietal operculumların hacmindeki azalma ve anterior ve posterior insuladaki sırasıyla %18,33 ve %20.56'lık değişimler dikkati çekmektedir, bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Ayrıca inferior frontal girusun orbital, trianguler ve opercular segmentlerine bakıldığında (OrIFG, TrIFG, OpIFG), kortikal hacim kaybının sırasıyla %16.73, %10.98 ve %17.16 seviyesinde olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Transvers temporal girustaki %19,68'lik azalma da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Valleculaya yakın iki yapı olan posterior orbital girus (POrG) ve Temporal Pol'de (TMP) de ise değişim sırasıyla %14.66 %13.38 olarak hesaplanmıştır ($p < 0.05$).

İncelemiş olduğumuz perisylvian korteks bölgelerinin içinden, hacmi en az etkilenenlerin Planum Polare (PP) ve Planum Temporale (PT) ve Inferior frontal girusun triangüler kısmı (TrIFG) olduğu gözlenmiştir .

Triangüler kısmın, her iki tarafındaki Orbital ve Operküler kısımlara kıyasla daha az etkilenmesi, pial-araknoid dehisans hipotezini zayıflatıcı bir gözlem olarak değerlendirilmiştir, zira, her iki tarafındaki komşularında hacim yüzdesinde azalmanın (Orbital - %17.16, $p < 0.05$, Operküler – %16.73, $p < 0.05$) olduğu gözlenen triangüler girus, lateral fissürün anterior ve asendan ramuslarının arasında kalması sebebiyle, her iki taraftan benzer bir barotravmaya maruz kalıyor olacağından, daha fazla kortikal kayıp beklenmiş, ancak triangüler girusta bu gözlenmemiştir (Hacim Yüzdesinde Azalma %10.98, $p < 0.05$). Ayrıca, bu sonucun gözlenmesinde kullanılan atlasın triangüler girus olarak segmente ettiği bölgelerin sylvian fissürden uzaklığı sebebiyle olabileceği de akılda tutulmalıdır.

5.2 Beynin inferior yüzü

5.2.1 Anterior Fossa Tabanı

Anterior fossa tabanına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olan ve ortalama kortikal azalmadan yüksek olan medial ve posterior orbital girus dikkati çekmektedir. Azalmanın medial orbital girusta %13.88 seviyesinde iken ($p<0.05$) posterior orbital girusta %14.66 seviyesinde olduğu gözlenmiştir. ($p<0.05$). Bunun yanında girus rectus'un %8.49'luk küçülme ile, anterior ve lateral orbital giruslardan daha fazla küçüldüğü görülmektedir. Anterior ve lateral orbital giruslardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5.2.2 Temporal Fossa Tabanı

Literatürde, inferior temporal gyrusun hacminin azaldığını belirten çalışmalara uygun olarak, bizim çalışmamızda da inferior temporal gyrus hacminin %10.2 azaldığı gösterilmiştir ($p<0.05$) Ancak bu azalma, temporal fossa tabanı grubunda incelenen diğer kortikal bölgelere göre daha makul seyretmiştir. Temporal fossa tabanında, gyral hacmi en çok azalan yapılar olarak daha medialde yer alan entorhinal ve parahippocampal giruslar olduğu göze çarpmaktadır.

Entorhinal ve parahippocampal girusların, vallecula ile olan yakın ilişkisi göz önüne alındığında, bu bölgelerde gözlemlenen sırasıyla %18.47 ($p<0.05$) ve %17.19 ($p<0.05$) hacim kaybının da benzer bir barotravma mekanizması ile oluşmuş olabileceği akla gelmiştir.

Temporal fossa tabanında gözlenen değişimler ile, Anterior fossada görülen değişiklikler birbirine benzer vasıfta gözükmemektedir, taban komşuluğundan ziyade lateral fissur/vallecula komşuluğu hasarın yoğunlaştığı bölgeler olarak göze çarpmaktadır. Bu gözlemin, beynin inferior yüzeyinde yerçekimi etkisiyle hasar oluştuğu hipotezinin aleyhine bir gözlem olduğu düşünülmüştür.

5.2.3 Tentoryum üst yüzüne komşu Kortikal Bölgeler

Tentoryumun üst yüzüne komşu olan kortikal bölgelerden, Lingual girus (LiG), Oksipital Fusiform girus (OfuG) ve Inferior oksipital girus (IOG) çalışmamıza dahil edilmiştir. En büyük değişiklik inferior oksipital girusta, %14.11 ile gözlenirken ($p<0.05$), onu Oksipital fusiform girus %12.10 ile takip etmiştir ($p<0.05$). Lingual girus hacmindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5.3 Pial-Araknoid Dehisans Açısından Sonuçların değerlendirilmesi

Çalışmamız temel hipotezi olan araknoid trabeküler traksiyon ve pial dehisans açısından değerlendirildiğinde, sylvian cisternin inferior komşuluğundaki yapılardan, planum polare ve planum temporale'nin, Heschl girusu istisna olmak üzere, superior duvarından daha fazla etkilendiği görülmüştür. Bu durumun, valleculadan sylvian cistern içine ejekte olan BOS'un barotravma etkisiyle ortaya çıkabileceği değerlendirilmiştir. Sylvian sisternin tabanı incelendiğinde, vallecula ile başlayıp Heschl girusuna kadar olan bölgenin, neredeyse bir dere yatağı gibi pürüzsüz olduğu görülecektir, Heschl girusu ise bu düzlükte yukarıya doğru protrüde olan bir yapıya sahip olduğu ve transvers temporal giruslardan en önde ve en uzun olanı olduğu düşünülürse⁶⁶, valleculadan distale ve laterale doğru ejekte olan sıvının⁶⁹ karşısında bir baraj gibi davranmış olması ve sylvian sisterne giren sıvının kinetik enerjisi ile ilk karşılaşan bölge olduğu düşünüldüğünde, her sistolde BOS pulsasyon dalgalarıyla buraya taşınacak olan kinetik enerjinin, kronik süreçte bu girusta patolojik değişikliklere sebep olması olasıdır. Frontal operculumda ve inferior frontal girusun Opercular ve Orbital parçalardaki hacim kaybının oldukça yoğun olması, sylvian sisternin içine valleculadan girmekte olan sıvıya karşı posterior/inferior sınırını Heschl girusunun oluşturduğu bu baraj benzeri yapının süperior sınırını oluşturdukları şüphesini oluşturmuştur. Gerçekleşen kortikal hacim kaybının tam olarak pial dehisansa bağlı olup olmadığını mevcut yöntemlerle anlamak mümkün olmasa da, perisylvian bölgenin kendine has yapısı sebebiyle görülen bu hacim kayıplarının, olası bir barotravma etkisiyle olduğu (subaraknoid trabeküler traksiyon olsa da, olmasa da) ve özellikle vallecula çevresindeki yapıların sonuç olarak daha fazla etkilendiği kanaati oluşmuştur. Perisylvian hasarın, limen insula ile Heschl girusu arasındaki bölgede yoğunlaştığı gözlemlenmiştir. Bu bölgenin inferior duvarı olan planum polare'de ise en düşük hacim yüzdesi kaybı görülmüştür. Bu düşüşün sebebi tam olarak anlaşılamamış olsa da, planum polarenin düz morfolojisinin katkıda bulunmuş olabileceği akla gelmiştir.

5.4 Kısıtlılıklar

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak, hipotezin indirekt delillerinin aranması olarak görmekteyiz. Ancak, yaptığımız literatür taramasında araknoid trabeküler yoğunluğu tespit etmenin non-invaziv bir metodu saptanamadığımızdan böyle bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmanın, böyle araknoid traksiyon ve pial dehisans hipotezi ile ilgili nihai bir kaniya varmak için yeterli olacağını iddia etmek olanaksızdır.

Ayrıca, otomatik beyin volumetri tekniği için mevcut olan sınırlılıkların da, sonuçlarımızı etkilemesi mümkündür. Hedef hasta grubunun beyin yapısındaki büyük değişimler, otomatik volumetri yapmayı oldukça zorlaştırmaktadır. Ancak yine de, mevcut sınırlılıklar göz önünde bulundurularak, yüksek çözünürlüklü beyin MRG'si olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, otomatik segmentasyon sonuçları göz ile teyit edilmiştir. Ancak, göz ile teyidin de gözlemci önyargısına tabii olması sebebiyle güvenilirliği düşüktür. Ayrıca Volbrain uygulaması ve Neuromorphometrics Inc. Atlasında mevcut olabilecek hataların da, çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olması olasıdır.

Ayrıca, bölge bazlı bir araştırma yapılması sebebiyle, hacim ölçüleri bütün girus için hesaplanmıştır. Bu yüzden, örneğin geniş hacimli bir beyin yapısı söz konusu olduğunda heterojen özelliklerin gözden kaçabilmesi mümkündür. Bu etkinin büyük girusların etkilenmeyen ve etkilenen taraflarını ayırt edemeyerek gözden kaçırma ve küçük yapılarıdaki etkiyi ise olduğundan büyük görmeye yol açması mümkündür.

5.5 Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda subaraknoid boşlukta araknoid trabeküler bir traksiyon ve pial dehisansın direkt kanıtları bulunamamış olsa da, DESH patterninin oluşmasında vallecula'nın önemli rolü olabileceği kanaati oluşmuştur. Ayrıca, valleculada jet akımının mevcudiyetini gösteren çalışmalar ve anevrizma cerrahisi sonrası, eksternal hidrosefali gelişimini de raporlayan çalışmaların varlığı da göz önüne alındığında⁷⁶, gerçekten de Araknoid Trabeküllerin korteksin kronik barotravmaya karşı korunmasında önemli bir rolü olabileceğini akla getirmektedir. Ancak yine de, bu çalışma ile kesin bir yargıya varılması mümkün gözükmemektedir.

Araknoid trabeküler traksiyon ve Pial Dehisansın olası etkilerinin daha iyi anlaşılması adına, özellikle subaraknoid bölgenin fiziksel özelliklerini dikkate alan deneysel çalışmaların, bu konuyu daha çok aydınlatacağına inanmaktayız.

Kaynakça

1. Wallenstein MB, McKhann GM. Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010;67(1):155-159. doi:10.1227/01.NEU.0000370058.12120.0E
2. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*. 1965;2(4):307-327. doi:10.1016/0022-510X(65)90016-X
3. Sears FW. *Mechanics, Heat and Sound*. Vol 1. Addison-Wesley; 1950.
4. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, McL Black P. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57:S24-S216. doi:10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5
5. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(1):48-53. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x
6. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg Trial on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly: Prevalence of Parkinson's Disease and Related Disorders Assessed by a Door-to-Door Survey of Inhabitants Older Than 65 Years. *Arch Neurol*. 1995;52(10):1017-1022. doi:10.1001/archneur.1995.00540340109020
7. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2020;141(2):101-114. doi:10.1111/ane.13182
8. HIRAOKA K, MEGURO K, MORI E. Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus in the Elderly Population of a Japanese Rural Community. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008;48(5):197-200. doi:10.2176/nmc.48.197
9. Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. Prevalence of Possible Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):171-175. doi:10.1159/000186501
10. Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci*. 2009;277(1-2):54-57. doi:10.1016/j.jns.2008.10.004
11. Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Adachi M, Kato T. Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): A 10-year follow-up study of a rural community in Japan. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):108-112. doi:10.1016/j.jns.2014.01.033
12. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. *Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus*.; 2014.
13. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Lilja-Lund O, Söderström L, Laurell K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217705. doi:10.1371/journal.pone.0217705

14. Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, Güthoff C, Rohde V, Meier U. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J.* 2016;10(1):15-24. doi:10.2174/1874205X01610010015
15. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, et al. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017;7(3):e00635. doi:10.1002/brb3.635
16. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Black PMcL, Bergsneider M. Surgical Management of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(suppl_3):S2-29-S2-39. doi:10.1227/01.NEU.0000168186.45363.4D
17. Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. *Shunting Normal-Pressure Hydrocephalus: Do the Benefits Outweigh the Risks? A Multicenter Study and Literature Review.*
18. Feletti A, D'Avella D, Wikkelsø C, et al. Ventriculoperitoneal Shunt Complications in the European Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Multicenter Study. *Operative Neurosurgery.* 2019;17(1):97-101. doi:10.1093/ons/opy232
19. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery.* 2001;49(5):1166-1184; discussion 1184-6. doi:10.1097/00006123-200111000-00028
20. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg.* 2005;102(6):987-997. doi:10.3171/jns.2005.102.6.0987
21. Sæhle T, Farahmand D, Eide PK, Tisell M, Wikkelsö C. A randomized controlled dual-center trial on shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus treated with gradually reduced or fixed pressure valve settings. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1257-1263. doi:10.3171/2014.7.JNS14283
22. Isaacs AM, Williams MA, Hamilton MG. Current Update on Treatment Strategies for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(12). doi:10.1007/s11940-019-0604-z
23. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. *Comparative Analysis of the Gait Disorder of Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's Disease.* Vol 70.; 2001. www.jnnp.com
24. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. *INPH Guideline Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition.* Vol 52.; 2012.
25. Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, et al. Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(2-3):71-76. doi:10.1159/000085858
26. Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: A comparative study. *J Neural Transm.* 2013;120(8):1201-1207. doi:10.1007/s00702-013-0975-3
27. Nutt JG. Higher-level gait disorders: An open frontier. *Movement Disorders.* 2013;28(11):1560-1565. doi:10.1002/mds.25673

28. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C. *A Review of Cognitive Impairment and Differential Diagnosis in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*. Vol 30.; 2015. doi:10.11138/FNeur/2015.30.4.217
29. Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD, Keir G, Kitchen ND, Watkins LD. Use of cerebrospinal fluid amyloid- β and total tau protein to predict favorable surgical outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(1):145-150. doi:10.3171/2011.2.JNS101316
30. Tullberg M, Blennow K, Månsson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelsö C. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):248-254. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01553.x
31. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, et al. "Vascular Incontinence" and Normal-Pressure Hydrocephalus: Two Commonsources of Elderly Incontinence with Brain Etiologies. Vol 7.; 2012.
32. Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, et al. Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(1):50-55. doi:10.1002/nau.21222
33. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):49-55. doi:10.1002/nau.20740
34. Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-466. doi:10.1038/nrn2401
35. Ishii K, Kanda T, Harada A, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2678-2683. doi:10.1007/s00330-008-1044-4
36. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: A prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7. doi:10.1186/1743-8454-7-18
37. Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;61:10-13. doi:10.1016/j.jocn.2018.10.147
38. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12987-019-0129-6
39. Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hypotheses*. 2009;73(5):718-724. doi:10.1016/j.mehy.2009.04.044
40. Stephensen H, Tisell M, Wikkelsö C. There is no transmante pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(4):763-771; discussion 771-3. doi:10.1097/00006123-200204000-00016
41. Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. Vascular Risk Factors and Arteriosclerotic Disease in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus of the Elderly. *Stroke*. 1996;27(1):24-29. doi:https://doi.org/10.1161/01.STR.27.1.24

42. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelso C, et al. *Vascular Risk Factors in INPH A Prospective Case-Control Study (the INPH-CRasH Study).*; 2017.
43. Momjian S, Oowler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2004;127(5):965-972. doi:10.1093/brain/awh131
44. Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(6):2429-2457. doi:10.1007/s00018-020-03706-5
45. Bonney PA, Briggs RG, Wu K, et al. Pathophysiological Mechanisms Underlying Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review of Recent Insights. *Front Aging Neurosci*. 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.866313
46. Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39(7):1355-1368. doi:10.1177/0271678X18760974
47. Mortazavi MM, Quadri SA, Khan MA, et al. Subarachnoid Trabeculae: A Comprehensive Review of Their Embryology, Histology, Morphology, and Surgical Significance. *World Neurosurg*. 2018;111(3):279-290. doi:10.1016/j.wneu.2017.12.041
48. Gupta S, Soellinger M, Grzybowski DM, et al. Cerebrospinal fluid dynamics in the human cranial subarachnoid space: An overlooked mediator of cerebral disease. I. Computational model. *J R Soc Interface*. 2010;7(49):1195-1204. doi:10.1098/rsif.2010.0033
49. Gupta S, Soellinger M, Boesiger P, Poulikakos D, Kurtcuoglu V. Three-dimensional computational modeling of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the subarachnoid space. *J Biomech Eng*. 2009;131(2). doi:10.1115/1.3005171
50. Benko N, Luke E, Alsanea Y, Coats B. Mechanical characterization of the human pia-arachnoid complex. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;120. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.104579
51. Conley Natividad G, Theodossiou SK, Schiele NR, et al. Ex-vivo quantification of ovine pia arachnoid complex biomechanical properties under uniaxial tension. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1). doi:10.1186/s12987-020-00229-w
52. Qian L, Wang S, Zhou S, Sun Y, Zhao H. Influence of pia-arachnoid complex on the indentation response of porcine brain at different length scales. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022;127. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.104925
53. Saboori P. Subarachnoid space trabeculae architecture. *Clin Anat*. 2021;34(1):40-50. doi:10.1002/ca.23635
54. ALCOLADO R, WELLER RO, PARRISH EP, GARROD D. The Cranial Arachnoid and Pia Mater in Man: Anatomical and Ultrastructural Observations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1988;14(1):1-17. doi:10.1111/j.1365-2990.1988.tb00862.x
55. Levine DN. Intracranial pressure and ventricular expansion in hydrocephalus: Have we been asking the wrong question? *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):1-11. doi:10.1016/j.jns.2007.12.022
56. Yaşargil MG. *Microneurosurgery*. Vol 1. 1st ed. Thieme Medical Publishers.; 1984.

57. Benko N, Luke E, Alsanea Y, Coats B. Spatial distribution of human arachnoid trabeculae. *J Anat.* 2020;237(2):275-284. doi:10.1111/joa.13186
58. Scott GG, Margulies SS, Coats B. Utilizing multiple scale models to improve predictions of extra-axial hemorrhage in the immature piglet. *Biomech Model Mechanobiol.* 2016;15(5):1101-1119. doi:10.1007/s10237-015-0747-0
59. Cheng S, Stoodley MA, Wong J, Hemley S, Fletcher DF, Bilston LE. The presence of arachnoiditis affects the characteristics of CSF flow in the spinal subarachnoid space: A modelling study. *J Biomech.* 2012;45(7):1186-1191. doi:https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.01.050
60. Bilston LE, Fletcher DF, Stoodley MA. Focal spinal arachnoiditis increases subarachnoid space pressure: A computational study. *Clinical Biomechanics.* 2006;21(6):579-584. doi:10.1016/j.clinbiomech.2006.01.009
61. Kang K, Yoon U, Lee JM, Lee HW. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus, cortical thinning, and the cerebrospinal fluid tap test. *J Neurol Sci.* 2013;334(1-2):55-62. doi:10.1016/j.jns.2013.07.014
62. Kang K, Han J, Lee SW, et al. Abnormal cortical thickening and thinning in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-78067-x
63. Kang K, Kwak K, Yoon U, Lee JM. Lateral Ventricle Enlargement and Cortical Thinning in Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus Patients. *Sci Rep.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-31399-1
64. Kang K, Jeong SY, Park KS, et al. Distinct cerebral cortical perfusion patterns in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(1):269-279. doi:10.1002/hbm.25974
65. Suzuki Y, Iseki C, Igari R, et al. Reduced cerebral blood flow of lingual gyrus associated with both cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2022;437. doi:10.1016/j.jns.2022.120266
66. Guner YE, Salman N, Gungor Y, Morali Guler T, Comert A. The microanatomy of the Sylvian fissure. *Child's Nervous System.* Published online January 1, 2022. doi:10.1007/s00381-022-05682-6
67. Cohen-Gadol A. Techniques of Sylvian fissure split. neurosurgicalatlas.com.
68. Kucukyuruk B, Richardson RM, Wen HT, Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL. Microsurgical Anatomy of the Temporal Lobe and Its Implications on Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:1-17. doi:10.1155/2012/769825
69. Matsumae M, Kuroda K, Yatsushiro S, et al. Changing the currently held concept of cerebrospinal fluid dynamics based on shared findings of cerebrospinal fluid motion in the cranial cavity using various types of magnetic resonance imaging techniques. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2019;59(4):133-146. doi:10.2176/nmc.ra.2018-0272
70. Lv M, Yang X, Zhou X, et al. Gray matter volume of cerebellum associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus: A cross-sectional analysis. *Front Neurol.* 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.922199

71. Kuchcinski G, Jacquiez C, Baroncini M, et al. Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Diagnostic Accuracy of Automated Sulcal Morphometry in Patients with Ventriculomegaly. *Clin Neurosurg*. 2019;85(4):E747-E755. doi:10.1093/neuros/nyz121
72. Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(4):329-335. doi:10.1159/000119521
73. Manjón J V., Romero JE, Vivo-Hernando R, et al. vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis. *Front Neuroinform*. 2022;16. doi:10.3389/fninf.2022.862805
74. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(7):1277-1284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9726467>
75. Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R. Automatic Volumetry of the Cerebrospinal Fluid Space in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):489-496. doi:10.1159/000357329
76. Yoshimoto Y, Wakai S, Hamano M. External hydrocephalus after aneurysm surgery: paradoxical response to ventricular shunting. *J Neurosurg*. 1998;88(3):485-489. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0485