



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSONİYEN APATİ; FONKSİYONEL KONNEKTİVİTE
ÖZELLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

ALİ BEHRAM SALAR

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Sinirbilim

Tez Sahibi : Ali Behram SALAR

Tez Başlığı : PARKİNSONİYEN APATİ; FONKSİYONEL
KONNEKTİVİTE ÖZELLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER
İLE İLİŞKİSİ

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kuzey Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 25.07.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Zübeyir BAYRAKTAROĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Gürkan ÖZTÜRK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Burak YULUĞ

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

Prof. Dr. Zehra Betül YALÇINER

İstanbul Okan Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun
...../...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ali Behram SALAR

TEŞEKKÜR

Üniversite yıllarımdan beri ihtiyacım olan her konuda desteğini esirgemeyen ve benimle yorulmadan fikirlerini paylaşan, aynı zamanda da tez danışmanım olan çok değerli hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na,

Yaşadığım her teknik zorlukta sabırla yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na,

Öğrencilik yıllarımdan itibaren bir çok zorluğu beraber atlattığımız değerli arkadaşlarım ve meslektaşlarım Dr. Kadir Yıldız ve Dr. Taha Hanoğlu'na

Tezimin her aşamasında her konudaki sorularıma sabırla yanıt veren sevgili arkadaşım Dr. Zeynep Yıldız'a

Aldığım her kararda arkamda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim annem Nurcan Salar, babam Sedat Salar ve kardeşlerim Dilara ve Kerem Tarık Salar'a,

çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Parkinson Hastalığı	5
4.1.1 Parkinson hastalığının tanımı ve tarihçesi.....	5
4.1.2 Parkinson hastalığının klinik özellikleri	5
4.1.2.1 Parkinson hastalığında motor bulgular.....	5
4.1.2.2 Parkinson hastalığında motor olmayan bulgular	6
4.2 Parkinson Hastalığı ve Apati.....	9
4.3 Dinlenme Durumu Ağları (Resting State Networks - <i>RSNs</i>) ve Fonksiyonel MRG.....	13
5.MATERYAL METOT	17
5.1 Çalışmanın Amacı.....	17
5.2 Çalışmanın Yapıldığı Yer	17
5.3 Çalışmanın Katılımcıları ve Grupların Düzelmesi.....	17
5.3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri	17
5.4. Veri Toplama Araçları	18
5.4.1. Demografik verilerin kaydedilmesi.....	18

5.4.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi.....	18
5.4.2.1. WBÖ Kişisel ve aktüel bilgiler ve oryantasyon.....	18
5.4.2.2. WBÖ R Sayı Menzili.....	18
5.4.2.3 Stroop Test (SCWT).....	19
5.4.2.4. Sözel Akıcılık Testleri.....	19
5.4.2.5. Soyutlama Becerileri.....	20
5.4.2.6. Saat Çizme Tesi (CDT).....	20
5.4.2.7. WBÖ görsel bellek alt testi.....	21
5.4.2.8. Apati Değerlendirme Ölçeği (AES).....	21
5.4.2.9. Mini Mental Durum Test (Mini Mental State Examination - MMSE)	21
5.4.2.10 Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ).....	21
5.4.2.11. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	22
5.4.2.12. Benton yüz tanıma testi.....	22
5.4.2.13. Nöropsikiyatrik Envanter (NPI).....	22
5.4.3. Parkinson Hastalığı klinik bulguların değerlendirilmesi.....	22
5.4.3.1. UPDRS - (Unified Parkinson's disease rating scale).....	22
5.4.3.2. Hoehn-Yahr Parkinson hastalığı evreleme ölçeği.....	23
5.4.3.3. REM uyku davranış bozukluğu tarama anketi (RBDSQ).....	23
5.4.4. MRG datalarının alınması.....	23
5.4.5. MRG datalarının ön işleme.....	23
5.4.6. MRG datalarının grup analizine hazırlanması.....	25
6. BULGULAR	28
6.1. Katılımcıların Demografik ve Bilişsel İşlevleri.....	28
6.2. MRG Analiz Bulguları.....	37
6.2.1. Grup ICA (Bağımsız bileşen analizi) sonuçları.....	37

6.2.2. Gruplar arası fonksiyonel bağlantılılıkta fark gözlenen alanlar	38
7. TARTIŞMA	47
7.1. Klinik ve Nöropsikometri Bulgularının Değerlendirilmesi	47
7.2. fMRG Bulgularının Değerlendirilmesi	52
7.3. Çalışmanın Sınırlılıkları	58
8. SONUÇ.....	60
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER.....	75
11. ETİK KURUL ONAYI.....	112
12. ÖZGEÇMİŞ.....	115

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- ACG:** Anterior singulat girus
- ACC:** Anterior Singulat Korteks
- AES:** Apati Değerlendirme Ölçeği
- ALFF:** Spontan düşük frekans dalgalanmaları
- BFRT:** Benton Yüz Tanıma Testi
- BNT:** Bostan Adlandırma Testi
- BOLD:** Kan oksijen düzeyine bağımlı sinyal
- C:** Bileşen
- DAN:** Dorsal Dikkat Ağı
- DBS:** Derin Beyin Stimulasyonu
- DICOM:** Digital Imaging and Communications in Medicine
- DLPFC:** Dorsolateral Prefrontal Korteks
- DMN:** Varsayılan Mod Ağı/Olağan Durum aAğı
- fMRG:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği
- GLM:** Generalized Linear Model
- HBB:** Hafif Bilişsel Bozukluk
- HC:** Sağlıklı kontrol katılımcılar grubu
- HYE:** Hoehn Yahr Evre
- ICA:** Bağımsız bileşen analizi
- IFG:** İnférieur Frontal girus
- IPL:** Inferior Parietal lobül
- MCI:** Mild Cognitive Impairment
- MELODIC-ICA:** Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Component-Independent Component Analysis
- MMSE:** Mini Mental Durum Testi
- MNI:** Montreal Neurological Institute
- NPI:** Nöropsikiyatrik Envanter
- PCC:** Posterior singulat cortex
- PCUN:** Preküneus
- PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

PFC: Prefrontal Korteks

PH: Parkinson Hastalığı

phAp: Apatisi olan Parkinson hastaları grubu

phNonAp: Apatisi olmayan Parkinson Hastaları grubu

RBD: REM uyku bozukluğu

ROI: Region of Interest

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

SCWT: Stroop Color Word Test

UM-PDHQ: Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

WMS: Wechsler Bellek Ölçeği

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 5.1** : FSLeYes yazılımı üzerinden görsele dökülmüş, artefakt ve sinyal olarak işaretlenen bileşenlerin aksiyel kesitte görünüşleri, zaman serileri ve güç spektrum grafiklerinin bir örneği 25
- Şekil. 5.2:** Gruplar arası karşılaştırma için oluşturulan dizayn matrisinin görsele dökülmüş hali..... 26
- Şekil 6.1** : 20 Bileşenli Grup Bağımsız Bileşen Analizi (ICA) sonucu elde edilen bileşenlerin özet resimleri. 37
- Şekil 6.2** : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Precuneous ve Posterior Cingulate Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 38
- Şekil 6.3** : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Angular Gyrus ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 39
- Şekil 6.4** : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) oranla Angular Gyrus, Supramarginal Gyrus ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 40
- Şekil 6.5:** Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Parietal Cortex'te Supramarginal Gyrus'ta daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 41
- Şekil 6.6** : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Lateral Occipital Cortex'te ve Superior Parietal Lobda Precuneous'ta daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 42
- Şekil 6.7** : Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Superior Parietal Lobda ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü. 43
- Şekil 6.8** : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Inferior Frontal Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü..... 44
- Şekil 6.9** : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) oranla Inferior Frontal Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.... 45

Şekil 6.11: Precuneus ve PCC için HC grubunun PH grupları ile olan bağlantısallık farkları. Sarı-turuncu ile gösterilen daha büyük bir alanı kaplayan kısım HC grubunun phAp grubu ile olan farkını, mavi ile gösterilen kısım ise HC grubunun phNonAp ile olan farkını temsil etmektedir..... 46

Şekil 7.1: Tumoti ve ark tarafından yapılan çalışmada önerilen, Inferior Parietal Lobül'ün de dahil edildiği, amaca yönelik davranışın çerçevesini oluşturan şema... 56



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1: Parkinson Hastalığında görülen motor ve motor olmayan başlıca semptomların kısa özeti.....	8
Tablo 4.2 : Apati ve depresyonun birbirinden ayrı ve ortak noktaları	10
Tablo 6.1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.	28
Tablo 6.2: AES çoklu karşılaştırma sonuçları.....	29
Tablo 6.3. MMSE çoklu karşılaştırma sonuçları.....	29
Tablo 6.4. GDÖ çoklu karşılaştırma sonuçları	30
Tablo 6.5. NPI toplam puanlarında çoklu karşılaştırma sonuçları	30
Tablo 6.6. NPI sıkıntı puanlarında çoklu karşılaştırma sonuçları	30
Tablo 6.7. RBDSQ çoklu karşılaştırma sonuçları	31
Tablo 6.8. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları.	31
Tablo 6.9. Stroop spontan düzette sayısı puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	32
Tablo 6.10. Stroop hata sayısı puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	33
Tablo 6.11. Semantik akıcılık puanı çoklu karşılaştırma sonuçları.....	33
Tablo 6.12. Fonemik akıcılık çoklu karşılaştırma sonuçları	33
Tablo 6.13. Meyve isim akıcılığı çoklu karşılaştırma sonuçları	34
Tablo 6.14. Saat çizme testi puanları çoklu karşılaştırma sonuçları	34
Tablo 6.15. WMS görsel anlık bellek puanı çoklu karşılaştırma sonuçları.....	34
Tablo 6.16. WMS görsel USB puanı çoklu karşılaştırma sonuçları.....	35
Tablo 6.17. SBST USB puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	35
Tablo 6.18. SBST Tanıma puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	36
Tablo 6.19. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	36
Tablo 6.20. Benton Yüz Tanıma puanı çoklu karşılaştırma sonuçları	36

Tablo 6.21 : 1.Bileşen (C1) için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.	38
Tablo 6.23 : 3.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.	40
Tablo 6.24 : 5.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.	41
Tablo 6.25 : 7.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları	42
Tablo 6.26 : 7.Bileşen için Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.	43
Tablo 6.27 : 8.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları	44
Tablo 6.28 : 8.Bileşen için Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.	45
Tablo 6.30 : 1.Bileşen (C1) için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNonAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları	46

1. ÖZET

PARKİNSONİYEN APATİ; FONKSİYONEL KONNEKTİVİTE ÖZELLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ

Apati Parkinson Hastalığında (PH) sık görülen motor olmayan bulgulardan biridir. Şimdiye kadarki çalışmalar parkinsoniyen apatinin prefrontal-basal ganglia fonksiyonel bağlantısallığındaki disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak apatinin güncel modellerinde lateral parietal korteksin yeri de tartışılmaya başlanmıştır. PH'da görülen apatinin dinlenme durumu ağ aktivitesini ve bilişsel korelatlarını inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada parkinsoniyen apatinin altında yatan fonksiyonel ve bilişsel özelliklerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla sağlıklı kontroller, apatisi olan PH hastaları ve apatisi olmayan PH hastalarının dahil edildiği grupların fMRG aracılığı ile dinlenme durumu fonksiyonel bağlantılılıkları ve bilişsel işlevleri kıyaslanmıştır. Çalışmaya demografik özellikler bakımından eşlenmiş 16 apatisi olan PH hastası, 22 apatisi olmayan PH hastası ve 15 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Nöropsikometrik verilerin analizi sonucunda PH grubunda yürütücü işlev çekirdekli vizuo-spasyal/konstrüktif ve bellek işlevlerinin de dahil olduğu çok-alanlı bir bilişsel bozukluk tablosu gözlenirken, parkinsoniyen apatide bu tablonun üzerine set inhibisyonu becerilerinde bozulma gibi çalışma belleği güçlüklerinin geliştiği gözlenmiştir. fMRI verilerinin analizi sonucunda ise PH hastaları gruplarında dinlenme durumu ağlarında sağlıklı kontrollere göre Posterior Cingulate kortekste, Precuneus'ta, sol Inferior frontal gyrus'ta azalmış fonksiyonel bağlantılılık gözlemlenmiştir. Apatisi olan PH hastaları ve apatisi olmayan PH hastaları grupları karşılaştırıldığında da sağ Inferior parietal lobülde Angular gyrus'ta apatisi olan PH grubunda azalmış fonksiyonel bağlantılılık gözlemlenmiştir. Bu bölgenin fonksiyonları arasında davranışa başlangıçtaki niyetin oluşması ve kişinin kendinin farkındalığı gibi benlik ile ilişkili süreçler gösterilmiştir. Bu fonksiyonlar ve bulgularımız beraber ele alındığında, bu bölgenin fonksiyonunda bozulmaların apatinin oluşumunda altta yatan mekanizmalarda rol oynadığını söylemek mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Apati, dinlenme durumu ağları, fonksiyonel bağlantılılık, fMRG, inferior parietal lobül,

2. ABSTRACT

PARKINSONIAN APATHY; FUNCTIONAL CONNECTIVITY FEATURES AND IT'S RELATION WITH COGNITIVE FUNCTIONS

Apathy is one most frequently reported non-motor symptoms of Parkinson's Disease. Most studies showed a correlation between apathy and the disruption of functional connectivity between prefrontal areas and basal ganglia. Even though the focus of these research was on the prefrontal-basal ganglia pathways, recent studies have begun to discuss the role of inferior parietal lobule (IPL) in current models of apathy. But still, there is a lack of neuroimaging studies examining neural correlates of apathy, especially in PD. In this study, we aimed to find the resting state functional connectivity signatures of apathy and its correlation with cognitive functions by comparing PD patients with apathy with healthy controls and PD patients without apathy. Fifteen (15) healthy controls - *HC*, sixteen (16) PD patients with apathy – *phAp* and twenty-two (22) PD patients without apathy – *phNonAp* were included. Participants of each of the three groups were matched for age, sex, and education levels. To examine functional connectivity differences between groups, group ICA based rs-fMRI analysis has been conducted. Cognitive functions of participants were assessed with an extensive neuropsychometric battery. Both PD groups exhibited disrupted cognitive functions with executive function core, including visuospatial and memory performance. PhAp group had worse performance on working memory and inhibition related tasks on top of this disruption. Functional connectivity differences of both PD groups between HC showed a wide disruption to resting-state networks including areas from Precuneus, posterior cingulate cortex, and inferior frontal gyrus. One of the more important findings of the study was found between functional connectivity patterns of phAp and phNonAp. phAp showed decreased functional connectivity in right IPL, angular gyrus. Functions of this area include creating intention to act, volition, and self-related concepts like sense of agency. Considering these functions and our findings together; we can presume that disruption of IPL functions, combined with already disrupted frontal functional connectivity in PD, plays a role in the underlying mechanisms of apathy.

Keywords: Apathy, fMRI, functional connectivity, inferior parietal lobule, resting state networks.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı bradikinezi, tremor ve rijidite postural bozukluklar başta olmak üzere motor semptomlarla öne çıkan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak motor semptom belirten hastaların çok büyük bir çoğunluğuna motor olmayan bir semptom da eşlik eder. Koku bozuklukları, REM uyku davranış bozuklukları, depresyon, görsel halüsinasyonlar, apati ve demans bu motor olmayan semptomlara örneklerdendir.

Apati Parkinson hastalığında görülen başlıca non-motor semptomlardan biridir. Apatinin beraber görüldüğü depresyon, demans ve bilişsel işlevlerdeki bozulmalar gibi semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, bu semptom hem hastalığın seyri açısından hem de hasta ve hasta bakımından sorumlu kişilerin hayat kalitesi açısından önem arz etmektedir. PH'da apatinin prevalansı konusunda kesin bir sonuca ulaşılamamış olmasına rağmen çeşitli çalışmalarda bu oran %17-70 arasında belirlenmiştir. Bu nedenle Parkinson hastalığı, apati çalışmaları için uygun bir model oluşturmaktadır. Ayrıca apatinin altında yatan mekanizmaların tespiti gelecek çalışmalara hastalığın ilerleyişi ve tedavi süreçleriyle ilgili de yol gösterici olacaktır.

Parkinson hastalığında apati üzerinden yapılmış pek çok çalışma izlenmektedir. Bu çalışmaların bir kısmı yapısal değişimler, bir kısmı da fonksiyonel değişimleri takip etmiştir. Ancak literatürde PH'da gözlenen apatinin dinlenme durumu fMRG temelinde değerlendirildiği çalışmaların sayısının azlığı göze çarpmaktadır. Yapılmış çalışmalarda apatinin temelinde yatan patofizyoloji konusunda henüz kesin bir fikir birliği söz konusu değildir. Baggio ve ark. tarafından yapılan çalışma ile, bu konudaki önde gelen teorilerden biri fronto-striatal bağlantısallığın bozulmasının apatiye yol açan temel etken olduğu şeklinde gelişmiştir. Ancak literatürde farklı bölgelerin yapısal ve fonksiyonel bozulmalarının, iskemi veya lezyon gibi sebepler sonucunda da dahil olmak üzere, bozulmasının apatiye yol açtığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı da sağlıklı kontroller, apatisi olan PH hastaları ve apatisi olmayan PH hastaları gruplarının fMRG aracılığı ile dinlenme durumu ağları

fonksiyonel bağlantılılıkları kıyaslanarak, apatinin altında yatan temel mekanizmaların tespit edilmesidir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Parkinson Hastalığı

4.1.1 Parkinson hastalığının tanımı ve tarihçesi

Parkinson Hastalığı ilk olarak ismini aldığı James Parkinson'un 1817 yılında yayınlanan "An Essay on the Shaking Palsy" isimli makalesinde, günümüzde de hala geçerliliğini koruyan, "destekliyen ve duruyorken bile kaslarda kuvvet kaybı, istemsiz titreme, gövdeyi öne eğmeye ve yürür tempodan koşar tempoya geçmeye eğilim" şeklinde tanımlanmıştır. (1)

Parkinson hastalığı günümüzde de öncelikli olarak motor bileşenler olan bradikinezi, tremor, postür bozukluğu ve rijidite semptomlarıyla tanımlanan nörodejeneratif bir hastalıktır (2-5). Bu motor bulgular PH'nın en göz önünde ve en sık tanımlanan bulgularındandır. Ancak PH'da görülen bulgular yalnızca motor bulgular ile sınırlı değildir. Apati, görsel halüsinasyonlar, uyku bozuklukları, depresyon ve özellikle hastalığın ileri evrelerinde görülen demans PH'nın motor olmayan semptomlarındandır(6,7).

4.1.2 Parkinson hastalığının klinik özellikleri

4.1.2.1 Parkinson hastalığında motor bulgular

Parkinson Hastalığında kardinal bulgular olarak belirtilen dört adet ana motor semptom vardır. Bunlar bradikinezi (hareketlerde yavaşlama) /akinezi, istirahat tremoru, postürel instabilite ve rijiditedir (8). Bunlara ek olarak yürüyüşte donmalar ve öne eğik şekilde bükülmüş postür de Parkinson'da görülen motor semptomlardandır.

Motor hareketlerin yavaşlaması anlamına gelen *bradikinezi*, PH'da en görülen en karakteristik bozulmadır. Kas kuvvetinin azalması, tremor, rijidite gibi PH'da görülen diğer motor semptomlar bradikineziye yol açmalarına rağmen bu motor semptomun altında yatan primer sebepler değildir. Bradikinezi basal ganglia'daki dopaminerjik nöronların hasar sonucunda meydana gelir. Hastalar hareketleri planlayıp başlamakta ve sürdürmekte güçlük çekerler. Sıralı ve eş zamanlı hareket kabiliyeti de bozulmuştur. Başlangıçta günlük hayattaki aktivitelerdeki hareketler ve tepki süreleri yavaşlar. Anlık hareketler ve mimiklerin kaybı, bozulmuş

yutmada dolay salya akması, göz kırpmasının azalması, yürürken kol hareketlerinin azalması da bradikinezinin tezahür etme şekillerindedir (9,10).

İstirahat durumu tremoru Parkinson hastalığında görülen en sık semptomdur. Tek taraflı tutulum gösterir ve neredeyse her zaman ekstremitenin en uç kısmında (el, parmaklar) en belirgindir. Tremor, istemli hareket esnasında ve uykuda kaybolur. Parkinson hastalarında görülen bu istirahat tremoru daha az da olsa dudaklar çene ve bacaklarda görülebilir, ancak esansiyel tremorun aksine boyun ve kafada görülmezler (3,11).

Rijidite, kasların gereğinden fazla ve devamlı olarak kasılmasının sonucunda ortaya çıkan harekete karşı direnç durumudur. Çoğu zaman “dişli çark bulgusu” ile görülür (9).

PH’da kardinal semptom olarak kabul edilen bir diğer motor bozukluk da *postural instabilite*dir. Genelde hastalığın ileri evrelerinde daha belirgin olarak görülür. Hastaların yürürken dengelerinin bozulmasına ve düşmelere sebep olur. Postural instabilite klinikte “çekme testi” adı verilen bir test ile değerlendirilir. Hasta omuzlarından geri doğru ani bir şekilde çekildiğinde hasta dengesini sağlamakta güçlük çeker (4).

4.1.2.2 Parkinson hastalığında motor olmayan bulgular

Parkinson hastalığındaki motor olmayan bulguların varlığı hastalığın James Parkinson tarafından ilk tanımlanışından itibaren bilinmektedir. James Parkinson makalesinde PH’nı tarif ederken kabızlık, uyku bozuklukları ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi bulguların varlığını da belirtmiştir (1). Ancak yüzyılı aşkın süredir bilinen ve günümüzde REM uykusu davranış bozukluğu, gündüz uykululuğu gibi U-uyku bozuklukları; kabızlık, disfaji, üriner inkontinans, erektil disfonksiyon gibi otonomik disfonksiyonlar ve depresyon, anhedoni, anksiyete, görsel halüsinasyonlar, demans, apati gibi nöropsikiyatrik ve kognitif bozuklukları kapsayacak şekilde daha geniş bir şekilde tanımlanan bu motor olmayan bulguların prevalansı ve önemi, yakın geçmişe kadar motor bulgulara göre arka planda kalmıştır.

Motor olmayan bulguların hastalarda ilk ortaya çıkışının motor bulguların ortaya çıkmasından daha önce olabildiği gösterilmiştir(12,13). Hastaların, bahsi

geçen bu motor olmayan bulguları bazen umursamamalarından dolayı, bazen de bu bulgular sebebiyle utanmalarından dolayı doktora başvurmaktan çekinebildiği görülmüştür. 139 Parkinson hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların hepsinde en az bir adet motor olmayan bulgunun varlığı gösterilmiştir.(14) Motor olmayan bulguların yaygınlığı da göz önünde bulundurulduğunda, bu tip ihmal edilmeye yatkın bulgular hastanın yaşam kalitesini düşürdüğü gibi, hastalığın tanısının gecikmesine de sebep olabilir.

PH'nın prelinik semptomlarından olan ve nihai olarak hastaların yüzde 90'ı kadarını etkileyen *koku bozukluğu*, hastalığın motor semptomlarından yıllar önce başlamış olarak görülebilir ve muhtemel olarak PH klinik tanı esnasında mevcuttur. Bu disfonksiyonun temelinde olfaktör bulb ve anterior olfaktör nucleus'taki nöronların dejenerasyonu olduğu düşünülmektedir(13,15).

REM uyku davranış bozukluğu (RBD) da PH için prelinikte karakterize tablolardan biridir. Parkinson hastalarının yaklaşık yüzde 40'ında motor semptomlardan önce ortaya çıktığı gözlenmiştir(16). Hastalar olması gereken REM uykusu esnasındaki kas atonisini kaybeder ve rüyalarındaki hareketleri canlandırırılar. Hastaların eşleri tarafından uykuda ekstremitelerin anormal miktarda hareket ettirildiği belirtilebilir. PH'de görülen bir diğer uyku bozukluğu da *gündüz uykululuğudur*. Hastaların yaklaşık yüzde 50'si gündüz uykululuğundan şikayetçidir.

Otonomik disfonksiyon Parkinson hastalığının her evresinde yaygın olarak görülür. Erektile disfonksiyon, üriner inkontinans, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, disfaji PH'de görülen otonomik bozulmalardır. Hastaların yüzde 50'si bu otonomik disfonksiyonların günlük hayatlarına etkisini çok yüksek olarak belirtmişlerdir (17). Bazı bozukluklar hastalığın prelinik dönemlerinde de mevcuttur. Örneğin hastalar, PH tanısından uzun yıllar önceden beri bu semptomlardan olan kabızlıktan şikayetçi olabilirler.

Depresyon Parkinson hastalarında görülen *nöropsikiyatrik bulgulardan* biridir. Prevelansı ile ilgili literatürü değerlendiren bir çalışmada PH'larında majör depresyon bulgusu görülme oranı yüzde 17 olarak bulunmuştur.(18) Aynı çalışmada minör depresyon görülme oranı yüzde 22, distimi görülme oranı da yüzde 13 olarak bulunmuştur (18). PH'de görülen depresyonun patofizyolojisinde serotoninergic

nörotransmisyonunda ve limbik sistemdeki dopaminerjik mekanizmalardaki hasarın yattığı düşünülmektedir (19). PH'larında görülen bir diğer nöropsikiyatrik bulgu da *anksiyetedir*. Panik ataklar, fobiler veya generalize anksiyete atakları olarak görülebilir. Bazı klinik çalışmalar anksiyetenin PH'da prelinik bulgulardan biri olabileceğini göstermiştir (20). *Görsel Halüsinasyonlar* PH'da en sık görülen nöropsikiyatrik bulgulardandır(21). Yapılan çalışmalar PH'larında görsel halüsinasyonların prevalansını yüzde 16 ila yüzde 40 arasında göstermişlerdir (22). Halüsinasyonların hastanın demansı ile beraber artış gösterdiği görülmektedir. Uyku bozuklukları, görme bozuklukları ve demans gibi faktörlerin görsel halüsinasyonlara yol açan mekanizmalardan olduklarıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (23). Tedavide kullanılan ilaçların da görsel halüsinasyonların oluşmasına sebep olmaları da artmasına yol açtıkları gösterilmiştir (24). Apati Parkinson hastalarında ortaya çıkan; hedefe yönelik davranışlara ve bilişsel süreçlere olan motivasyon eksikliği ve duyguların dışavurumunun azalması olarak kısaca tanımlanabilen bir non-motor bulgudur (25). Apatinin PH'nda görülme sıklığı farklı çalışmalarda yüzde 17 ila 60 arasında gösterilmiştir (26,27).

Tablo 4.1: Parkinson Hastalığında görülen motor ve motor olmayan başlıca semptomların kısa özeti

Motor Semptomlar	Motor Olmayan Semptomlar
Tremor	Apati
Rijidite	Demans
Postural stabilitede bozukluk	Görsel Halüsinasyonlar
Bradikinezi	REM uyku davranış bozukluğu
Yürüyüş bozuklukları	Depresyon
	Koku kaybı
	Ortostatik hipotansiyon
	- Kabızlık
	- Üriner inkontinans
	- Ortostatik hipotansiyon

4.2 Parkinson Hastalığı ve Apati

Apati; kişide ilgi, duygu ve motivasyonda azalma temelli; amaca yönelik davranışın bilişsel, emosyonel ve davranışsal bileşenlerinde eş zamanlı bir düşüş olarak tanımlanır (25,28,29).

İsmi Yunancadaki hissiz, duygusuz manasına gelen “*apatheia*”, (*a* – *olmayan* + *pathos* – *duygu, his*) kelimesinden alan apatinin klinik bir sendrom olarak ilk tarifleri; aktif davranış gerektiren hareketlerinde belirgin azalma görülen ve görünüş olarak da bilişsel yetileri korunmuş, ama ancak stimuli sonucunda normal davranış gösterebilen bireylerin vaka raporları ile yapılmıştır. Bunlara örneklerden birinde Naville (1922), ensefalit pandemisi sonrası hastalarının “teşvik olmadığı takdirde hiçbir şey yapmadan oturduklarını” gözlemlemiştir(30). 1941 tarihli başka bir makalede, üçüncü ventriküle bası yapan bir tümör sonucunda, hastanın duygusal ifadesiz, durağan ve yalnızca ısrarcı komutlar sonrası yavaş yanıtlar verir hale gelmesi için “akinetik mutism” terimi kullanılmıştır(31). Günümüzdeki haliyle apati sendromunu ilk tanımlayan Marin, apati sendromunun tanısı için apatinin primer bozukluk olmasını ve demans gibi diğer bilişsel komorbiditeler sonrasında olmaması gerektiğini savunmuştur (25). Ancak literatürdeki daha sonra tanımlanan apati konseptlerinde bu şarta yer verilmemiştir (28).

Apatinin tanısında ve tanımındaki emosyonel faktörlerin, depresyon ile olan ortak noktaları bu tabloların birbiriyle karışmasına sebep olabilmektedir. Literatürde apatinin depresyon ve demansa sekonder olarak ortaya çıkabildiği görüşü de mevcuttur (32). Toplamda 164 hasta ile yapılmış bir çalışmada, 52 adet apatisi olan hastanın yüzde 83’ünde komorbid depresyon ve yüzde 56’sında komorbid demans mevcut olduğu tespit edilmiştir (33). Parkinson hastalarında depresyonun çalışıldığı başka bir çalışmada, Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)’nde eşik değer üzerinde olan hastaların depresyon paternlerinin atipik olduğu, hastaların geçmişleriyle ilgili suçluluk gibi duygular hissetmediği görülmüştür (34,35). Literatürde aynı zamanda apati ve depresyonun birbirinden bağımsız olarak yalnız başına da ortaya çıkabildiği gösterilmiştir(36). Bu çalışmalarda da bahsedildiği gibi apati ve depresyon arasındaki en önemli fark hastanın duygu durumundadır. Apatide hastanın duygu durumu nötral iken depresyondaki hastalar negatif duygu duruma sahiptirler.

Tablo 4.2 : Apati ve depresyonun birbirinden ayrı ve ortak noktaları

Apati	Ortak	Depresyon
Başka birisi tarafından teşvik edilmediği takdirde aktivitelere katılmada azalma	Fizikomotor gerileme	Suçluluk duygusu
Yeni aktivitelere başlamaya azalmış ilgi	Normal ilgili olunan konulara karşı azalmış heves	Negatif hisler
Sosyal veya günlük aktivitelere olan ilgi kaybı	Anerji	Çaresizlik ve umutsuzluk duygusu
Duygusal tepkisizlik	Anhedoni	Pesimizim
Başka kişilerin duygularına ve ilgilerine karşı umursamazlık	Ortalamadan daha az fiziksel aktivite	Anksiyete
Normale göre azalmış duygulanım		İntihara meyil

Apatinin PH'da sık görülen ve motor semptomlardan önce de mevcut olabilen motor olmayan bulgulardandır. Çalışmalar apatinin yeni başlangıçlı tedavi edilmemiş Parkinson hastalarında apatinin görülme oranını yüzde 20 ila 36 arasında göstermiştir (37,38). 5-10 yıl süreli ve demanslı hastalarda apati görülme oranlarının yüzde 60 civarına da yaklaştığı görülmüştür (27,39,40). Apati aynı zamanda Parkinson hastalarında en sık olarak görülen motor olmayan *temel* bulgulardan biridir (36). Bu sebeplerden ötürü Parkinson Hastalığı apatiyi değerlendirmek açısından uygun ve önemli bir zemin oluşturmaktadır.

Literatürde çalışmalar apatinin ortaya çıkmasındaki mekanizma için, amaca yönelik davranışın üç alt tipindeki işleme bozukluklarını öne sürmüştür. Bu üç alt başlık emosyonel-afektif tip bozukluk, kognitif bozukluk ve oto-aktivasyon bozukluklarıdır.(29,41). Aynı zamanda prefrontal korteksin direkt lezyonlarında ve de basal ganglia disfonksiyonlarında apatinin ortaya çıkışı sıklıkla bildirilmiştir. Bu sebeple apatinin altında prefrontal korteks ve basal ganglia temelli bozukluklar olduğu söylenebilir. Levy ve Dubois (2016) tarafından yapılan çalışmada bahsi geçen amaca yönelik davranış ile ilgili 3 alt tip işleme bozukluğunu mekanizmaları ve patofizyolojileri açısından detaylandırmıştır(29);

- *Emosyonel-afektif tip bozulma*, kişinin iç veya dış uyaranlardan gelen uyarılardan aldığı haz veya bu uyarılara verdiği motivasyonel değerlerin azaldığı durumlardır. Emosyonlar bir davranışın içeriğine dair analizler yapıp bu davranışa motivasyonel bir değer bir biçmek için elzemdir. Emosyonel-afektif bozulma sonucunda kişinin bazı eylemlere başlama veya sonunu getirmeye olan isteğin azalması veya gelecek aksiyonlarla ortaya çıkacak sonucu değerlendirme yeteneğini kaybetmesi ile apatiye yol açabilir. Orbitomedial ve ventromedial prefrontal korteks'in amigdala ve nucleus accumbens'in bağlantılılığındaki bozulmalar emosyonel-afektif tip bozukluk ile ilişkilendirilmiştir.
- Amaca yönelik davranıştaki bozulmanın ikinci alt tipi *kognitif bozukluk* veya kognitif durgunluktur. Kognitif durgunluk durumunda kişinin davranışa başlamasındaki plan yapma süreci sekteye uğrar. Planlama, çalışma belleği, dikkatin kaydırılması gibi birden fazla yürütücü işlevdeki bozulmanın sonucunda meydana gelir. Yürütücü işlevlerdeki bozukluğun nörodejeneratif hastalıklarda görülen apati ile en yüksek korelasyona sahip olduğu görülmüştür (42,43). Kognitif bozulma veya kognitif durgunluk durumunun dorsolateral prefrontal korteks, lateral kaudat ve putamen ve anterior cingulate korteks'ten oluşan ağdaki patolojilerden kaynaklandığına dair çalışmalar mevcuttur (44).
- Apatinin oluşmasında rol oynayan üçüncü bileşen de kişinin dış uyarı olmadan "kendi kendini aktive etmesi" veya "*oto-aktivasyon*" süreçlerinin bozulması sonucunda kişinin "söyleyecek veya yapacak bir şeyi olmadığı" mental olarak boşluğa düşmesi durumudur. Kişi dışarıdan bir uyarı olmadığı takdirde herhangi bir eyleme başlamaz. Oto-aktivasyon süreçlerindeki bozulmanın, Anterior cingulate korteks ve kaudat nukleus tarafından sağlanan medial ve lateral prefrontal kortekslerin bağlılığının bozulduğu hastalarda görüldüğü bulunmuştur (45–47).

Literatürde, sıraladığımız bu üç alt tip de prefrontal korteks – basal ganglia bölgelerindeki fonksiyon bozuklukları çerçevesinde açıklanmıştır. Ancak son dönemde yapılan güncel çalışmalar bu üç alt tipin yanında lateral parietal korteks temelli başka bir mekanizma daha öne sürmektedir. Bu teoriye göre inferior parietal

lobülün amaca yönelik davranışta rol sahibi olduğu ve bu bölgede fonksiyon kaybına neden olabilecek patolojilerin, özellikle daha önce bahsettiğimiz diğer üç alt tip işleme bozukluklarına sebep olan prefrontal – basal ganglia yolaklarının hali hazırda bozulmuş olabileceği nörodejeneratif hastalıklarda, apatinin ortaya çıkışında pay sahibidir. Inferior parietal lobül amaca yönelik davranışta niyetin oluşmasında rol oynayan beyin bölgelerinden biridir. Ayrıca bu bölge, lokasyonu açısından, hem görev-negatif çalışan içe odaklı DMN’de hem de Fronto-Parietal kontrol network’ü (FPCN), Saliency Network (SN)’ü gibi görev pozitif çalışan dışa odaklı networklerde aktiftir. Bu açıdan da iç kaynaklı durumların amaç doğrultusunda yapılan davranışlara dönüştürülmesine de yardımcı oluyor olabilir. Inferior parietal lobül’ün bahsettiğimiz fonksiyonundaki bozulma da apatinin oluşmasına bu şekilde katkıda bulunuyor olabilir.

Apatinin altında yatan yapısal ve fonksiyonel bozuklukları göstermek için literatürde çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Stroke sonrası frontal lob ve basal ganglia’da hasar oluşan hastalarda apati geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (48–50). Yine frontal lobda nucleus accumbens’te ve insular korteks’te hacim azalmasının apatiyle korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır (51,52). Aynı zamanda frontostriatal yolaklardaki dopamin eksikliğinin apatiye etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır (29). Apatinin fizyopatolojisini fonksiyonel konnektivite üzerinden araştırmayı hedef alan çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Örneğin, Onoda ve ark. ant. Singülat girus üzerinden Saliency network aktivitesinin depresyonda artarken apatide azaldığını göstermişlerdir (53) Başka bir çalışmada da benzer bir şekilde basal ganglialar ve anterior cingulate korteks arasındaki fonksiyonel bağlantılılığın apatili hastalarda azaldığı gösterilmiştir (54). Baggio ve ark. yaptıkları çalışmada, yapısal MRG analizlerinde bir farklılık bulmazken, apatili Parkinson hastalarında normal kontrollere ve apatili olmayan parkinsonlu hastalara göre sol hemisferdeki limbik striatal ve frontal alanları içeren fonksiyonel ağlarda azalmış bağlantılılık bildirmişlerdir (55). Skidmore ve ark tarafından yapılan bir çalışmada fMRG analizleri sonucunda Lateral parietal korteksin apati hastalarında azalmış ALFF sinyali ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (56).

4.3 Dinlenme Durumu Ağları (Resting State Networks - RSNs) ve Fonksiyonel MRG

Beynimizin fonksiyonlarına dair yapılmış çalışmalar çoğunlukla spesifik bir işlevin beyin üzerindeki lokalizasyona odaklanmıştır. Bu fonksiyonel lokalizasyonlar ilk olarak Broca'nın çalışmalarından itibaren yapılmış lezyon sonrası semptom haritaları ile elde edilmiştir. Daha sonrasında PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve fonksiyonel MRG gibi non-invazif görüntüleme çalışmaları beyindeki fonksiyonel organizasyonlarla ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. PET gibi fMRG de kan oksijen seviyesi ölçümleri üzerinden çalışır. fMRG lokal olarak kan oksijen seviyesine dayalı sinyallerdeki (BOLD – *Blood Oxygen Level Dependant* signal) değişimi ölçer. Fonksiyonel MR görüntüleme çalışmalarının büyük bir kısmı çekim esnasında kişiye verilen bir görev esnasındaki BOLD sinyallerindeki değişimi ölçme üzerine yapılmıştır. Beynin metabolizmasının mental olarak yorucu aktivitelerde dinlenme durumu aktivitesine göre minimal değişiklik gösterdiği göz önünde bulundurulursa, beyin işlevlerinde dinlenme durumu aktivitesinin önemli rol oynadığı düşünülebilir (57).

Biswal ve ark'ın 1995 tarihli çalışması beyindeki dinlenme durumu aktivitesini gösteren ilk çalışma olarak literatüre geçmiştir. Bu çalışmada sağ ve sol motor korteksin dinlenme durumu esnasındaki senkron aktivitesi gösterilmiş, daha sonraki çalışmalarda da farklı bölgelerde bağlantılılık gösteren ağlar bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda bulunan başlıca dinlenme durumu ağları şunlardır:

- *Saliency Network*: Dorsal Anterior Cingulate korteks, bilateral Insula ve presuplementer motor alanı kapsar. Dışarıdan gelen dikkat çeken uyarıların filtrelenmesinde, işlenmesinde ve bir sonraki davranışa karar vermemizde rol oynar.
- *Auditory Network*: Sağ ve sol primer işitsel korteks Heschl's gyrus, planum polare ve temporale, lateral superior temporal gyrus ve posterior insular cortex'ten oluşur.
- *Visual Network*: Lingual Gyrus ve inferior precuneous gibi oksipital lobdaki extrastriate alanlar ve bilateral calcarine sulcus medial visual alanları,

okspital pole'dan superior parietal kortekse kadar uzanan kısımlar da lateral görme alanlarını oluşturur.

- *Visiospatial Network*: Oksipito-parietal kesişimin posterior parietal korteks kısmı, precuneous'un orta kısmı, posterior cingulate korteks ve frontal pole'dan oluşan bölgeler visuospatial network olarak adlandırılmıştır. Lateral posterior alanlardaki lezyonların hastalarda mekânsal dikkatin bozulmasına yol açtığı görülmüştür ve bu bulgular posterior parietal korteksin dış mekânsal uyarıların işlenmesinde rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır.
- *Default Mode Network*: Temel olarak posterior cingulate korteks, medial prefrontal korteks ve lateral parietal korteks'i kapsar. Bu network yalnızca task-negative durumlarda aktiftir, yani amaca yönelik davranış esnasında deaktive olur. Fonksiyonları arasında iç muhakeme, aktif epizodik bellek, zihin gezinitisi (mind wandering) ve sosyal biliş (social cognition) vardır.
- *Language Network*: Broca ve Wernicke alanlarının yanı sıra prefrontal, temporoparietal ve subcortical alanlara da uzanır. Konuşma, okuma, anlama ve taklit etme fonksiyonları vardır.
- *Executive Network ve Executive Control Network*: Dorsolateral Prefrontal Korteks ve posterior parietal korteks Executive Network'ü oluşturur. Bu ağ yürütücü işlevlerde aktiftir. Anterior Cingulate korteks, paracingulate gyrus, superior ve medial frontal gyrus ve talamus'un subkortikal kısımları Executive Control Network'ü oluşturur. Bu ağ çalışma belleği ve bilişsel kontrol gereken görevler esnasında aktiftir.
- *Sensorymotor Network*: Primer sensorimotor korteks, suplementer motor alan ve sekonder somatosensor alanlardan oluşan bu network, dış uyaranların işlemlenmesi ve motor fonksiyona hazırlık süreçlerinden sorumludur.
- *Dorsal Attention Network*: Task-positive, yani aktif amaca yönelik işlev esnasında çalışan, en öne çıkan network'tür. Intraparietal sulkus ve frontal ve sekonder göz alanlarını kapsar. Bu ağın işlevlerine bir örnek olarak yabancı bir yolda araba kullanırken tabelalara dikkat etmek verilebilir.
- *Ventral Attention Network*: DAN gibi bir diğer öne çıkan dikkat ağıdır. Bottom-up, dış uyaran temelli, dikkat süreçlerini yönettiği düşünülmektedir.

Örnek olarak trafikte önünüze ani bir şey çıkması sonucunda frenlemek verilebilir.

Çeşitli patolojilerde beyindeki dinlenme durumu ağlarının aktivitelerindeki veya bağlantısallığındaki farkların göz önüne koyulması için fMRG üzerinden yapılan çalışmalar geçtiğimiz yıllarda yaygınlaşmaya başlamıştır. fMRG analizi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden en yaygın olarak kullanılanlardan ikisi *seed-based* (tohum temelli) bağlantısallık analizidir ve bağımsız bileşen analizidir (ICA – Independent Component Analysis).

Seed-based bağlantısallık analizi, dinlenme durumu aktivitesinin ilk olarak gösterildiği Biswal ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kullanılan yöntemdir. Bu analiz yöntemi ile beyinde önceden seçilmiş bir bölgenin (ROI – *Region Of Interest*) beyin diğer bölgeleriyle olan bağlantısallığı hesaplanır. Bu yöntem için en önemli hususlardan biri, araştırılmak için belirlenen bölgenin, yani ROI'nin, yapılan çalışmanın hipotezine göre hesaplanıp belirlenmesidir. ROI'lerin önceden belirlenmesi analizin direkt olarak yorumlanmasını kolaylaştırır. Ancak bu durum aynı zamanda bu yöntemin kısıtlılıklarındandır. Bağlantısallık sonuçlarının ROI olarak seçilen bölgeye göre değişmesi bu analizin biasa yatkınlığını artırmaktadır.

Dinlenme durumu fMRG analizinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir diğeri de bağımsız bileşen analizi (ICA)'dir. Bu yöntem ile BOLD sinyalleri, zamansal olarak birbirine bağlı mekânsal haritalar şeklinde temsil edilen fonksiyonel ağlara, yani bileşenlere, ayrılır. Her bir fonksiyonel ağ, veya bileşen, senkronize aktivite gösteren nöronlardan oluşan bağımsız ağları temsil eder. Veri odaklı (data-driven) bir yöntem olan bağımsız bileşen analizinin avantajlarından biri, seed-based bağlantısallık analizindeki aksine, analiz edilecek bölge için çalışma öncesi herhangi bir varsayımda bulunmaya gerek olmamasıdır.

Graph teorisi temelli analiz yöntemi rs-fMRG analizinde bahsi geçen diğer iki analiz yönteminden daha farklı bir yaklaşım sunan bir diğer yöntemdir. Graph teorisinde bir ağ, düğümler (node) ve bu düğümleri birbirine bağlayan kenarlardan (edge) meydana gelir. Beyindeki her bir dinlenme durumu ağı bir düğüm ve bu

ağların birbirleriyle olan korelasyonları kenar olarak kabul edilerek graph teorisi temelli hesaplamalar yapılabilir.



5.MATERYAL METOT

5.1 Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada Parkinson hastalarında gözlenen apatinin, apatisi olan Parkinson hastalarında, apatisi olmayan Parkinson hastalarında ve sağlıklı kontrollerdeki dinlenme durumu fonksiyonel ağlarındaki değişimlerle ilişkisi ve aynı zamanda bu gruplar arasındaki bilişsel işlevlerdeki performans farklılıklarının nöropsikometrik testler aracılığı ile ortaya konması amaçlanmaktadır.

5.2 Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çalışmanın katılımcılar ile sözlü iletişim içeren kısımları İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi Nöroloji Kliniğinde, katılımcılarının datalarının teknik analizleri ise Kognitif Afektif Nörobilim Laboratuvarında (fINCAN) yürütülmüştür.

5.3 Çalışmanın Katılımcıları ve Grupların Düzelmesi

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Nöroloji Kliniğine başvuran ve “United Kingdom Parkinsons’s Disease Society Brain Bank” kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı alan 49 hasta ve 25 sağlıklı katılımcı dahil edildi (58). Katılımcıların tamamı çalışma konusunda bilgilendirildi ve katılmaya gönüllü olduklarını beyan eden onam formunu imzaladı. Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 25/05/2022 tarihinde E-10840098-772.02-3155 numarası ile alındı.

Katılımcılar, apatisi olan Parkinson hastaları (phAp), apatisi olmayan Parkinson hastaları (phNonAp) ve sağlıklı kontroller (HC) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Apati grubuna dahil olmak için kriter, klinik muayenede ve Nöropsikiyatrik Envanterde apati bulgusuna sahip olmak ve Apati Değerlendirme Ölçeği (Apathy Evaluation Scale - AES)’nden 36 puan ve üzeri almak olarak belirlendi. Bu kriterleri karşılamayan hastalar phNonAp grubuna dahil edildi.

Grupların hepsi, yaş, eğitim süresi gibi demografik özellikler; deney grupları ise hastalık süresi, UPDRS (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği), gibi klinik özellikler açısından eşitlenerek oluşturuldu.

5.3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri

Çalışma için potansiyel katılımcılar arasından

- Katılım için onay vermeyen kişiler,
- Geçmişinde madde bağımlılığı, alkol bağımlılığı, epileptik nöbetler, kafa travması ve inme öyküsü olan kişiler,
- Parkinson plus sendromları gösteren kişiler (piramidal-serebellar muayene bulguları, yukarı bakış paralizi, otonom disfonksiyon vb.),

çalışmaya dahil edilmedi.

5.4. Veri Toplama Araçları

5.4.1. Demografik verilerin kaydedilmesi

Klinik değerlendirme sırasında hastalardan detaylı anamnez alınmış ve nöropsikometrik değerlendirme öncesinde demografik veriler kaydedilmiştir.

5.4.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi

Katılımcıların bilişsel işlevleri nöropsikometrik batarya ile değerlendirilmiştir. Nöropsikometrik batarya sırası ile Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) Kişisel ve aktüel bilgiler, WBÖ Oryantasyon, WBÖ R Sayı Menzili, Stroop Test (Stroop Color Word Test-SCWT), Sözel Akıcılık Testleri, Soyutlama Becerileri, Saat çizme testi (Clock Drawing Test-CDT), WBÖ Görsel Bellek alt testi, WBÖ Mantıksal Bellek alt testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST), Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test-BNT), Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test-BFR), Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği, Apati Değerlendirme Ölçeği (Apathy Evaluation Scale-AES), Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory-NPI) ve Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination-MMSE) ile değerlendirilmiştir.

5.4.2.1. WBÖ Kişisel ve aktüel bilgiler ve oryantasyon

Katılımcıların kişisel ve güncel bilgilerini değerlendirmek amacı ile WBÖ Kişisel ve aktüel bilgiler alt testi, zaman ve mekân oryantasyonlarını değerlendirmek amacı ile de WBÖ oryantasyon alt testleri kullanılmıştır. WBÖ kişisel ve aktüel bilgiler alt testi 6, WBÖ oryantasyon alt testi 5 sorudan oluşmaktadır.

5.4.2.2. WBÖ R Sayı Menzili

WBÖ R Sayı Menzili testi ileri ve geri sayı dizilerini içerir (59,60). İleri sayı dizisi 3 basamaktan başlayıp altı denemede 8 basamağa kadar, ters sayı dizisi ise 2

basamaktan başlayıp altı deneme de 7 basamağa kadar çıkar. Her denemede iki farklı sayı dizisi bulunmaktadır. Sayıların her biri saniye bir sayı olacak şekilde okunmaktadır. Düz sayı dizisinde sayıların okunduğu sıra ile tekrar edilmesi, ters sayı dizisinde ise sondan başa tekrar edilmesi istenir. Katılımcı sayı dizilerini doğru şekilde tekrar edebilirse 1, yanlış tekrar ederse ise 0 puan alınır. Her iki doğru tekrardan sonra bir üst sayı dizisine geçilir. Arka arkaya iki tekrarda hata yapılırsa test sonlandırılır. Doğru tekrar edilen en yüksek basamaklı düz sayı dizisi katılımcının ileri sayı menziline, doğru tekrar edilen en yüksek basamaklı ters sayı dizisi ise katılımcının geri sayı menziline oluşturmaktadır. Düz sayı dizisi performansı kısa süreli bellek kapasitesi ile, ters sayı dizisi performansı ise çalışan bellek işlevleri ile ilişkilendirilmiştir.

5.4.2.3 Stroop Test (SCWT)

J. R. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilen test, bilişsel müdahaleyi engelleme yeteneği olarak tanımlanan Stroop etkisini değerlendirmektedir (61). Test 60 tane kırmızı, mavi, yeşil renklerdeki kutu, ifade ettiği renkle mürekkep rengi farklı olan 60 tane kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşmaktadır. Testte üç görev vardır. İlk görevde farklı renklerde olan kutuların renklerinin adlandırılması istenir. İkinci görevde farklı mürekkep renkleri ile yazılmış olan renk isimlerinin okunması istenir. Üçüncü görevde ise farklı mürekkep renkleri ile yazılmış olan renk isimlerinin mürekkep renklerinin ne olduğunun söylenmesi istenir. Üç görev için de süre kaydedilir. Mürekkep renginin söylendiği üçüncü görevin tamamlanma süresi testi bitirme süresini (toplam süre), mürekkep renginin söylendiği süre ile kelime okuma süresi arasındaki fark ise enterferans süresini oluşturmaktadır. Enterferans süresindeki uzama görece daha otomatik bir süreç olan okumanın engellenmesindeki zorluğu gösterir. Üçüncü görevde mürekkep rengini söylemek yerine yazılan kelime okunursa hata; hata, katılımcı tarafından fark edilir ve düzeltilirse spontan düzeltme olarak değerlendirilir. (62)

5.4.2.4. Sözel Akıcılık Testleri

Sözel akıcılık görevleri belirli bir zaman aralığında leksikal geri çağırma ve üretimi değerlendirmek için kullanılan, yürütücü işlevleri değerlendiren kompleks bir testtir (63). Sözel akıcılık görevleri sırasında özellikle sol temporal ve frontal alanların aktive olduğu bildirilmiştir (64). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması

1994 yılında yapılmıştır. Sözel akıcılık testlerinden biri olan semantik akıcılık testinde katılımcıdan 60 sn. içerisinde verilen kategoride (hayvan) olabildiğinde fazla kelime üretmesi istenir. Kategori dışı kelime sayısı ve perseverasyon sayısı kaydedilir. Sözel akıcılık testlerinden bir diğeri olan fonemik akıcılıkta ise 60 sn. içerisinde farklı harflerle (sırasıyla K, A ve S harfleri) başlayan ve özel isim olmayan olabildiğince fazla kelime üretilmesi beklenir. Özel isim, kategori dışı kelime sayısı ve perseverasyon sayısı kaydedilir. Meyve-isim akıcılığında ise 60 sn. içerisinde bir meyve bir insan ismi çifti üretilmesi istenir. Kategori dışı kelime çiftleri ve perseverasyon sayısı kaydedilir.

5.4.2.5. Soyutlama Becerileri

Soyutlama becerileri atasözü yorumlama testi ve ikili benzerlikler testi ile değerlendirilmiştir (65). Atasözü yorumlama testinde üç tane atasözü sunulur ve herbirinin anlamının açıklanması istenir. İkili benzerlikler testinde ise on tane kelime çifti verilir ve bu kelimeler arasındaki ilişki sorulur. Böylece verilen kelime çiftleri arasında kavram ayırt etme, benzerlik kurma ve kavramlar arasında geçiş yapma yeteneği değerlendirilir. Verilen somut yanıtlar soyutlama becerilerindeki bozulmayı işaret eder.

5.4.2.6. Saat Çizme Tesi (CDT)

Saat çizme testi kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilmesi ve puanlanabilmesi nedeniyle bir tarama aracı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Saat çizme testi sırasında frontal, parietal ve temporal alanların dahil olduğu farklı kortikal sistemlerin aynı anda aktive olduğu düşünülmektedir (66,67). Test öncelikle görsel/yapısal bozuklukları değerlendirmek için kullanılmış olsa da; seçici ve sürekli dikkat, işitsel anlama, işitsel çalışma belleği, görsel bellek, yapılandırma, görsel/uzamsal beceriler, praksis, yürütücü işlevler gibi farklı bilişsel becerileri ölçmektedir (68). Saat çizme testinin dairenin sunulup sunulmamasına, skora çeşitlerine ve gösterilen zamana göre farklı versiyonları geliştirilmiştir (69–72). Bu çalışmada daire katılımcıya hazır olarak sunulmuş, 4'lü skora kullanılmış ve gösterilmesi gereken zaman olarak da onbiri on geç verilmiştir.

5.4.2.7. WBÖ görsel bellek alt testi

WBÖ görsel bellek alt testi görsel olarak sunulan materyalin anlık kayıt ve geri çağırılma süreçlerini değerlendirmektedir. Test uyaranları üç farklı kart üzerinde sunulan toplam dört geometrik figürdür. Birinci ve ikinci kart birer figür, üçüncü kart ise iki figür içermektedir. Figürlerin zorluğu ilk gösterilen karttan son gösterilen karta doğru artmaktadır. Kartlar 10 sn. boyunca katılımcıya gösterilir. Ardından, katılımcıdan aklında kalan deseni kağıda çizmesi istenir. Çizim tamamlandıktan sonra tanıma kartları gösterilir. Tanıma kartları hedef figürü ve çeldirici figürleri içerir. Katılımcının çeldiriciler arasından hedef figürü tanıması beklenir. 30 dakikalık bir gecikmeden sonra katılımcıdan aklında kalanları bir daha kağıda çizmesi istenir ve tanıma kartları tekrar sunulur. Kartlardaki figürler gösterildikten hemen sonra çizilen figürler anlık bellek kapasitesini, 30 dakikalık gecikmeden sonra çizilen figürler ise uzun süreli bellek kapasitesini göstermektedir. (60)

5.4.2.8. Apati Değerlendirme Ölçeği (AES)

1991 yılında apatinin ilk tanımını da yapan Marin tarafından geliştirilmiş bir ölçektir (73). Kişilerin amaca yönelik davranışlarındaki azalmaların ölçülmesi için kullanılan ölçeklerden biridir. 18 sorudan oluşan bu ölçekte yanıtlar 1 ila 4 puan arasında bir değere sahiptir (74). Yani bu ölçekten alınabilecek puanlar 18 ila 72 arasında değişir. Daha yüksek puanlar amaca yönelik davranışın daha azaldığına yani daha apatik duruma işaret eder. Çalışmamızda apatisi olan PH hastaları (phAp) grubu oluşturulurken bu ölçekten 36 puan veya daha üzeri puan almış katılımcılar dahil edilmiştir.

5.4.2.9. Mini Mental Durum Test (Mini Mental State Examination - MMSE)

Mini mental durum değerlendirme testi hastaların bilişsel bozukluklarının düzeyinin değerlendirilmesi için klinikte sıkça kullanılan bir testtir. Oryantasyon, dil, bellek ve vizuo-spasyal becerileri değerlendirir ve testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur (75).

5.4.2.10 Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)

Yesavage ve ark tarafından geliştirilen GDÖ toplamda 30 sorudan oluşur (76). Her bir soru için depresyon ile uyumlu olan cevaplar 1 puan, uyumlu olmayan

cevaplar da 0 puan olarak değerlendirilir. 0 ila 30 puan arası alınabilen bu ankette yüksek puanlar depresyon bulgularının varlığına işaret eder.

5.4.2.11. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bellek ile ilişkili süreçleri ölçen bir kelime öğrenme listesidir (77). Katılımcılara birbirinden bağımsız 15 kelime söylenir. Katılımcıların 15 kelimelik bu listenin ilk söylenişinden hatırlanmayan kelime sayısı anlık kayıt puanını belirler. Daha sonra bu 15 kelimelik liste katılımcılara 10 defa tekrar edilir. Tekrarlar sonrasında katılımcının hatırlayabildiği toplam kelime sayısı SBST öğrenme puanını belirler. Son olarak da 15 kelimelik listenin okunmasından 30 dakika sonra hatırlanmayan kelime sayısı ile de kendiliğinden geri getirme puanı belirlenir.

5.4.2.12. Benton yüz tanıma testi

Testte katılımcılara bir yüz fotoğrafı gösterildikten sonra, katılımcılardan farklı koşullarda ve farklı açılardan fotoğraflanan 6 adet yüz arasından doğru olanı seçmesi istenir (78).

5.4.2.13. Nöropsikiyatrik Envanter (NPI)

İlk olarak demans ile beraber ortaya çıkan davranışsal semptomların değerlendirilmesi için 1994 yılında oluşturulan bu bataryanın Türkiye için güvenilirlik geçerlilik testi 2005 yılında yapılmıştır. Bu bataryada; anksiyete, ajitasyon/agresyon, apati/kayıtsızlık, depresyon/disfori, disinhibisyon, hezeyanlar, halüsinasyonlar, elasyon/öfori, irritabilite/labilite, anormal motor davranış, uyku/gece davranışları, iştah ve yeme değişimleri olmak üzere 12 davranışsal alt başlık bulunur (79).

5.4.3. Parkinson Hastalığı klinik bulguların değerlendirilmesi

5.4.3.1. UPDRS - (Unified Parkinson's disease rating scale)

Parkinson Hastalığının belirti ve semptomlarının zamanla ve/veya ilaç tedavisi ile değişimlerini gözlemlemek için nörologlar tarafından kullanılır. Mental durum, davranış ve ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve tedavi komplikasyonları alt başlıklarından oluşmaktadır (80). Toplamda 42 soru içeren bu ankette ilk üç bölüm 0-4 arasında puanlanır. Daha sonraki kısımda evet-

hayır soruları ve derecelendirme soruları bulunur. Yüksek skorlar ilerlemiş klinik tabloya işaret eder.

5.4.3.2. Hoehn-Yahr Parkinson hastalığı evreleme ölçeği

Klinikte UPDRS ile birlikte Parkinson hastalığını ilerleyişini gözlemlemek ve hastalığı evrelemek için kullanılan bir ölçektir (81). Parkinson hastaları, hastalıklarının klinik durumlarına göre 1 ila 5 arasında evrelenirler. Bu ölçeğe göre 1.evre en erken evredir ve PH semptomları minimal düzeyde görülür. 5.evre ise hastalığın en ileri evresi olarak kabul edilir.

5.4.3.3. REM uyku davranış bozukluğu tarama anketi (RBDSQ)

REM uyku davranış bozukluğu anketi PH hastalarının uyku davranışlarının değerlendirilmesi için kullanılan bir ankettir (82). Ankette hastaların rüyalarının sıklığı ve içeriği, yatakta partnerine zarar verip vermediği, uykuları esnasında oluşan motor davranışları, ve uyku bozuklukları değerlendirilir. 10 maddeden oluşan bu ankette en yüksek 13 puan alınabilir.

5.4.4. MRG datalarının alınması

Katılımcıların anatomik ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme dataları Philips Achieva (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) 3 Tesla cihazı ile alınmıştır. T1 ve T2 ağırlıklı anatomik datalar 1x1x1 mm çözünürlük ile 190 kesit olarak, fonksiyonel datalar ise 300 volume olacak şekilde, 3x3x3mm çözünürlük ile (TR/TE: 2300/30 ms) kaydedilmiştir. Toplam çekim 12 dakika sürmüştür.

Fonksiyonel çekim sırasında dinlenme durumu aktivitelerini gözlemlemek için katılımcılara yalnızca gözleri açık ve sabit bir noktaya bakar bir şekilde durmaları görevi verilmiştir.

5.4.5. MRG datalarının ön işlenmesi

Katılımcıların MRG datalarının ön işlenmesi Linux 18.3 işletim sistemi üzerinde FSL 6.0 (FMRIB Software Library v6.0) yazılım paketi kullanılarak yapıldı (83,84). Her bir katılımcının çalışmada kullanılacak anatomik (T1-ağırlıklı) ve fonksiyonel olmak üzere iki kısımdan oluşan dataları öncelikle MRG cihazından

çıkan ham DICOM formatından NIFTI (nii.gz) formatına dem2niix isimli yazılım ile dönüştürüldü.

MRG datalarının tümü standart NIFTI formatına dönüştürüldükten sonra, her bir katılımcının anatomik MRG datası FSL yazılım paketinin bir parçası olan fsl_anat paket script'i ile ön işlemeyle alındı. Bu paket script içerisinde yer alan araçlar ile;

- Bias-field düzeltmelerinin yapılması (85)
- Beyin dokusunun çevre dokulardan ayrıştırılması,
- Katılımcıların kendi datalarının linear ve non-linear şekilde (FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*) ve FNIRT (*FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool*) ile) MNI-152 standart düzleme oturtulması (86)

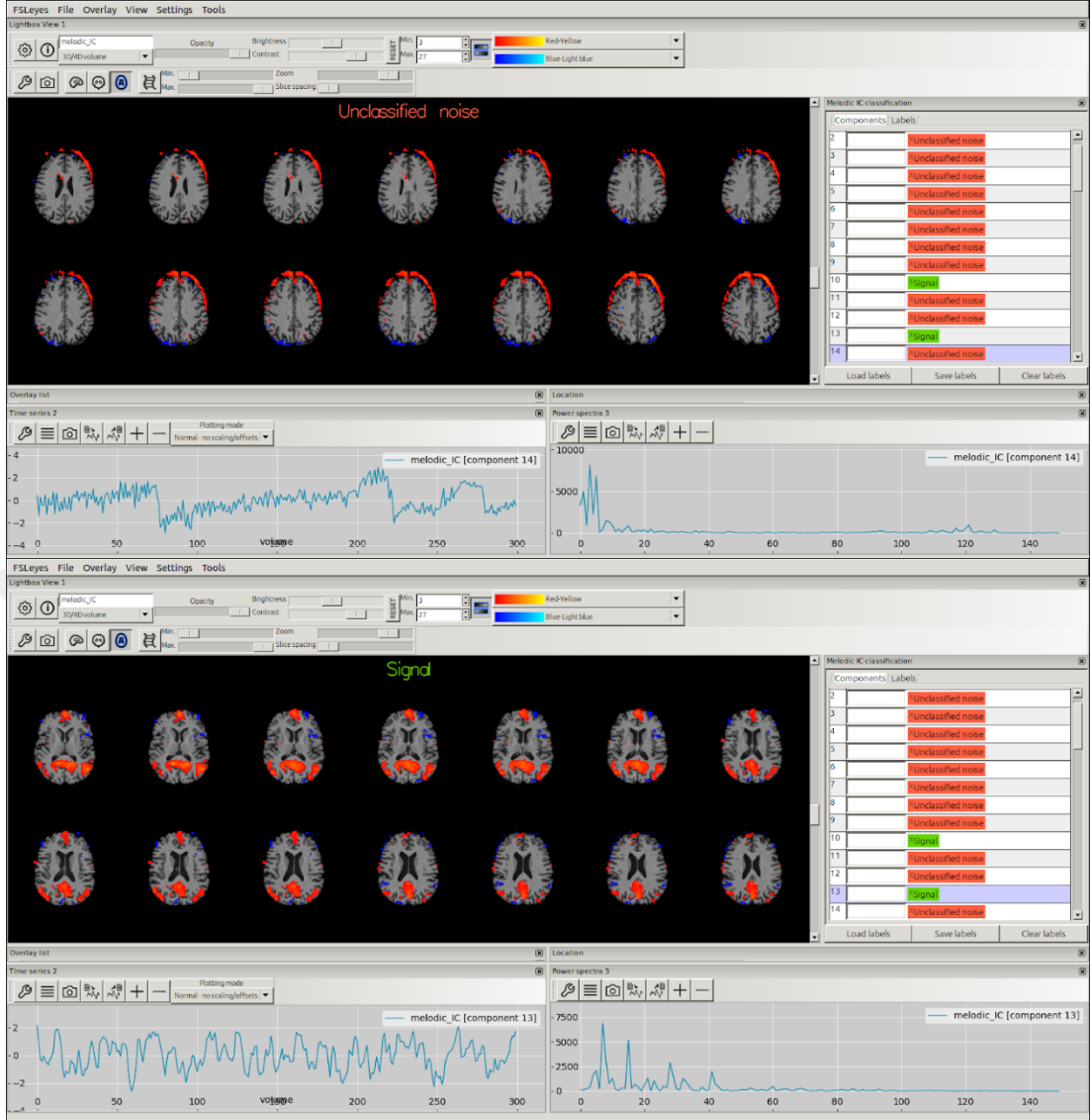
sağlandı.

Fonksiyonel datalarının ön işleminde de FEAT görsel arayüzü ile;

- Çekim esnasındaki hareketlerden oluşabilecek bozuklukların düzeltilmesi (FSL paketinde yer alan MCFLIRT isimli araç ile),(86)
- Beyin dokusunun ayrıştırılması,
- Her bir katılımcının fonksiyonel datasının kendi yüksek çözünürlüklü anatomik datası ile ve MNI-152 standart düzlem ile eşleştirilmesi,
- MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) ile ICA (Independent Component Analysis) bağımsız bileşen analizi (87)

işlemleri yapıldı.

ICA sonucunda çıkan bağımsız bileşenlerden sinyal olarak belirlenmeyen bileşenler FSLeys ile manuel olarak her bir bileşenin zaman serisi ve güç spektrum grafiği izlenerek işaretlendi. Daha sonra işaretlenen bu bileşenler fsl_regfilt script'i ile fonksiyonel datadan ayıklandı.



Şekil 5.1 : FSLeyes yazılımı üzerinden görsel dökülmüş, artefakt ve sinyal olarak işaretlenen bileşenlerin aksiyel kesitte görünüşleri, zaman serileri ve güç spektrum grafiklerinin bir örneği.

5.4.6. MRG datalarının grup analizine hazırlanması

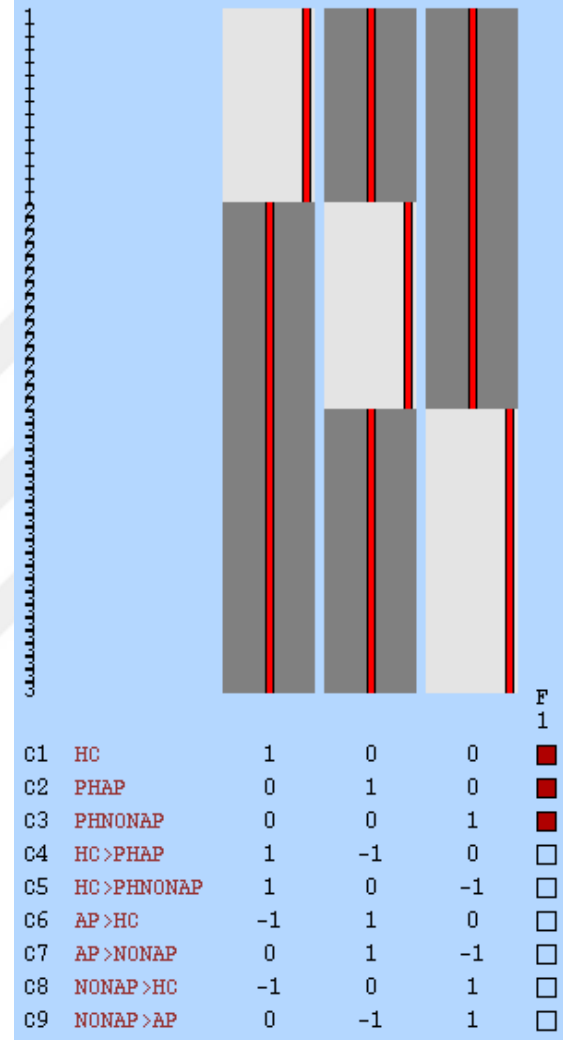
Katılımcıların ön işleme sürecinden geçmiş MRG dataları buldukları gruplara göre sınıflandırıldı.

Gruplar arası farkları gözlemlemek için yapılacak analizde kullanılmak üzere FSL'in MELODIC aracı ile mekansal haritalar oluşturuldu (Grup ICA) (87). Bu araç ile, her katılımcının datasını zamansal olarak uç uca eklenip, ICA (Bağımsız Bileşen

Analizi) yapılarak bütün gruptan gelen aktivasyon alanlarını temsil eden 20 bağımsız bileşen haritası oluşturuldu.

Daha sonra General Linear Model (GLM) ile oluşturulan dizayn matris ile grup analizlerinin yapılma düzeneği oluşturuldu. Bu dizayna göre aşağıda belirtildiği şekilde 9 adet kontrast belirlendi:

- C1: Sağlıklı kontroller grup ortalamaları
- C2: Apatisi olan Parkinson hastaları grup ortalamaları
- C3: Apatisi olmayan Parkinson hastaları grup ortalamaları
- C4: Sağlıklı kontrollerin apatisi olan PH'larına kıyasla daha yüksek oranda aktivite gösterdiği bileşenler
- C5: Sağlıklı kontrollerin apatisi olmayan PH'larına kıyasla daha yüksek oranda aktivite gösterdiği bileşenler
- C6: Apatisi olan PH'larının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bileşenler
- C7: Apatisi olan PH'larının apatisi olmayan PH'larına kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bileşenler
- C8: Apatisi olmayan PH'larının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bileşenler
- C9: Apatisi olmayan PH'larının apatisi olan PH'larına kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bileşenler



Şekil. 5.2: Gruplar arası karşılaştırma için oluşturulan dizayn matrisinin görsel dökülmüş hali.

Gruplar arası karşılaştırmalar her hastanın ön işlemlenmiş MRG datası, 20 bileşenli grup bağımsız bileşen haritası ve dizayn matrisinin girdi olarak verildiği FSL yazılım paketinin dual_regression script'i ile yapıldı (87,88). Bu analizin ilk aşamasında her katılımcının kendi fonksiyonel MRG datasından grup ICA sonucunda elde edilen her bir bileşen için zaman serileri elde edildi. Analizinin ikinci aşamasında ilk aşamada elde edilen bu zaman serileri regressor olarak kullanılarak yine her bir katılımcıya özel her bir grup ICA bileşeni için mekânsal haritalar elde edildi. Analizin son kısmında ise gruplar arası fark gösteren alanların tespiti, ikinci aşamada her katılımcı için elde edilen mekânsal haritalar kullanılarak ve 5000 non-parametrik permütasyon ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak yapıldı.

Farklı sonuç gösteren voxellerin beyin yapıları üzerinde eşlendiği kısımların tespiti FSLeyes üzerinde Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal atlasları kullanılarak yapıldı.

6. BULGULAR

6.1. Katılımcıların Demografik ve Bilişsel İşlevleri

Katılımcıların PH düzeylerini belirlemek için UPDRS ve HYE, duygudurumlarını incelemek içinse GDÖ ve AES kullanılmıştır. Katılımcıların genel bilişsel durumları MMSE, davranışsal ve nöropsikiyatrik bulguları NPI ile değerlendirilmiştir. Halüsinasyon bulgusu UM-PDHQ ve REM uyku davranış bozukluğu bulgusu RBDSQ ile ölçülmüştür.

Kontrol ve deney grupları yaş, eğitim seviyesi, ve cinsiyet açısından eşitlenerek oluşturulmuştur. Deney grupları ise hastalık süresi, PH evrelerine göre eşitlenmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1'de özetlenmiştir. Katılımcıların el tercihleri, Edinburg el tercihi anketi ile değerlendirilmiş ve hepsinde sağ elin baskın olduğu bulunmuştur.

Tablo 6.1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

	phAp (n=16)	phNonAp (n=22)	Kontrol (n=15)	
	Ortama (SS)	Ortama (SS)	Ortama (SS)	<i>p</i> değeri
Yaş	70.88 (8.76)	66.59 (11.22)	62.6 (7.57)	.058
Cinsiyet (K/E)	7/9	11/11	8/7	.929
Eğitim	5,06 (4.54)	6.77 (3.7)	8.07 (3.75)	.106
Hastalık süresi (ay) ^a	70.56 (41.68)	86.29 (45.12)	-	.285
UPDRS motor alt puanı ^a	34.93 (14.62)	27.2 (12.04)	-	0.95
AES	44.94 (8.14)	22.77 (3.55)	18.73 (11.58)	< .001
UM-PDHQ ^a	2.44 (3.98)	2.05 (3,28)	-	1
HYE ^{a,b}	2	2.5	-	.339
MMSE	18.69 (3.11)	23.59 (2,72)	27.33 (1.76)	< .001
GDÖ	16.69 (5.9)	7.36 (4.05)	5.27 (6.63)	< .001
NPI sıklık*şiddet	21.13 (14.22)	10.14 (14)	1.4 (3.07)	< .001
NPI sıkıntı	11 (6.63)	6.95 (11.16)	0.47 (0.99)	< .001
RBDSQ	4,2 (2,21)	4,38 (3,01)	0	< .001

^a phAp ve phNonAp grupları kıyaslanmıştır.

^b Medyan değerleri gösterilmiştir.

Deney grupları AES'ten alınan puanlar doğrultusunda oluşturulduğu için, beklendiği üzere grupların AES skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir ($X^2_{(2)} = 42.531$, $p < .001$). Hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 = .79$) bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalarla farkın phAp ile kontrol, phNonAp ile kontrol ve phAp ile phNonAp grupları arasında olduğu belirlenmiştir, $p < .001$ (Tablo 6.2).

Tablo 6.2: AES çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	p -değeri	Anlamlı fark
phAp	16	45.5	2	41.648	< .001	phAp ve kontrol
phNonAp	22	25.02				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	10.17				phAp ve phNonAp

Grupların MMSE puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark kaydedilmiştir ($F_{(2,50)} = 42.531$, $p < .001$, $\eta^2 = .62$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, kontrol grubunun deney gruplarına kıyasla ve phNonAp grubunun phAp grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek MMSE ortalamasına sahip bulunmuştur, $p < .001$ (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. MMSE çoklu karşılaştırma sonuçları

MMSE			Ortalama (SS)	p -değeri
Tukey HSD	phAp	phNonAp	23.59 (2.72)	< .001
		Kontrol	27.13 (1.36)	< .001
	phNonAp	phAp	18.69 (3.11)	< .001
		Kontrol	27.33 (1.76)	< .001

Grupların GDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark kaydedilmiştir ($F_{(2,50)} = 20.173$, $p < .001$, $\eta^2 = .45$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, phAp grubunun phNonAp ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek GDÖ ortalamasına sahip olduğu gözlenmiştir, $p < .001$ (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. GDÖ çoklu karşılaştırma sonuçları

GDÖ			Ortalama (SS)	<i>p</i> -değeri
Tukey	phAp	phNonAp	7.36 (4.05)	< .001
		Kontrol	5.27 (6.63)	< .001
	phNonAp	phAp	16.69 (5.9)	< .001
		Kontrol	5.27 (6.63)	.488

NPI toplam puan ($X^2_{(2)} = 25.46$, $p < .001$) ve NPI sıkıntı puanında ($X^2_{(2)} = 26.743$, $p < .001$) gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir. NPI toplam puan için hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 = .48$) bu farkın zayıf düzeyde olduğunu; NPI sıkıntı için hesaplanan etki büyüklüğü ise ($\eta^2 = .5$) farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, NPI toplam puan (Tablo 6.5). ve NPI sıkıntı puanlarında (Tablo 6.6) gruplar arasında izlenen farkların phAp ile kontrol, phNonAp ile kontrol ve phAp ile phNonAp grupları arasında olduğu belirlenmiştir, $p < .01$.

Tablo 6.5. NPI toplam puanlarında çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	<i>p</i> -değeri	Anlamlı fark
phAp	15	39.6	2	25.46	< .001	phAp ve kontrol
phNonAp	22	29.39				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	12.1				phAp ve phNonAp

Tablo 6.6. NPI sıkıntı puanlarında çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	<i>p</i> -değeri	Anlamlı fark
phAp	15	38.69	2	26.743	< .001	phAp ve kontrol
phNonAp	22	27.59				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	11				phAp ve phNonAp

Grupların RBDSQ puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($F_{(2,6)} = 16.701, p < .001, \eta^2 = .43$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek RBD ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .001$ (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. RBDSQ çoklu karşılaştırma sonuçları

RBD			Ortalama (SS)	<i>p</i> -değeri
Games Howell	phAp	phNonAp	4.38 (3.01)	.969
		Kontrol	0	< .001
	phNonAp	phAp	4.2 (2.21)	.969
		Kontrol	0	< .001

Grupların yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık süresi, UPDRS motor alt puanı, UM-PDHQ puanı, HYE evreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir, $p > .05$.

Grupların bilişsel özelliklerini belirleme amacı ile katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmeleri nöropsikologlar tarafından yapılmıştır. Nöropsikolojik değerlendirmede sırası ile yürütücü işlevleri değerlendirmek için Stroop Test, sözel akıcılık testleri ve Saat Çizim Testi, bellek işlevlerini değerlendirmek için WMS görsel bellek alt testi ve Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi; vizyo-spasyal/konstrüktif becerileri değerlendirmek için, Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi; genel bilişsel durumu değerlendirmek içinse MMSE uygulanmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme ortalama iki saat sürmüştür. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları Tablo 6.8’de özetlenmiştir.

Tablo 6.8. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları.

	phAp (n=16)	phNonAp (n=22)	Kontrol (n=15)	
	Ortama (SD)	Ortama (SD)	Ortama (SD)	<i>p</i> -değeri
Stroop Enterfeans Süresi	71 (24.48)	76.5 (29.07)	56.6 (22.01)	.104
Stroop Spontan Düzeltme ^a	2.38 (2.45)	4.81 (3.97)	1.8 (1.74)	.049
Stroop Hata sayısı ^a	24.75 (25.74)	9.13 (13.96)	1.27 (3.06)	.01

Semantik Akıcılık	10.56 (3.46)	12.95 (5.57)	18.67 (3.81)	< .001
Fonemik Akıcılık	12.67 (9.67)	23.95 (14.06)	29.27 (11.73)	.008
Meyve-İsim Akıcılığı	2.69 (2.21)	4.95 (2.31)	6.73 (1.53)	< .001
Saat Çizme Testi	1.57 (1.4)	2.71 (1.31)	3.8 (0.56)	< .001
WMS Görsel Anlık Bellek	4.29 (2.61)	5.22 (4.07)	9.2 (2.15)	< .001
WMS Görsel USB	2.57 (2.34)	3.67 (4)	6.8 (3.47)	.005
SBST USB	3.81 (3.45)	5.55 (3.97)	10.4 (2.17)	< .001
SBST Tanıma	3.38 (2.34)	5.86 (2.95)	4.33 (1.99)	.014
Çizgi Yönü Belirleme	7.83 (10.21)	15.08 (8.24)	20.47 (5.4)	.005
Yüz Tanıma	37.63 (6.16)	37.86 (5.85)	42.87 (6.14)	.028

^a Medyan değerleri gösterilmiştir.

Stroop enterferans süre ortalamasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir, $p > .05$.

Stroop spontan düzeltme sayısı puanlarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($X^2_{(2)} = 6.019$, $p < .05$, $\eta^2 = .17$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, gruplar arasında fark izlenmemiştir, $p > 0.017$ (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Stroop spontan düzeltme sayısı puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	p -değeri	Anlamlı fark
phAp	8	17.75	2	6.019	< .05	-
phNonAp	16	25.22				-
Kontrol	15	15.63				-

Stroop hata sayısı puanlarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($X^2_{(2)} = 9.232$, $p < .05$, $\eta^2 = .17$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, Stroop hata sayısı puanlarında gruplar arasında izlenen farkın phAp ile kontrol ($p < .01$) ve phNonAp ile kontrol grupları ($p < .017$) arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Stroop hata sayısı puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X ²	p-değeri	Anlamli fark
phAp	8	27.13	2	9.232	< .05	phAp ve kontrol
phNonAp	16	22.5				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	13.53				

Grupların semantik akıcılık puan ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($F_{(2,50)} = 13.019$, $p < .001$, $\eta^2 = .52$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük semantik akıcılık puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.11)

Tablo 6.11. Semantik akıcılık puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Semantik akıcılık		Ortalama (SS)	p-değeri	
Tukey HSD	phAp	phNonAp	12.95 (5.57)	.255
		Kontrol	18.67 (3.81)	< .001
	phNonAp	phAp	10.56 (3.46)	.255
		Kontrol	18.67 (3.81)	.001

Fonemik akıcılık puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2_{(2)} = 9.549$, $p < .01$, $\eta^2 = .18$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük KAS puanına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.12)

Tablo 6.12. Fonemik akıcılık çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X ²	p-değeri	Anlamli fark
phAp	9	12.17	2	9.549	< .01	phAp ve kontrol
phNonAp	19	21.55				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	28.47				

Meyve isim akıcılığı puanlarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($X^2_{(2)} = 17.278$, $p < .001$, $\eta^2 = .33$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, meyve isim akıcılığı estinde gruplar arasında izlenen farkın phAp ile kontrol ($p < .001$) ve phAp ile phNonAp ($p < .01$) arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Meyve isim akıcılığı çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	p -değeri	Anlamlı fark
phAp	16	14.66	2	17.278	< .01	phAp ve kontrol
phNonAp	20	27.2				phAp ve phNonAp
Kontrol	15	36.5				

Saat Çizme Testi puanlarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir ($X^2_{(2)} = 18.579$, $p < .001$, $\eta^2 = .35$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, Saat Çizme Testinde gruplar arasında izlenen farkın phAp ile kontrol ($p < .001$) ve phNonAp ile kontrol ($p < .01$) arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Saat çizme testi puanları çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	p -değeri	Anlamlı fark
phAp	14	14.93	2	18,579	< .001	phAp ve kontrol
phNonAp	21	24.43				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	36.87				

Grupların WMS görsel anlık bellek puan ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($F_{(2,44)} = 10.307$, $p < .001$, $\eta^2 = .32$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük WMS görsel anlık puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.15)

Tablo 6.15. WMS görsel anlık bellek puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

WMS görsel anlık bellek puanı	Ortalama (SS)	p -değeri
-------------------------------	---------------	-------------

Games-Howell	phAp	phNonAp	5.22 (4.07)	.712
		Kontrol	9.2 (2.15)	< .001
	phNonAp	phAp	4.29 (2.61)	.712
		Kontrol	9.2 (2.15)	.004

WMS USB puanlarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($X^2_{(2)} = 10.756$, $p < .01$, $\eta^2 = .2$). Mann-Whitney U testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük WMS USB puanına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.16)

Tablo 6.16. WMS görsel USB puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	X^2	p -değeri	Anlamlı fark
phAp	14	18.36	2	10,756	< .01	phAp ve kontrol
phNonAp	18	20.53				phNonAp ve kontrol
Kontrol	15	33.43				

Grupların SBST USB puan ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($F_{(2,50)} = 15.78$, $p < .001$, $\eta^2 = .29$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük SBST USB puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .001$ (Tablo 6.17)

Tablo 6.17. SBST USB puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

SBST USB			Ortalama (SS)	p -değeri
Games-Howell	phAp	phNonAp	5.55 (3.97)	.335
		Kontrol	10.4 (2.17)	< .001
	phNonAp	phAp	3.81 (3.45)	.335
		Kontrol	10.4 (2.17)	< .001

Grupların SBST tanıma puan ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir ($F_{(2,50)} = 4.682$, $p < .001$, $\eta^2 = .16$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, phAp grubunun phNonAp grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük SBST tanıma puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .05$ (Tablo 6.18)

Tablo 6.18. SBST Tanıma puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

SBST Tanıma			Ortalama (SS)	<i>p</i> -değeri
Tukey	phAp	phNonAp	4.33 (1.99)	.012
		Kontrol	10.4 (2.17)	.546
	phNonAp	phAp	3.38 (2.34)	.012
		Kontrol	4.33 (1.99)	.178

Grupların Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi puan ortalamalarında ($F_{(2,31)} = 6.307$, $p < .05$, $\eta^2 = .13$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark kaydedilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, aPH grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük Benton Çizgi Yönü Belirleme puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.19)

Tablo 6.19. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi			Ortalama (SS)	<i>p</i> -değeri
Tukey HSD	phAp	phNonAp	15.08 (8.24)	.14
		Kontrol	20.47 (5.4)	.004
	phNonAp	phAp	7.83 (10.21)	.14
		Kontrol	20.47 (5.4)	.157

Grupların Benton Yüz Tanıma puan ortalamalarında ($F_{(2,50)} = 3.863$, $p < .05$, $\eta^2 = .41$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark kaydedilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar sonucunda, deney gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük Benton Yüz Tanıma puan ortalamasına sahip olduğu görülmüştür, $p < .01$ (Tablo 6.20)

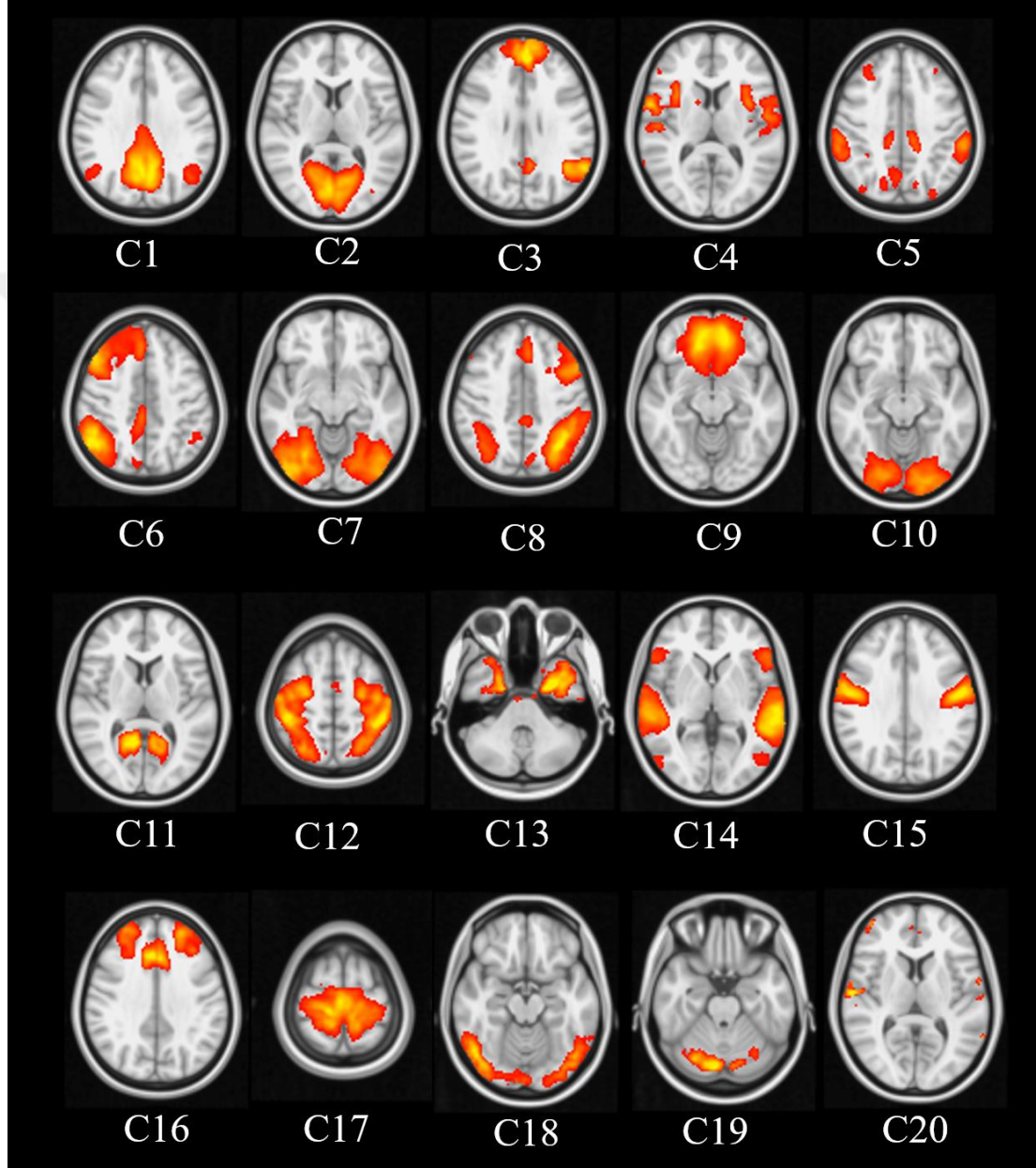
Tablo 6.20. Benton Yüz Tanıma puanı çoklu karşılaştırma sonuçları

Benton Yüz Tanıma			Ortalama (SS)	<i>p</i> -değeri
Tukey HSD	phAp	phNonAp	37.86 (5.85)	.992
		Kontrol	42.87 (6.14)	.049
	phNonAp	phAp	37.63 (6.16)	.992
		Kontrol	42.87 (6.14)	.043

6.2. MRG Analiz Bulguları

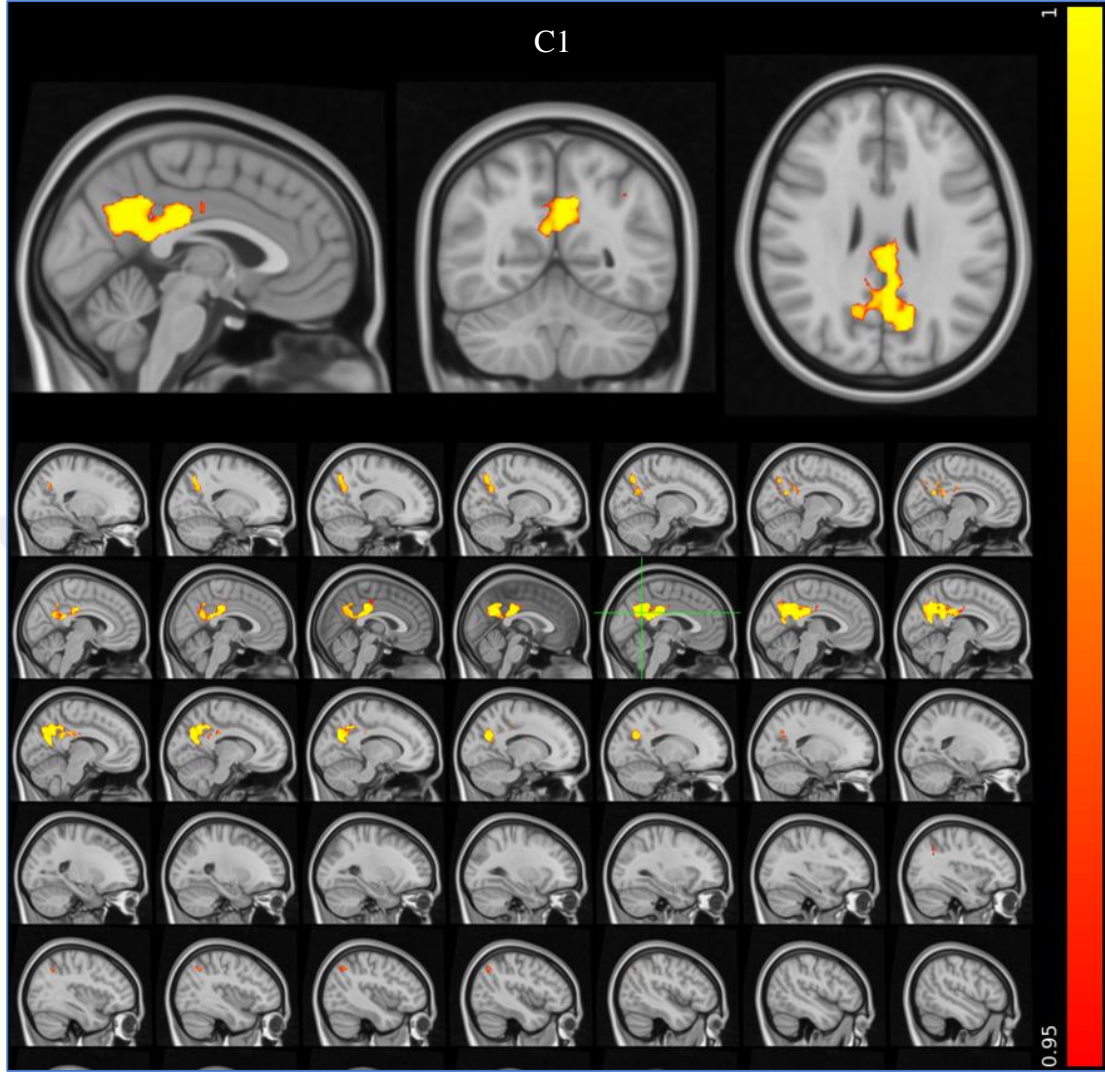
6.2.1. Grup ICA (Bağımsız bileşen analizi) sonuçları

Gruplar arası karşılaştırmada kullanılacak dual_regression analizi için yapılan 20 bileşenli grup bağımsız bileşen analizi sonucunda elde edilen haritaların özet resimleri Şekil 6.1’de verilmiştir.



Şekil 6.1 : 20 Bileşenli Grup Bağımsız Bileşen Analizi (ICA) sonucu elde edilen bileşenlerin özet resimleri.

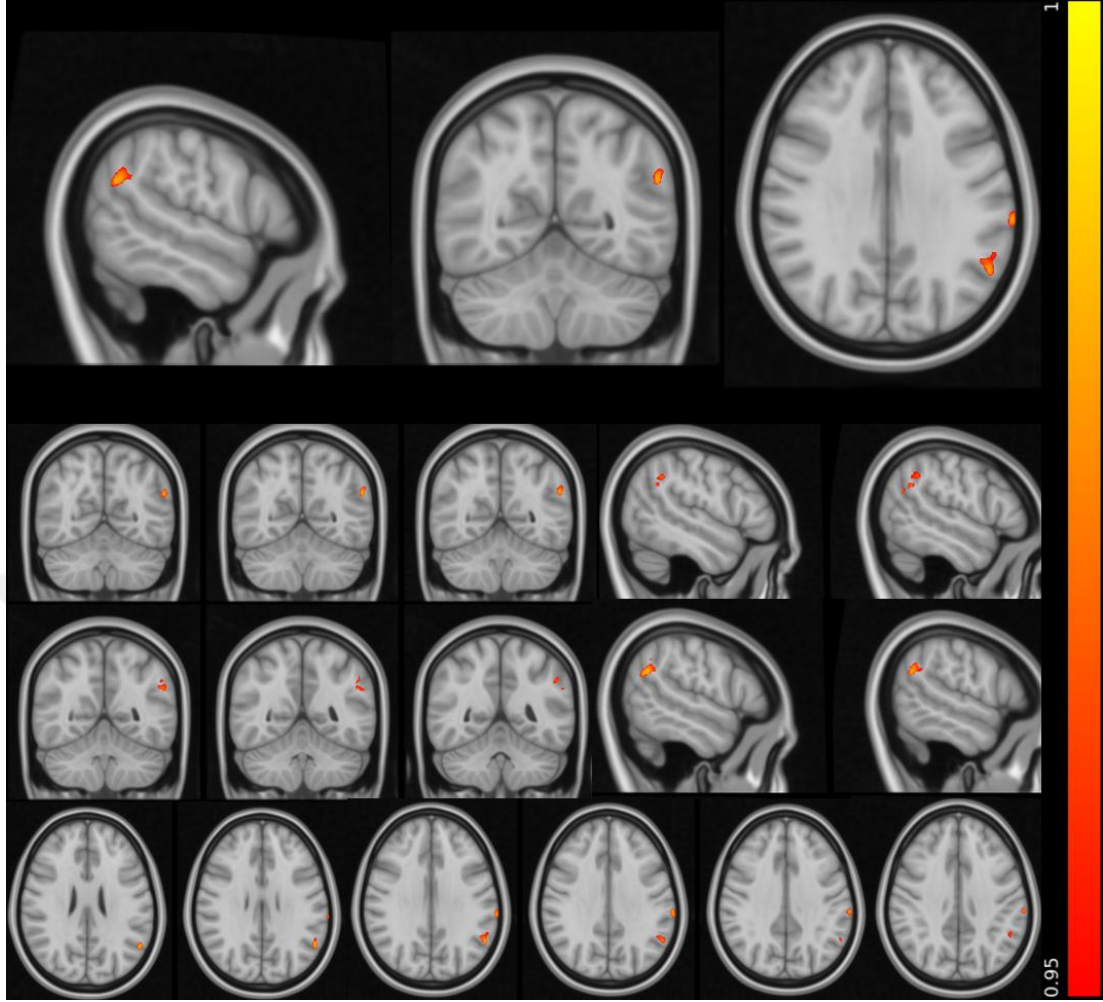
6.2.2. Gruplar arası fonksiyonel bağlantılılıkta fark gözlenen alanlar



Şekil 6.2 : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Precuneous ve Posterior Cingulate Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.21 : 1.Bileşen (C1) için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

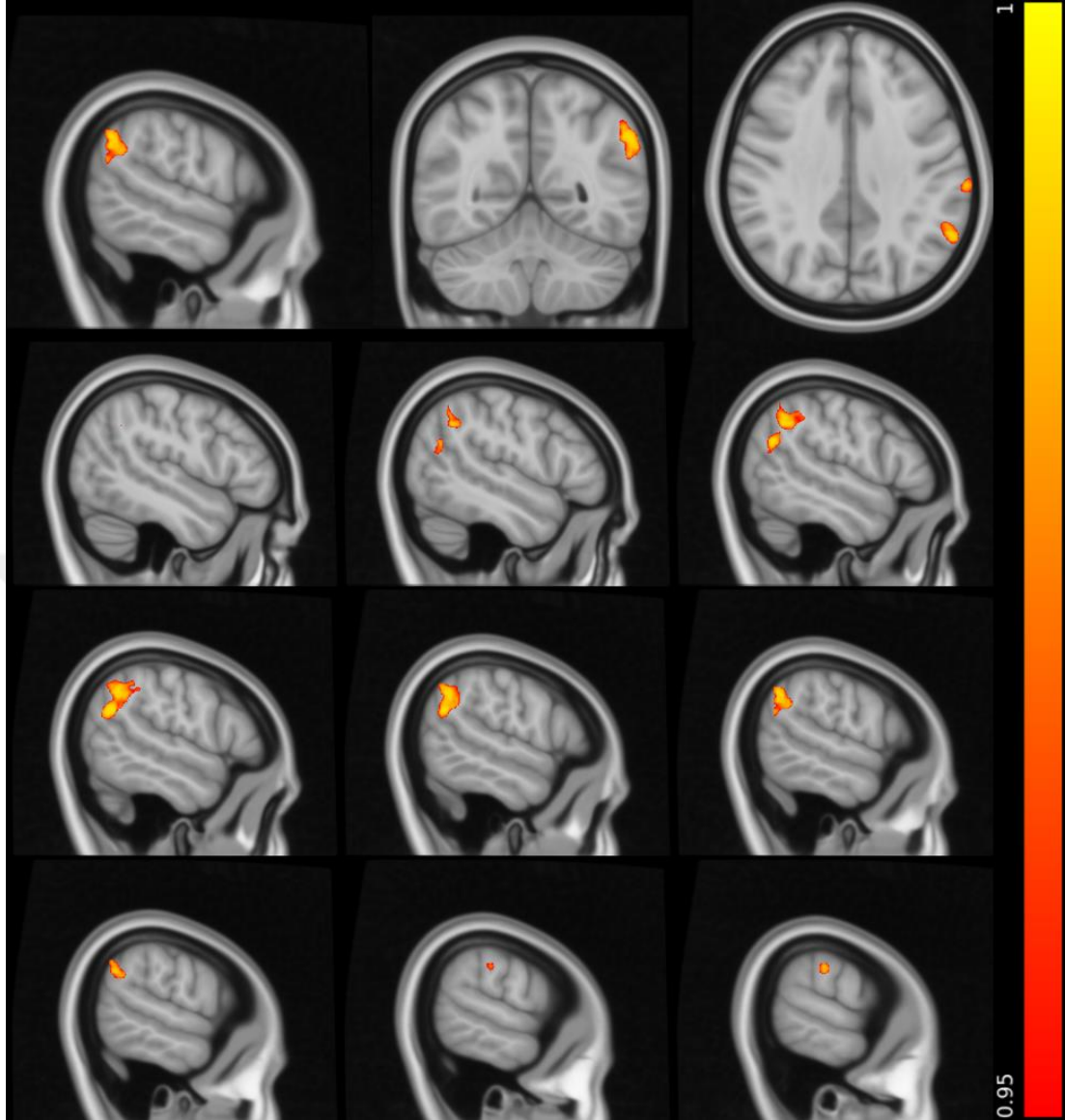
Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
3	2528	1	45.6	37.6	51	46	40	45	0.987
2	66	0.979	64.5	32	57.6	64	33	58	0.965



Şekil 6.3 : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Angular Gyrus ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.22: 3.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

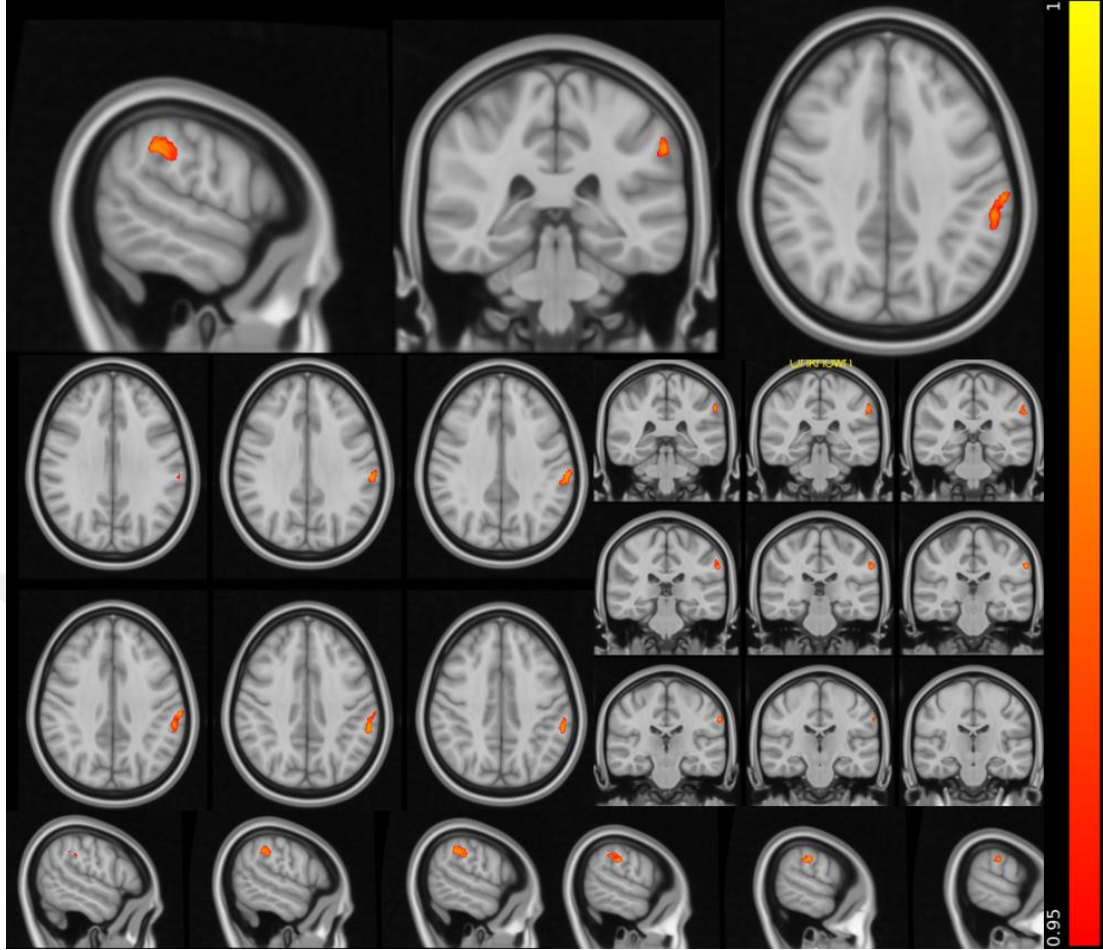
Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
3	58	0.985	72.2	34.9	50.6	72	34	50	0.969
2	40	0.982	77.7	48.5	52.4	78	49	52	0.97
1	24	0.968	70.7	37.7	55.1	70	38	55	0.958



Şekil 6.4 : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) oranla Angular Gyrus, Supramarginal Gyrus ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.23 : 3.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
2	346	0.994	72.2	35.6	53.2	72	33	49	0.976
1	49	0.988	77.7	49.7	52.9	78	50	52	0.972



Şekil 6.5: Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Parietal Cortex'te Supramarginal Gyrus'ta daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.24 : 5.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

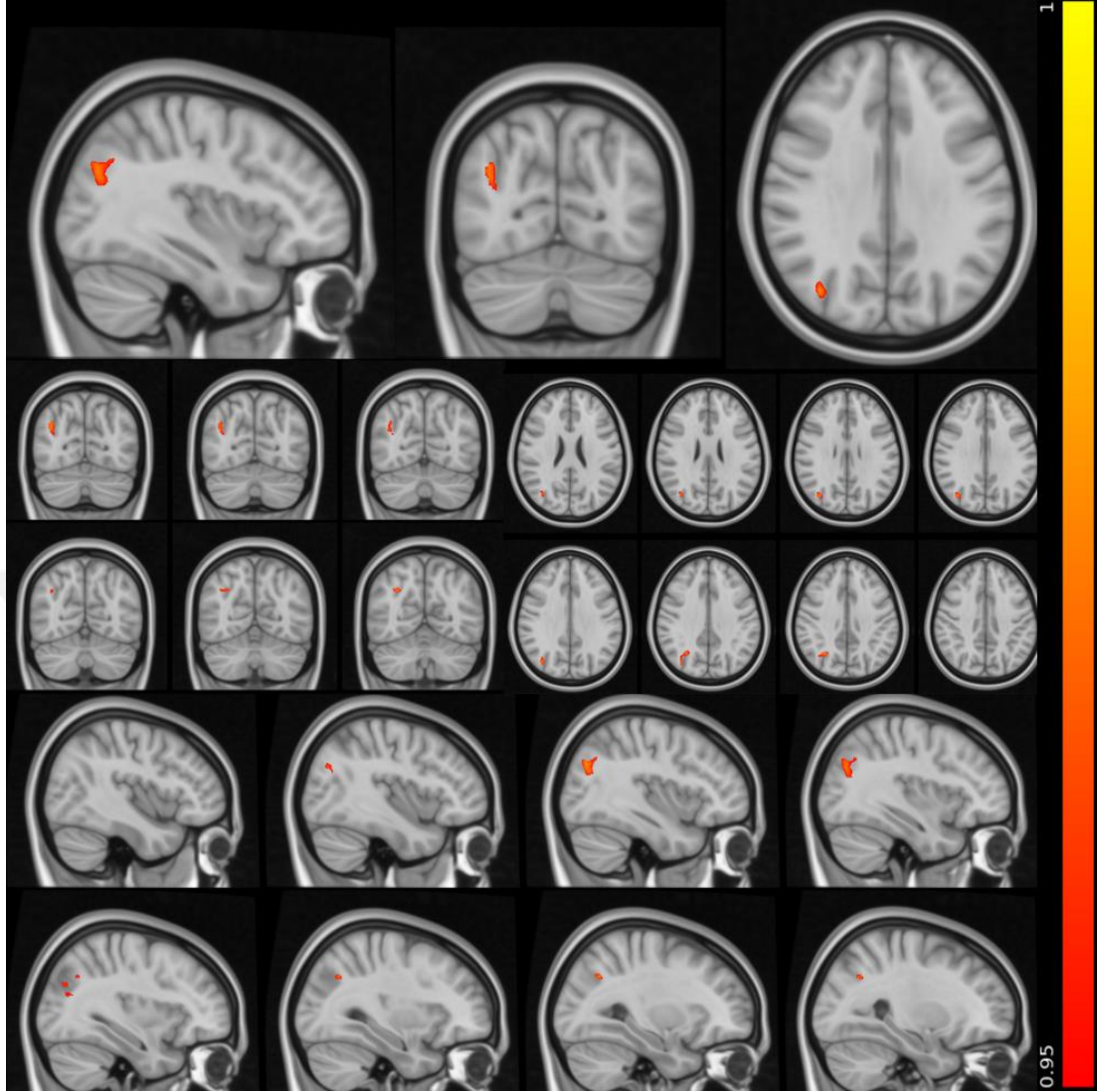
Cluster Index	Voxels	MAX Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
2	156	53	74.6	46.9	54.4	76	50	53	0.967



Şekil 6.6 : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Lateral Occipital Cortex'te ve Superior Parietal Lobda Precuneous'ta daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.25: 7.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

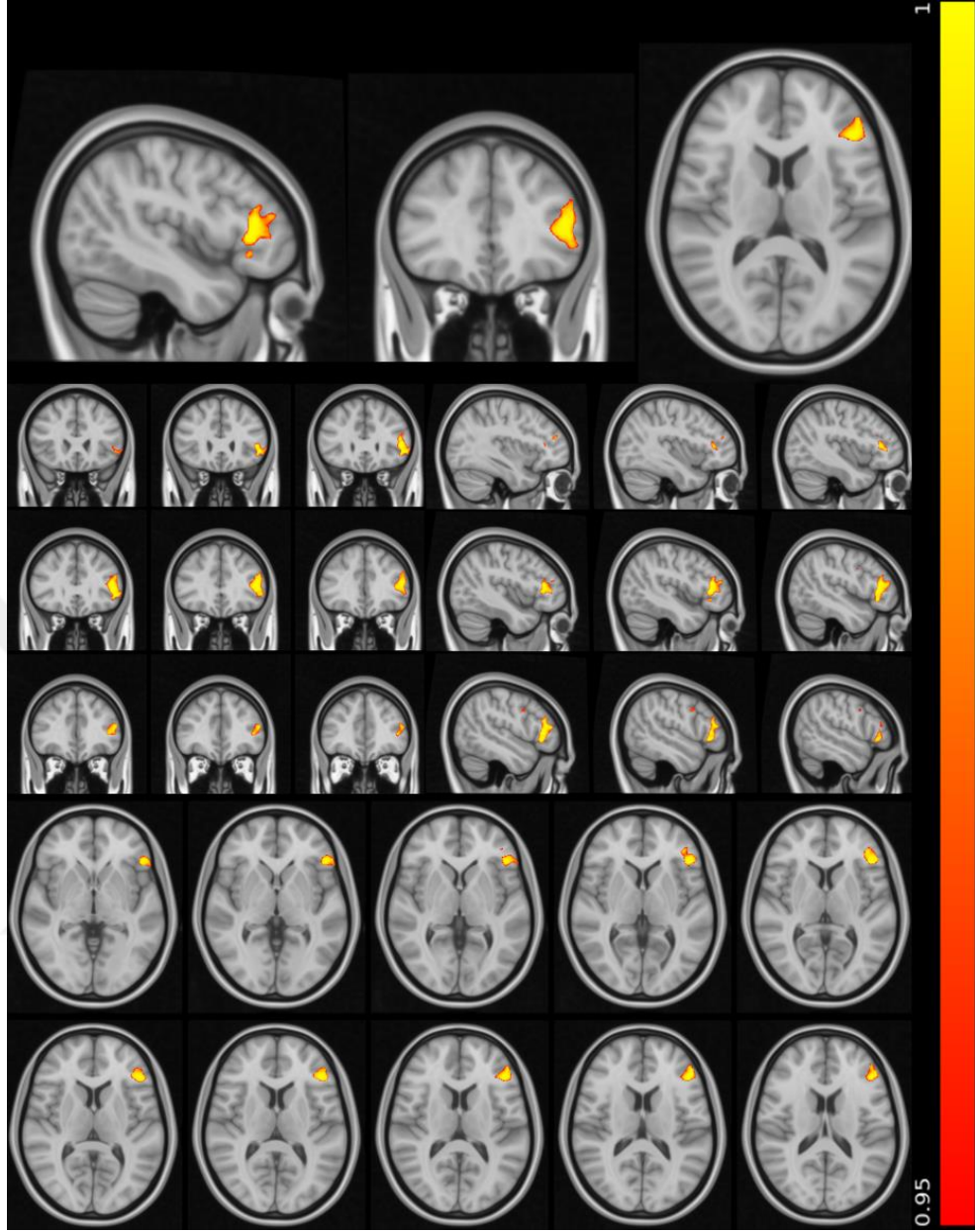
Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
4	166	0.98	63.7	18.3	43	63	18	41	0.965
3	54	0.963	36.8	30.9	52.6	35	33	51	0.958
2	24	0.962	30	20.5	53.7	29	21	54	0.955



Şekil 6.7 : Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Superior Parietal Lobda ve Lateral Occipital Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.26 : 7.Bileşen için Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

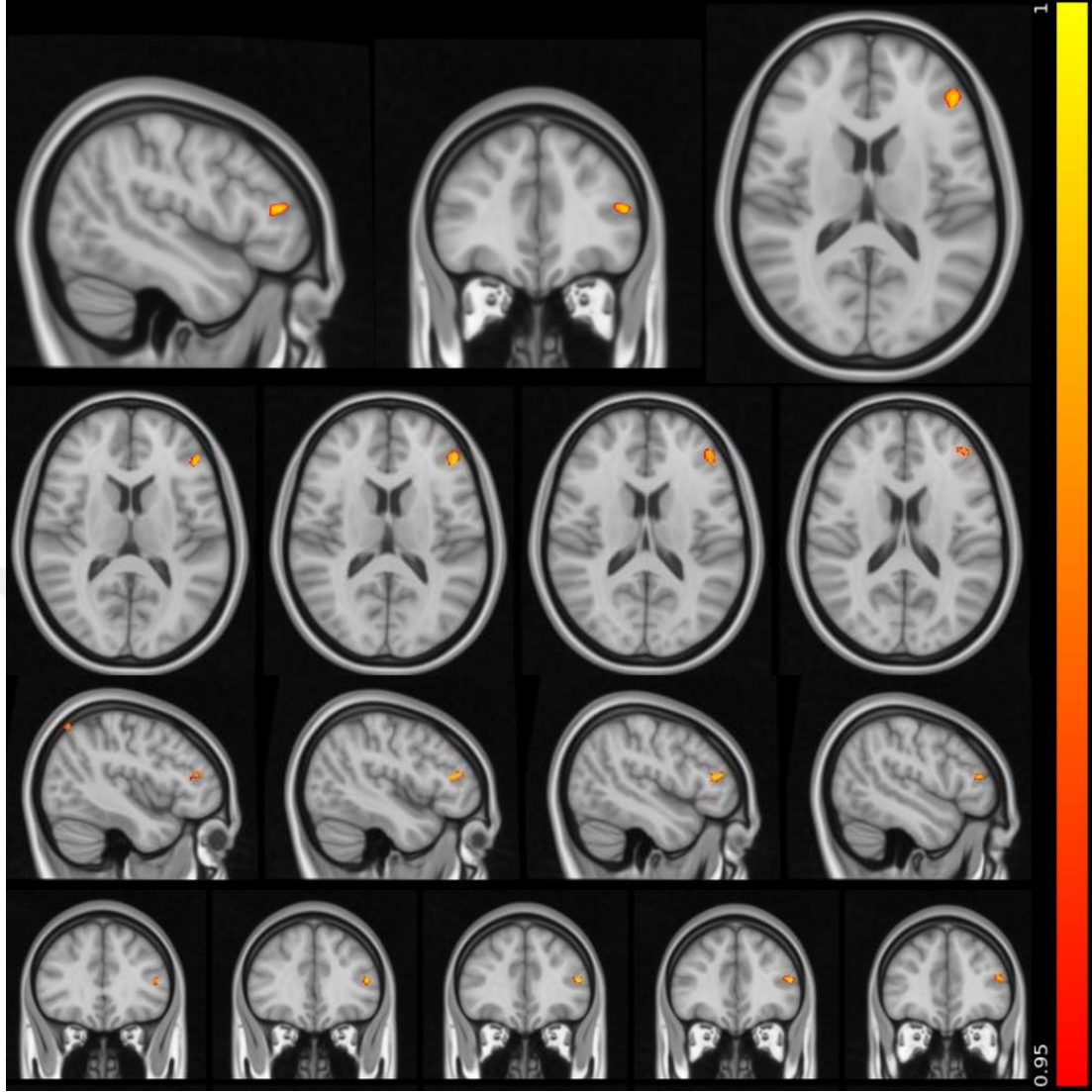
Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
2	115	0.976	27.4	28.6	51.1	26	27	51	0.962



Şekil 6.8 : Sağlıklı kontrol (HC) grubunun apatisi olan PH'larına (phAp) oranla Inferior Frontal Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.27: 8.Bileşen için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

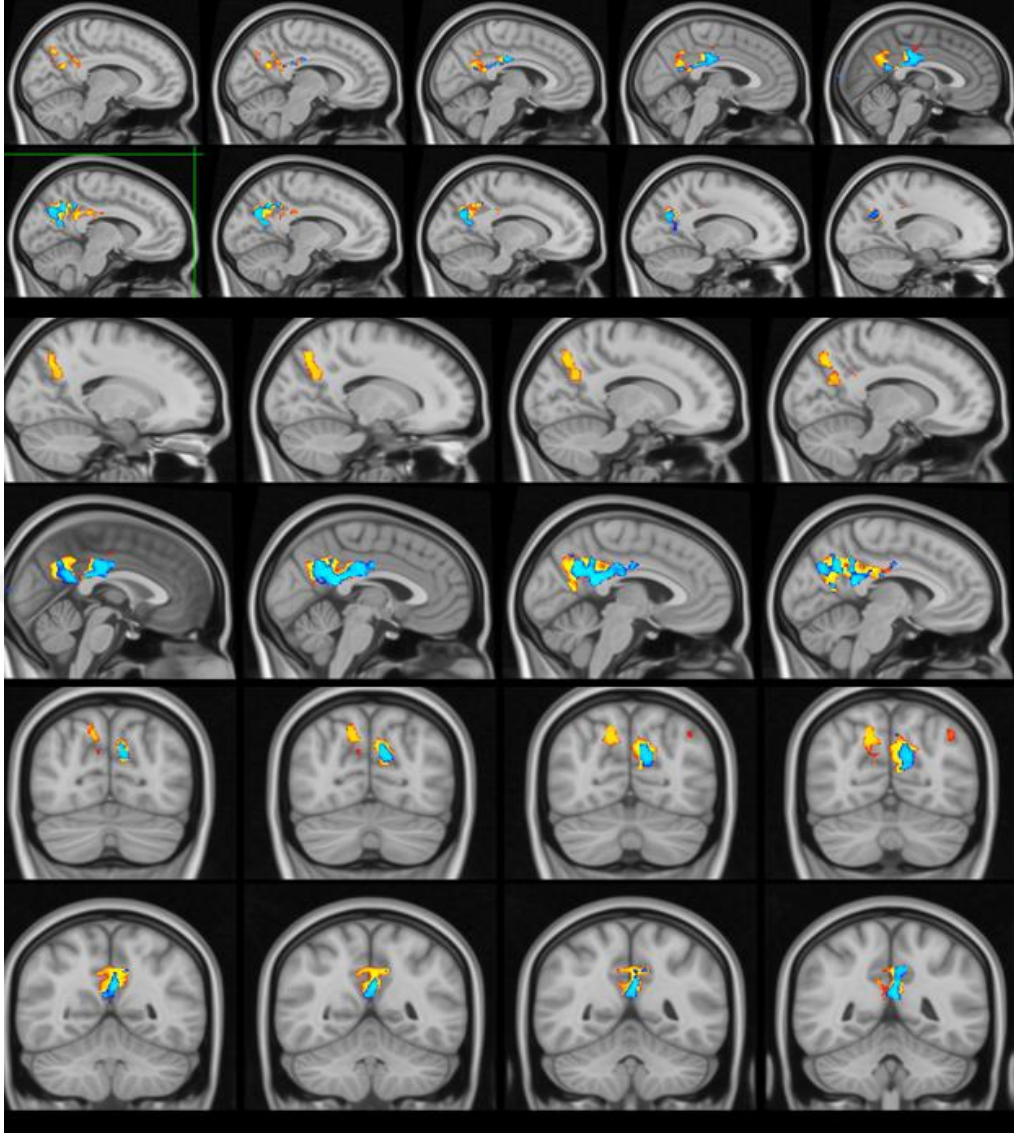
Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEA N
4	566	1	67.6	79.7	40.7	68	77	38	0.984
3	18	0.969	69.6	65.3	53.7	70	66	54	0.96



Şekil 6.9 : Sağlıklı kontrol grubunun (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNoAp) oranla Inferior Frontal Cortex'te daha yüksek oranda aktivite gösterdiği görüldü.

Tablo 6.28: 8.Bileşen için Apatisi olmayan PH'ları (phNoAp) grubunun, apatisi olan PH'larına (phAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları.

Cluster Index	Voxel s	MA X	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
4	71	0.992	67.2	81.8	43.2	68	80	43	0.976



Şekil 6.11: Precuneus ve PCC için HC grubunun PH grupları ile olan bağlantısallık farkları. Sarı-turuncu ile gösterilen daha büyük bir alanı kaplayan kısım HC grubunun phAp grubu ile olan farkını, mavi ile gösterilen kısım ise HC grubunun phNonAp ile olan farkını temsil etmektedir.

Tablo 6.30: 1.Bileşen (C1) için Sağlıklı kontrollerin (HC), apatisi olmayan PH'larına (phNonAp) göre anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voxellerin) kümeleşme bulguları

Cluster Index	Voxels	MA X	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
2	1349	0.999	46.8	40.3	50	46	40	45	0.982
1	59	0.995	28	15.9	40.7	28	15	41	0.977

7. TARTIŞMA

Parkinson Hastalığı motor bulguları ile olduğu kadar motor olmayan bulguları ile de hastaların hayat kalitesini etkiler. Motor olmayan bulgular hastalığın tanısı öncesinde var olabildiği gibi ayrıca hastalığın seyri konusunda da belirteç olabilirler. Apati, Parkinson hastalarında en sık görülen nöropsikiyatrik bulgulardan biridir. PH harici nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilen apatinin altında yatan mekanizmanın tespiti ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda bir kısım çalışma da apatinin bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, PH'da görülen apati, hem beyindeki dinlenme durumu ağları fonksiyonel bağlantısallığı değerlendirilerek, hem de bu bağlantısallığın nöropsikiyatrik testlerle korelasyonu incelenerek, kombine edilmiş bir pencereden araştırılmıştır.

7.1. Klinik ve Nöropsikometri Bulgularının Değerlendirilmesi

Deney ve kontrol grupları yaş, eğitim seviyesi ve cinsiyet açısından eşleme yöntemi kullanılarak oluşturulduğu için bu değişkenlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Deney grupları ise hastalık süresi, UPDRS motor alt puanı ve HYE evresi açısından eşlendiği için bu değişkenlerde benzer şekilde PH grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PH grupları klinik muayenenin yanında, AES ölçeğinden ve NPI apati alt skorundan alınan puanlar doğrultusunda phAp ve phNonAp gruplarına ayrılmıştır. Bu sebeple apatisi olan PH grubunun diğer gruplardan anlamlı derecede daha fazla AES ve NPI toplam/NPI sıkıntı puan ortalamalarına sahip olduğu görülmüştür. phAp grubunun diğer gruplara kıyasla depresyon puan ortalaması daha yüksektir. Bu bulgu apati ve depresyonun örtüşen semptomatolojisi göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir bulgudur. phAp grubunun MMSE puan ortalaması diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düşüktür. Bu bulgu, parkinsonyen apatinin bilişsel gerileme ile ilişkili olduğunu gösteren geçmiş çalışmaların sonuçları ile uyumludur (89–91). Son olarak PH gruplarının sağlıklı kontrole kıyasla RBDSQ puan ortalamalarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. RBD'nin PH hastalarının yaklaşık üçte birinde görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda bu bulgu prevalans verileri ile tutarlıdır (92). Bununla beraber bazı çalışmalar RBD'nin apati riskini artırdığını ve bu iki motor olmayan bulgunun ilişkili olduğunu iddia etmektedir(80,93). Ancak bizim sonuçlarımız apatisi

olan ve olmayan PH grupları arasında RBDSQ puanlarında fark olmadığını göstermektedir.

Parkinson hastalarının %30'undan fazlasında bilişsel bozukluk bildirilmektedir. Prospektif çalışmalar ise Parkinson hastalarının %80'inden bilişsel bozukluğun ortaya çıkabileceğini öngörmektedir. Nöropsikometrik değerlendirmeler de hastaların bilişsel bozukluğunun özelliklerinin, evresinin ve etiyolojisinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada da hastaların dikkat, yürütücü, bellek, vizuo-spasyal, vizuo-konstrüktif ve dil işlevleri nöropsikometrik testler ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda apatisi olan ve olmayan PH gruplarının sağlıklı kontrole kıyasla; Stroop hata sayılarının arttığı, semantik ve fonemik akıcılıklarının azaldığı, görsel kısa süreli ve uzun süreli bellek ve sözel uzun süreli bellek performanslarının bozulduğu, saat çizme ve yüz tanıma testlerinde düşük performans gösterdikleri bulunmuştur.

Stroop test seçici dikkat, bilişsel esneklik, uygun olmayan yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevleri değerlendiren bir testtir. Her ne kadar PH gruplarının sağlıklı kontrole kıyasla enterferans sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiş olsa da, PH gruplarının hata sayılarındaki artış inhibisyon ve bilişsel esneklik becerilerindeki bozulma ile ilişkili olarak açıklanabilir. Yürütücü işlevleri değerlendiren bir diğer nöropsikometrik değerlendirme aracı ise sözel akıcılık testleridir. Bu çalışmada semantik akıcılık, fonemik akıcılık ve dönüşümlü akıcılık ayrı ayrı değerlendirilmiş ve PH gruplarının sağlıklı kontrole kıyasla fonemik ve sözel akıcılık testlerinde daha düşük performans gösterdikleri bulunmuştur. PH'de sözel akıcılık performanslarının değerlendirildiği benzer çalışmalarda, sonuçlarımızla uyumlu biçimde, dil bozukluğu olmasa da semantik (94) ve fonemik akıcılık performanslarının (95) bozulduğu gösterilmiştir. Sözel akıcılık testlerinin dil işlevlerinden çok çalışma belleği, bilgi işleme hızı, uygun olmayan uyarının inhibisyonu gibi yürütücü işlevlere duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu bulgular PH'ye özgü nöropsikometrik profilde yürütücü işlev bozukluğunun altını çizmektedir.

PH'de görülen bilişsel bozukluklardan bir diğeri de bellek süreçlerine ilişkin güçlüklerdir. Çalışmalar PH hastalarının kontrole kıyasla kelime öğrenme (96) serbest hatırlama (97) ölçümlerinde farklılıklar olduğunu göstermektedir. PH'deki

bellek bozukluğunun dikkate sekonder tipte geliştiği, bunun bir sonucu olarak da nispeten bilgi depolamanın korunduğu ancak kodlama ve geri çağırma süreçlerinin bozulduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da PH gruplarının sağlıklı kontrollere kıyasla görsel kısa süreli/ uzun süreli bellek ve sözel uzun süreli bellek performanslarının bozulduğu gözlenmiştir. Özellikle görsel bellekte bulunduğumuz değişiklikler, benzer görevlerin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen bulgular ile uyumludur (98). PH hastalarının görsel ve sözel bellek performanslarının hipokampal hacimleri ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, PH hastalarının kontrole kıyasla hem görsel hem de sözel bellekte düşük performans gösterdiği bulunmuştur. Ancak bellek skorları ve hipokampus hacimleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon gösterilememiştir (98). Bu bulgu PH’de ortaya çıkan bellek problemlerinin hipokampus çekirdekli olmadığı şeklinde yorumlanabilir. PH, HBB-PH ve demans-PH hastalarının nöropsikometrik profillerinin incelendiği bir çalışmada ise, parkinsoniyen demansın erken evrelerinde görsel bellek performansının sözel bellek performansına kıyasla daha belirgin biçimde bozulduğu gösterilmiş ve bu bulgu PH hastalarında görsel bellek bozukluğunun demansın erken belirtilerinden biri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sonuç olarak PH’de ortaya çıkan modaliteden bağımsız bellek bozukluklarının yürütücü işlev disfonksiyonlarına atfedilebileceği (99,100) ve görsel bellek özelinde ortaya çıkan bellek bozukluklarının ise PH’ye özgü vizuo-spasyal/konstrüktif becerilerdeki bozukluklar ve retinal dopaminerjik inervasyon kaybına bağlı görsel duyuşal güçlükler ile beraber açıklanabileceği söylenebilir.

Yürütücü işlevlerdeki bozulmalar PH’de karakteristik olarak etkilenen bilişsel alanlardan biri olmakla birlikte, hastaların %40’ı vizuo-spasyal işlevler, bellek ve dil gibi diğer bilişsel alanlarda da bozukluklar göstermektedir (101). Vizuo-spasyal/konstrüktif işlevler, bireylerin çevreleri ile etkileşime girebilmesine olanak sağlayan, uzaydaki noktaların konumunu, nesnelerin boyutlarını, hareketin yönelimini, mesafenin ve algısal uyarıların işlemlerini sağlayan sözel olmayan bilişsel işlevler olarak tanımlanmıştır (102). PH’de motor işlevlerin bilişsel bileşenlerinin de etkilenmesi, PH’nin temelde motor bir bozukluk olması ile tutarlıdır (103). PH’de bilişsel rezerv ile nöropsikolojik test performansı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada bellek ve dikkat süreçlerindeki bozulmanın yanı sıra

vizuo-spasyal, vizuo-konstrüktif ve vizuo-algısal becerilerde de etkilenme bildirilmiştir. Vizuo-spasyal/konstrüktif /algısal becerilerde izlenen etkilenmenin algısal-motor bilginin keşfedilmesi, detaylandırılması ve koordinasyonu ile ilgili zorluklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu ve benzer testler kullanan diğer çalışmaların sonuçları (104) ile uyumlu biçimde, PH hastalarının vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerinin sağlıklı kontrol kıyasla bozulduğu gözlemlenmiştir. Vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerde gözlenen değişikliklerin görsel işlemelemedeki bozukluklar sonucu mı, yoksa frontal alanların işlevselliğindeki bozulmadan mı kaynaklandığı konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak, fronto-subkortikal ağdaki anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin PH'de ortaya çıkan vizuo-spasyal/konstrüktif ve vizuo-postural yönelimlerdeki zorlukları açıklayabileceği düşünülmektedir (105).

Apatisi olan PH hastaları ise sağlıklı kontrole kıyasla Çizgi yönü belirleme tesinde; ve apatisi olmayan PH grubuna kıyasla dönüşümlü akıcılık ve SBST tanıma testlerinde düşük performans göstermiştir. phAp grubunun, kontrol grubuna kıyasla Çizgi yönü testinde gösterdiği düşük performans, vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerdeki bozukluğun apati ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak literatürde apati ve vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerin ilişkisini inceleyen sınırlı çalışma vardır (38,43,106,107) ve bu iki bulgu arasındaki ilişkinin nedensel yönleri yeterince iyi anlaşılammıştır. Apatisi olan ve apatisi olmayan PH gruplarının bilişsel işlevlerinin incelendiği bazı çalışmalarda vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerde anlamlı fark gözlenmezken (43,106,107). Santangelo'nun (2015a) ve Martinez-Horta ve diğ. (2013) çalışmasında apatisi olan PH grubunun vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerinin anlamlı derecede bozulduğu bildirilmiştir (108,109). Apatisi olan PH hastaların nöropsikometrik performanslarının değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında ise, apatinin vizuo-spasyal/konstrüktif işlev bozukluğu ile orta düzeyde ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bizim sonuçlarımızla da uyumlu olan bu sonuçlar, apati ile vizuo-spasyal/konstrüktif işlevler arasındaki ilişkinin fronto-subkortikal devrelerdeki değişikliklerle açıklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (91). Ayrıca, çalışmamızda apatisi olan PH hastalarının, apatisi olmayan PH hastalarına kıyasla dönüşümlü akıcılığının (meyve-isim çiftleri kullanılmıştır) azaldığı görülmüştür. Sözel akıcılık testlerinin genel dil işlevlerinden çok, bilgi işleme hızı, dikkat, çalışma belleği,

ihinisyon gibi yürütücü işlevlere duyarlı olduğu bilinmektedir (110,111). Dönüşümlü akıcılığın ise yanıtı izleme, kategori değiştirme, değişen sırayı takip etme ve set inhibisyonu işlevlerine spesifik olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, dönüşümlü akıcılığın, çevresel koşullara ve talimatlara dayalı olarak farklı yanıtlar arasında geçiş yaparak dikkati ve davranışı düzenleme becerisini ölçtüğü düşünülebilir (112,113). PH'deki apati ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, sonuçlarımızla benzer şekilde dönüşümlü akıcılık görevinde apatisi olan PH hastalarının düşük performans gösterdiği bulunmuş (109) ve bu bozukluk yürütücü işlev disfonksiyonuna atfedilmiştir (29,39,114); Aynı çalışmada apatisi olan PH hastalarının sözel bellek performanslarında da bozukluk olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sözel bellek değerlendirmesinin tanıma görevinde phAp grubunun phNonAp grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük performans gösterdiği gözlenmiştir. Apatisi olan ve olmayan PH gruplarının tanıma dışında kalan bellek süreçlerinde anlamlı fark görülmeysi, parkinsoniyen apatinin bellekle ilişkili süreçlerden çok çalışma belleğinin bir işlevi olan arama ve geri getirme stratejileri ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Çünkü ipucu yardımı ile de olsa hatırlamanın korunmuş olması, öğrenilen materyalin bir dereceye kadar kodlanabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak nöropsikometri verileri, PH hastalarının ön planda seçici dikkat, inhibisyon, planlama becerileri olmak üzere yürütücü işlevlerinde bozulmalar meydana geldiğini; ve bu yürütücü işlevlerdeki bozulma ile açıklanabileceğini iddia ettiğimiz görsel ve sözel bellek süreçlerinde ve vizuo-spasyal/konstrüktif işlevlerinde eksikliklere sahip olduğunu göstermiştir. Apatisi olan PH hastalarında ise apatisi olmayan PH hastalarından farklı olarak çalışma belleği güçlükleri ile açıklanabilen set inhibisyonu ve arama/geri çağırma stratejilerinde bozukluklar gözlenmiştir. Bu bulgular PH'de yürütücü işlev çekirdekli vizuo-spasyal/konstrüktif ve bellek işlevlerinin de dahil olduğu çok-alanlı bir bilişsel bozukluk tablosu oluştururken; parkinsoniyen apati de bu tablonun üzerine set inhibisyonu becerilerinde bozulma gibi çalışma belleği güçlüklerinin geliştiği gözlenmiştir.

7.2. fMRG Bulgularının Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontroller grubu, apatisi olan Parkinson hastaları ile karşılaştırıldığında Posterior Cingulate Cortex, Precuneous, Angular Gyrus, Supramarginal Gyrus ve Sol Lateral Prefrontal Cortex bölgelerinde anlamlı şekilde yüksek bağlantısallık gözlenmiştir. Sağlıklı kontroller grubu, apatisi olmayan Parkinson hastaları ile karşılaştırıldığında; Posterior Cingulate Cortex, Angular Gyrus ve Lateral Prefrontal Cortex bölgelerinde anlamlı şekilde yüksek bağlantısallık görülmüştür. İlerleyen kısımda apatinin ortaya çıkışı, bu süreçte rol oynayan beyin bölgeleri ve bu bölgelerin fonksiyonları çerçevesinde literatürdeki çalışmalar ve sonuçlarımız doğrultusunda tartışılacaktır.

Şekil 6.2’de, PCC ve Precuneus bölgesinde HC ve phAp grupları arasındaki bağlantısallıktaki fark görülebilmektedir. PCC, beynin aktif bir hedef doğrultusunda çalışmadığı anlarda yüksek aktivite gösteren, yani task-negative çalışan, DMN’nin önemli ve merkezi bir parçasıdır. PCC’nin fonksiyonları konusunda henüz kesin bir konsensus bulunmamaktadır, ancak önde gelen hipotezlerden biri PCC’nin gelecek planları yapma, yaratıcı düşünce üretme gibi iç yönelimli kognisyondan sorumlu olduğudur. Maddock ve ark tarafından yapılan bir çalışma sonucunda, PCC’nin emosyonel ve hafıza ile ilgili süreçlerin ilişkisini yönettiği ve bu bölgenin mood bozukluklarında da rol oynayabileceği önerilmiştir (115). Parkinson Hastalığında DMN’nin normal çalışmasının çeşitli düzeylerde bozulduğu gösterilmiştir (116). Chen ve ark. yaptıkları çalışmada PCC fonksiyonel bağlantısallığının Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğunu ve bu azalmanın demansla pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemiştir (116). Reijnders ve ark tarafından yapılan çalışmada hastalardaki yüksek apati test skorları ile Sağ PCC’deki azalmış gri madde hacmi pozitif arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (51). Buna ek olarak başka bir çalışmada da DBS sonrası apati gelişen hastalarda PCC’de glikoz metabolizmasının azalmış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda da HC ve phAp grubu arasındaki bağlantısallık farkının HC-phNonAp grubu arasındaki bağlantısallık farkından daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (Şekil 6.11). Apatinin görülme sıklığının demansla birlikte arttığı, phAp ve phNonAp gruplarının MMSE skorlarının birbirlerinden anlamlı şekilde farklı olduğu, aynı zamanda da demans ve apatinin varlığının hastanın bilişsel bozulmasının daha ileri evrelere

işaret ettiği göz önünde bulundurulduğunda DMN'nin merkezi bir noktası olan PCC'deki bağlantısallıktaki azalmışlık literatürde de geçen PH'de görülen bozulmuş DMN aktivitesini fonksiyonel bağlantısallık çerçevesinden de onaylar niteliktedir.

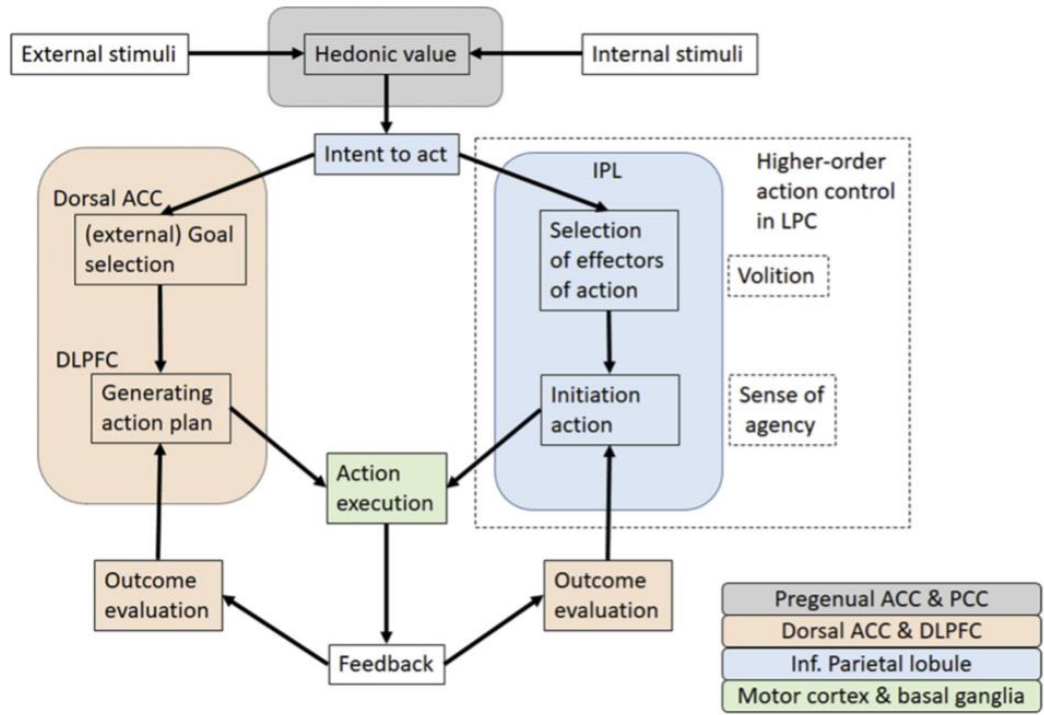
Precuneus, PCC gibi DMN'nin ana bileşenlerinden birini oluşturan ve beyinde medial parietal korteksin posterior kısmında yer alan kısımdır. Beynin diğer kortikal ve subkortikal yapıları arasında bağlayıcı rol oynayarak iç ve dış kaynaklı bilgilerin işlenip, *insana* atfedilen mental aktivitelerin oluşmasını sağlayan asosiyatif alanlardandır. Literatürde Precuneus'un işlevlerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur (117–119). Precuneus'un bir nesneye işaret edip uzanıp alma örneği gibi *mekansal güdümlü davranışa* hazırlık ve harekete geçme, mekânsal dikkatin yönlendirilmesi gibi vizyospasyal imgelem gerektiren işlevlerden sorumlu olduğu belirtilmiştir (120)(121). Bir kısım çalışmada Precuneus'un epizodik ve otobiyografik bellek süreçleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (122,123). Başka bir kısım çalışmada da bu bölgenin birincil kişi perspektifi gibi benlikle ilgili işlemlerden *veya öz-işlemeden* sorumlu olduğu bulunmuştur. den Ouden ve ark. tarafından yapılan çalışmada Precuneus ve PCC'nin, kişinin kendi ile ilgili niyetleri ve bu niyetler doğrultusunda harekete geçmesi ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (119,124). Aynı zamanda daha önce de bahsi geçen Reijnders ve ark tarafından yapılan çalışmada yüksek apati skorlarının PCC ile birlikte Precuneus'ta da gri madde kalınlığı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Şekil 6.1 ve Şekil 6.11'de görülebileceği gibi HC grubunu phAp ve phNonAp grupları ile karşılaştırdığımızda Precuneus ve PCC'de HC grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek fonksiyonel bağlantılılık gözlenmiştir. HC grubunun phAp ile olan bağlantısallık farkı phNonAp ile olan farkına göre daha geniş ve artmış olarak görünmektedir ancak phAp ile phNonAp grupları arasındaki görseldeki fark $p \leq 0.05$ anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır. Apatinin PH'da hastalığın daha ileri evrelerinde görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, PCC ve Precuneus'taki azalmış fonksiyonel bağlantılılık PH'da DMN normal fonksiyonelliğinin bozulmasının hastalığın evresiyle artıyor olması şeklinde yorumlanabilir ve literatürle de uyumlu bulunmuştur.

Şekil 6.8'de görüldüğü gibi HC ve phAp grubu arasında fark çıkan alanlardan bir diğeri de inferior frontal gyrus ve dorsolateral prefrontal cortex'ten alanlar içeren

bir bölgedir. Inferior frontal gyrus'un fonksiyonları arasında literatürde; Broca alanının fonksiyonları arasında olan dilin kontrolü ve dilin telaffuzu, inhibisyon becerileri, dikkatin kaydırılması ve risk içeren kararların alınması gösterilmiştir (125–128). DLPFC dinlenim durumu ağlarında bahsedilen executive network'te yer alan alanlardan biridir. Temel fonksiyonları arasında ise working memory başta olmak üzere yürütücü işlevler dediğimiz, otomatik veya içgüdüsel olarak yapılamayan ve dikkat gerektiren amaca yönelik davranışın ortaya çıkmasında rol oynayan top-down işlemler bulunur. Bahsi geçen bu, Şekil 6.8'de işaretli bölgeleri de kapsayan, prefrontal korteks; yürütücü işlevler ile en sık ilişkilendirilen bölgedir (129,130). Bu frontal alanların kendi içinde ve striatal bölgelerle olan bağlantılarının fonksiyonlarındaki bozulmaların apati ile ilişkisi literatürde tartışılmıştır. Fronto-striatal bağlantıların ödül sistemindeki rolü ve apatiye en sık eşlik eden bozulmaların yürütücü işlevlerde olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu bölgelerdeki bozulmaların apatinin oluşmasında rol oynadığı hipotezi desteklenmektedir. Apati ve frontal bölgelerle ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları da benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Fronto-temporal demans hastalarında yapılan bir çalışmada davranışları apati yönünde bozulan hastalarda DLPFC'de glukoz metabolizmasının azalmış olduğu gösterilmiştir (131). Alzheimer hastaları ile yapılan bir çalışmada apatisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, apatisi olan hastalarda inferior frontal gyrusta azalmış perfüzyon gözlenmiştir (132). Apatisi olan Alzheimer hastaları ile yapılmış başka bir kısım çalışmada apati ile inferior frontal gyrusta azalmış gri madde hacmi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (133). Parkinson hastaları ile yapılan apati çalışmalarında inferior frontal gyrus'ta gri madde hacmi ile apati skorlarının negatif yönde korelasyon gösterdiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. (51,108). Baggio ve ark tarafından yapılan seed-based fMRG analizi temelli başka bir çalışmada sağlıklı kontroller, apatisi olmayan ve apatisi olan Parkinson hastaları karşılaştırılmış, apatisi olan Parkinson hastalarında, sağlıklı kontroller ve apatisi olmayan Parkinson hastalarına göre fronto-striatal fonksiyonel bağlantısallıkta azalmışlık gözlenmiştir (55). Bizim çalışmamızda da HC grubu ve phAp grubu arasında inferior frontal gyrus ve DLPFC'den kısımlar içeren bölgede fonksiyonel bağlantısallıkta fark gözlenmiştir. phAp grubundaki gözlenen azalmış fonksiyonel bağlantısallık literatürdeki daha önce yapılan apati çalışmalarıyla benzer

sonuçlar vermiştir. Bütün bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde inferior frontal gyrus'taki fonksiyonel bağlantısallığın apati ile ilişkili olduğu yorumu yapılabilir.

Apatinin altında yatan mekanizmanın araştırıldığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan potansiyel odak noktalardan biri de lateral parietal korteks'tir. Bu bۆlgenin (ۆzellikle inferior parietal lobülde supramarginal gyrus ve angular gyrus) fonksiyonları arasında vct şemasının korunması ve sürdürülmesi, kişinin eyleme başlamaya veya sürdürmeye olan isteğinin, niyetinin, (*volition*) oluşması gibi süreçler gۆsterilmiřtir (134). Aynı zamanda yine inferior parietal lobülün kontrol duygusu (*sense of agency*) denilen, kişinin kendi eylemlerini başlatma, sürdürme ve kontrol etme konusundaki farkındalığından da sorumlu olduğu düşünülmektedir (135,136). Desmurget ve ark tarafından yapılan bir çalışmada inferior parietal lobül korteks yüzeyinin direkt elektrik akımı uyarıldığında harekete geçme isteği oluştuğu gۆzlenmiřtir(137). Bu çalışmada uyarının şiddeti eşik seviyeye ulaştığında hareket oluşmamasına rağmen kişi hareket oluşmuş gibi hissetmiştir. Aynı uyarı motor kortekse yapıldığında kişi kendisinin isteği veya *niyeti* haricinde hareket etme hissi hissetmiş, ve uyarı eşik şiddete ulaştığında hareket gerçekleşmiştir (137). Bahsi geçen bu çalışma sonucunda, inferior parietal lobülün, yapılan eylemin niyetinin oluşmasında ve bu eylemin kişinin kendi ile ilişkilendirilmesinde rol oynadığını gۆsterdięi düşünülebilir. Amaca yۆnelik davranış süreçlerinin bozulduğu apatide hareket geçme isteğinin bozulması da apatinin oluşumunda rol oynayan faktۆrlerden biridir. Literatürdeki apati çalışmalarında ۆne çıkan mekanizma, prefrontal-striatal yollardaki bozulma olarak gۆrlmektedir ancak bir kısım çalışmada apatisi olan hastalarda lateral parietal kortekste inferior parietal kısımda olan bozulmalar da tespit edilmiştir (135). Lateral parietal korteksteki bu fonksiyonel bozulmanın, literatürde daha kabul gۆrmř patofizyolojilerden olmamasına rağmen apati çalışmalarında görülmesi, apatinin altında yatan patofizyolojilerden biri olduğuna işaret ettiği şeklinde yorumlanabilir. şekil 7.1'de Tumati ve ark tarafından ۆne sürülen, amaca yönelik davranışın oluşmasındaki basamaklar ve bu basamakların işlemlendiği alanlar inferior parietal lobülün de dahil olduğu haliyle verilmiştir.



Şekil 7.1: Tumoti ve ark tarafından yapılan çalışmada önerilen, Inferior Parietal Lobül'ün de dahil edildiği, amaca yönelik davranışın çerçevesini oluşturan şema.

Literatürde farklı patolojilerde ortaya çıkan apatilerin araştırıldığı çalışmalarda inferior parietal lobülün fonksiyonunda bozulma meydana gelen alanlardan biri olduğu ortaya konmuştur. Kos ve ark tarafından yapılan meta analiz çalışmasında çeşitli nörodejeneratif hastalıklar ve post stroke çalışmaları değerlendirilmiş, dorsal ACC, dorsolateral prefrontal-striatal yollardaki, muhtemelen de inferior parietal lob'un da eşlik ettiği, fonksiyonel bozulmanın apatinin oluşmasında rol oynayan mekanizmalar olduğu sonucuna varmışlardır (138). Tanaka ve ark. tarafından Alzheimer hastaları ile yapılan bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonrası hastalarda yükselen apati skorları ile birlikte inferior parietal lobülde angular gyrus'ta azalmış perfüzyon gözlemlenmiştir (139). Alzheimer, MCI ve sağlıklı olmak üzere toplam 402 kişinin dahil edildiği başka bir çalışmada apati ile supramarginal gyrus'taki azalmış aktivite ile korelasyon olduğu gösterilmiştir (140). Başka bir nörodejeneratif hastalık olan FTD'ı olan 62 adet hasta ile yapılan bir çalışmada inferior parietal lobül ile birlikte lateral frontal korteks'te azalmış gri madde hacmi ile apatinin korelasyon gösterdiği bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızın yapıldığı gibi Parkinson hastaları ile yapılan çalışmalarda da benzer

sonuçlar görülmüstür. Daha önce de refere ettiğimiz Reijnders ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek apati skorları ile azalmış gri madde hacmi arasında korelasyon bulunan bölgelerden biri inferior parietal lobldr (51). Apatisi olan ve olmayan Parkinson hastalarının karşılaştırıldığı iki farklı çalışmada daha inferior parietal lobül, apatisi olan hastalarda daha fazla gri madde kaybına uğrayan alanlardan biri olarak bulunmuştur (108,142). PH için son bir örnek olarak; Skidmore ve ark tarafından yapılan fMRG çalışmasında apatinin şiddetinin sol inferior frontal lobldeki azalmış ALFF sinyali ile korele olduğu gösterilmiştir (56). Bahsettiğimiz bu çalışmaların yanı sıra dikkat edilmesi gereken bir husus şudur ki; literatürde inferior parietal lobun izole lezyonlarında apatinin ortaya çıkmasıyla ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca angular gyrus lezyonlarının apati dışında başka patolojilere yol açtığı da gösterilmiştir. Bu durum bu bölgenin apati ile ilişkisinin daha indirekt olduğu şekilde yorumlanabilir. Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülen apatide, daha önce bahsettiğimiz apatinin alt tiplerinde rol oynayan olası farklı bölgelerin ve farklı fonksiyonel ağların bozulmuş yapısının ve aynı zamanda inferior parietal lobdaki bozulmuş fonksiyonun apatinin ortaya çıkışına birlikte katkıda bulunduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamız sonucunda phAp grubu ve phNonAp grubu arasında fonksiyonel bağlantılılık açısından istatikselsel olarak anlamlı fark yalnızca lateral parietal kortekste, angular gyrus ve lateral oksipital korteksin birleşim noktasında bulunmuştur. Ancak phAp grubu HC grubu ile karşılaştırıldığında, apatinin altında yatman mekanizmalarda da etkili olan, prefrontal alanlar ve PCC'de de fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı fark grlmştur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, apatisi olan hastalarda apatisi olmayan hastalara göre görülen bu fark literatürdeki benzer çalışmaları fonksiyonel bağlantısallık penceresinden destekler nitelikte olarak değerlendirilebilir.

fMRG bulgulari beraber kısaca değerlendirildiğinde, PH'nın nörodejeneratif doğası sebebiyle, PH hastaları gruplarında sağlıklı kontrollere göre birden fazla bölgede fonksiyonel bağlantılılıkta bozulmalar meydana gelmiştir. PCC, Pcu, IFG bölgelerinde görülen fonksiyonel bağlantısallıktaki bozulma phAp grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında phNonAp grubuna göre daha yaygın olarak gözlemlenmektedir. phAp grubu phNonAp grubu ile kıyaslandığında, lateral parietal kortekste IPL'de istatistikselsel olarak anlamlı şekilde bozulmuş fonksiyonel

bağlantısallık gösterdiği izlenmiştir. Levy ve Dubois'in 2016 makalesinde apatinin altında yatan patolojiler ve apatinin alt tipleri tartışılırken, emosyonel, kognitif ve oto-aktivasyon olarak belirlenen 3 alt tip için de prefrontal ve basal gangliaların temel oluşturduğu patolojiler ön planda tutulmuştur. Amaca yönelik davranışın oluşabilmesi için gerekli olan adımlardan iç ve dış süreçlerle niyet oluşumu, planlama, hedef seçimi, davranış sonucunda elde edilecek değerin değerlendirilmesi, davranışın harekete geçirilmesi gibi süreçlerin PFC ve basal ganglialarla olan ilişkisi çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sebeple apatinin oluşmasında bu bölgelerin rolü olduğu kabul edilebilir. Ancak amaca yönelik davranıştaki basamaklardan olan eyleme başlama niyetinin oluşması için ve yapılan eylemin kişinin kendi benliği ile ilişkilendirilmesi için, yukarıda da bahsettiğimiz gibi, inferior parietal lobül önemli bir görev üstlenmektedir. Tumoti ve ark, yaptıkları derlemede Şekil 7.1'de görülebileceği gibi amaca yönelik davranışın çerçevesini, IPL'nin de dahil edildiği şekilde, öne sürülmüştür (135). Ancak bu bölgenin izole lezyonlarının direk olarak apatiye yol açmayışı apatideki rolünün indirekt olduğunu gösterir. Bu bölgenin disfonksiyonlarının, apatinin alt tiplerinde bahsettiğimiz diğer PFC-basal ganglia temelli bölgelerin disfonksiyonları ile birlikte oluşu apatin ortaya çıkışında pay sahibi olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda da hasta gruplarının nörodejeneratif bir hastalık olan PH hastalarından seçildiği ve her iki grupta da yukarıda da bahsettiğimiz gibi normale kıyasla birden fazla bölgede fonksiyonel bağlantısallığın bozulduğunun gözlemlendiği göz önünde bulundurulduğunda, apatisi olan hasta grubunda apatisi olmayan hasta grubuna göre IPL'de angular gyrus'ta gözlemlenen bozulmuş fonksiyonel bağlantısallık bahsettiğimiz teoriyi doğrular görünmektedir. Böylece; apatinin altında yatan mekanizma için aslında tek bir odak noktanın patolojisinin sorumlu olmasından ziyade, amaca yönelik davranışın meydana gelmesinden sorumlu bölgelerdeki disfonksiyonların birden fazlasının beraber ortaya çıkmasının sebep olduğu yorumu yapılabilir.

7.3. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmadaki sınırlılıklardan biri henüz yeni tanımlanmış olan, ancak nörobiyolojik korelatları konusunda henüz fikir birliğinin oluşmadığı apati alt tiplerinin göz önünde bulundurulmadan çalışmanın dizayn edilmiş olmasıdır. Güncel çalışmalar farklı apati alt tiplerinin farklı beyin bölgeleri ile ilişkili olabileceğini

iddia etmektedir. Bir diğ er sınırlılık, apatisi olan ve olmayan PH hasta gruplarının MMSE ve GDÖ skorlarının anlamlı düzeyde farklılık göstermesidir. Bu farklılık her ne kadar parkinsoniyen apatinin literatürde de bildirilen komorbiditelerini yansıtır olsa da, nöropsikometri ve fMRI bulgularımızın bilişsel bozukluk ve depresyon düzeylerinden etkilenmesine de neden olmaktadır. Bu sebeple sonuçlar, eşit olmayan bilişsel bozukluk ve depresyon düzeyleri göz önünde bulundurularak tartışılmıştır. Ayrıca nöropsikometrik değerlendirme temelde bir performans ölçümüdür. Apati ise motivasyon ve amaçlı davranıştaki azalmaya ile ilişkilidir. Bu sebeple bir performans değerlendirmesi olan nöropsikometrik ölçümler apatiden etkilenmiş olabilir. Yani apati grubunda gözlemlenen bilişsel geriliğ in ne kadarının bilişsel gerilikten, ne kadarının motivasyon eksikliğ inden kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak bu durum apati çalışmalarındaki ortak metodolojik bir sorunu yansıtmaktadır. Benzer kaygılarla, güncel çalışmalar apati değerlendirmesinde kullanılan ölçeklerin, hasta yakınlarına da uygulanan versiyonlarının kullanılmasını önermektedir. Bu sebeple, bu tez çalışmasında hasta yakınlarına uygulanan NPI'nın apati alt skorları da göz önünde bulundurularak gruplar oluşturulmuştur. Literatürdeki bir diğ er öneri apati değerlendirmesinde katılımcıların kişilik özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğ idir. Bundan sonraki çalışmalarda kişilik özelliklerinin sorgulanması, apatinin alt tiplerinin göz önünde bulundurulması, depresyon ve bilişsel düzey açısından eşlenmiş daha yüksek katılımcıya sahip hasta grupları ile çalışılması pür apatinin nörobiyolojik korelatlarını ortaya koymada daha güvenilir ve geçerli sonuçlar elde etmek için önemli görünmektedir.

8. SONUÇ

Apati; emosyonel işleme, kognitif/yürütücü işleme ve oto-aktivasyon süreçlerindeki bozulmalar sonucu ortaya çıkabilen bir tablodur. Bu alt tiplerin beyindeki karşılığı birden fazla bölgenin disfonksiyonuna işaret etmektedir. Literatürdeki çalışmalar apatinin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmaları araştırırken frontal bölgeler ve frontal-subkortikal bağlantılılıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak inferior parietal lobülün, amaca yönelik davranıştaki rolünden dolayı, apatinin oluşmasında pay sahibi olma ihtimali literatürde geri planda kalmıştır. PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan apati tablosunun altında bahsettiğimiz bu alt tiplerden sorumlu alanların birden fazlasının fonksiyonunda bozulmalar meydana gelebilir. Bu sebeple, PH'da dinlenme durumu ağlarında meydana gelen bu bozulmalara inferior parietal lobüldeki disfonksiyonun eklenmesi apatinin ortaya çıkışındaki faktörlerden biri olabilir. Bizim çalışmamızda da daha önce literatürde tartışıldığı gibi inferior frontal gyrus'un apati ile olan ilişkisi hem sağlıklı kontrol ve apatisi olan Parkinson hasta grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısallıktaki farkla ortaya konmuştur. Inferior frontal gyrus'taki ve diğer DMN merkezi noktalarındaki bulgulara ek olarak apatisi olan PH hastalarında, apatisi olmayan PH hastalarına göre angular gyrus'ta görülen azalmış fonksiyonel bağlantısallık, bahsettiğimiz gibi PH hastalığında hali hazırda bozulmuş dinlenme durumu ağlarına eklenmiş inferior parietal lob disfonksiyonunun apatiye olan etkisini dinlenme durumu fMRG çerçevesinden doğrularak yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 14(2):223-36; discussion 222, 2002.
2. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet.* 363(9423):1783-93, 2004.
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 79(4):368-76, 2008.
4. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 27(1):27-42, 2020.
5. Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi.* 7(13):1-23, 2017.
6. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 14(5):310-22, 2014.
7. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 22:S119-22, 2016.
8. Beitz JM. Parkinson s disease a review. *Front Biosci.* S6(1):65-74, 2014.
9. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America.* 103(2):337-50, 2019.
10. Berardelli A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 124(11):2131-46, 2001.
11. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 139:318-24, 2016.
12. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology.* 5(3):235-45, 2006.
13. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 18(7):435-50, 2017.

14. Kim HS, Cheon SM, Seo JW, Ryu HJ, Park KW, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *Journal of the Neurological Sciences*. 324(1-2):70-3, 2013.
15. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 33(5):515-25, 2017.
16. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration – Where Are We Headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 3:tre-03-134-2929-1, 2013.
17. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*. 15(2):76-82, 2005.
18. Reijnders JSAM, Ehart U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease: The Prevalence of Depression in PD. *Mov Disord*. 23(2):183-9, 2008.
19. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 128(6):1314-22, 2005.
20. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, vd. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord*. 15(4):669-77, 2000.
21. Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, vd. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Journal of Clinical Neuroscience*. 14(8):742-6, 2007.
22. Kurita A, Koshikawa H, Akiba T, Seki K, Ishikawa H, Suzuki M. Visual Hallucinations and Impaired Conscious Visual Perception in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 33(6):377-85, 2020.
23. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *AJP*. 135(6):669-75, 1978.

24. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 111(10-11):1447-53, 2004.
25. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *JNP.* 3(3):243-54, 1991.
26. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and Depression in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 23(1):35-41, 2010.
27. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders.* 15(4):295-9, 2009.
28. Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79(10):1088-92, 2008.
29. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 16(7):916-28, 2006.
30. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's Disease. İçinde: *International Review of Neurobiology.* Elsevier; s. 657-782017
31. Whitteridge D, Oldfield Rc, Cairns H, Pennybacker Jb. Akinetic Mutism with An Epidermoid Cyst Of The 3rd Ventricle. *Brain* 1941
32. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord.* 27(2):174-8, 2012.
33. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease: Position of Apathy in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 24(8):1211-6, 2009.
34. Richard IH, Kurlan R. The under-recognition of depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2(3):349-53, 2006.
35. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 145(8):1020-2, 1988.

36. Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 67(1):33-8, 2006.
37. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, vd. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(8):928-30, 2009.
38. Santangelo G, Barone P, Cuoco S, Raimo S, Pezzella D, Picillo M, vd. Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. *J Neurol*. 261(12):2319-28, 2014.
39. Pluck GC. Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 73(6):636-42, 2002.
40. Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review. *Health Psychology*. 30(4):386-400, 2011.
41. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*. 14(5):518-31, 2015.
42. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the "pathology" of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*. 23(9):412-7, 2000.
43. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, vd. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 17(2):366-71, 2002.
44. Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessment of the progression of Parkinson's disease: a metabolic network approach. *Lancet Neurol*. 6(10):926-32, 2007.
45. Schiehser DM, Liu L, Lessig SL, Song DD, Obtera KM, Burke Iii MM, vd. Predictors of discrepancies in Parkinson's disease patient and caregiver ratings of apathy, disinhibition, and executive dysfunction before and after diagnosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 19(3):295-304, 2013.

46. Laplane D, Dubois B. Auto-Activation deficit: a basal ganglia related syndrome. *Mov Disord.* 16(5):810-4, 2001.
47. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 15(2):85-93, 2011.
48. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 35(1):23-39, 2013.
49. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics.* 11(1):68-76, 2011.
50. Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, vd. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 21(9):840-7, 2013.
51. Reijnders JSAM, Scholtissen B, Weber WEJ, Aalten P, Verhey FRJ, Leentjens AFG. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord.* 25(14):2318-25, 2010.
52. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, vd. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord.* 29(7):897-903, 2014.
53. Onoda K, Yamaguchi S. Dissociative contributions of the anterior cingulate cortex to apathy and depression: Topological evidence from resting-state functional MRI. *Neuropsychologia.* 77:10-8, 2015.
54. Hamada C, Kawagoe T, Takamura M, Nagai A, Yamaguchi S, Onoda K. Altered resting-state functional connectivity of the frontal-striatal circuit in elderly with apathy. *PLoS One.* 16(12): e0261334, 2021.
55. Baggio HC, Segura B, Garrido-Millan JL, Marti MJ, Compta Y, Valldeoriola F, vd. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Mov Disord.* 30(5):671-9, 2015.

56. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, vd. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage*. 81:484-95, 2013.
57. Raichle ME. The Brain's Dark Energy. *Science*. 314(5803):1249-50, 2006.
58. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 39:165-72, 1993.
59. Kear-Colwell JJ, Heller M. A normative study of the wechsler memory scale. *Journal of Clinical Psychology*. 34(2):437-42, 1978.
60. Elwood RW. The Wechsler Memory Scale—Revised: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*. 2(2):179-201, 1991.
61. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 18(6):643-62, 1935.
62. Emek-Savas DD, Yerlikaya D, Yener GG, Oktem Tanor O. Validity, Reliability and Normative Data of The Stroop Test Capa Version. *Turkish Journal of Psychiatry*, 2019
63. Zarino B, Crespi M, Launi M, Casarotti A. A new standardization of semantic verbal fluency test. *Neurol Sci*. 35(9):1405-11, 2014.
64. Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA, vd. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*. 49(1):1099-107, 2010.
65. Gorham DR. A proverbs test for clinical and experimental use. *Psychological Reports*. 2(Mono Suppl 1):1-12, 1956.
66. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman K, Delis DC. *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford, New York: Oxford University Press; 192 s.1994.
67. Ueda H, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Kishikawa Y, vd. Relationship between clock drawing test performance and regional cerebral blood

- flow in Alzheimer's disease: A single photon emission computed tomography study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 56(1):25-9, 2002.
68. Mendez MF, Ala T, Underwood KL. Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 40(11):1095-9, 1992.
69. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 15(6):548-61, 2000.
70. Roncato S, Sartori G, Masterson J, Rumiati R. Constructional apraxia: An information processing analysis. *Cognitive Neuropsychology*. 4(2):113-29, 1987.
71. Kørner EA, Lauritzen L, Nilsson FM, Lolk A, Christensen P. Simple scoring of the Clock-Drawing test for dementia screening. *Dan Med J*. 59(1):A4365, 2012.
72. Vyhnálek M, Rubínová E, Marková H, Nikolai T, Laczó J, Andel R, vd. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 32(9):933-9, 2017.
73. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*. 38(2):143-62, 1991.
74. Gülseren Ş, Altun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 38:142–150, 2001.
75. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Türk Psikiyatri Derg*. 13(4):273-81, 2002.
76. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, vd. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 17(1):37-49, 1982.
77. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi. (Öktem-SBST) el kitabı. Türk Psikologlar Derneği; 2011
78. Benton A. Facial recognition 1990. *Cortex*. 26(4):491-9, 1990.

79. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44(12):2308-14, 1994.
80. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, vd. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract*. 5(1):54-9, 2018.
81. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 17(5):427-42, 1967.
82. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 22(16):2386-93, 2007.
83. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 62(2):782-90, 2012.
84. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, vd. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 23 Suppl 1:S208-219, 2004.
85. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 20(1):45-57, 2001.
86. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 17(2):825-41, 2002.
87. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360(1457):1001-13, 2005.
88. Nickerson LD, Smith SM, Öngür D, Beckmann CF. Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses. *Front Neurosci*. 11:115, 2017.

89. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, vd. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 73(21):1738-45, 2009.
90. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24(16):2391-7, 2009.
91. D'Iorio A, Maggi G, Vitale C, Trojano L, Santangelo G. "Pure apathy" and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: A meta-analytic study. *Neurosci Biobehav Rev*. 94:1-10, 2018.
92. Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol*. 27(2):137-52, 2003.
93. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 140:566-72, 1982.
94. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 10(4):608-22, 2004.
95. Gurd JM, Ward CD. Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 27(5):743-6, 1989.
96. Chiaravalloti ND, Ibarretxe-Bilbao N, DeLuca J, Rusu O, Pena J, García-Gorostiaga I, vd. The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Movement Disorders*. 29(6):765-71, 2014.
97. Kormas C, Zalonis I, Evdokimidis I, Kapaki E, Potagas C. The Modality Effect on Delayed Free Recall in Non-demented Patients With Mild Parkinson's Disease Progression. *Front Aging Neurosci*. 11:189, 2019.
98. Carlesimo G, Piras F, Assogna F, Pontieri F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease A multimodal imaging study. *Neurology*. 78:1939-45, 2012.

99. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol.* 17(4):195-200, 2004.
100. Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 246(9):783-8, 1999.
101. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 65(8):1239-45, 2005.
102. De Renzi E, Faglioni P, Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia. *Brain.* 105(Pt 2):301-12, 1982.
103. Stern Y. MPTP-induced parkinsonism. *Prog Neurobiol.* 34(2):107-14, 1990.
104. Hovestadt A, de Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology.* 37(3):485-7, 1987.
105. Proctor F, Riklan M, Cooper IS, Teuber HL. Judgment Of Visual and Postural Vertical By Parkinsonian PatientS. *Neurology.* 14:287-93, 1964.
106. Grossi D, Santangelo G, Barbarulo AM, Vitale C, Castaldo G, Proto MG, vd. Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology.* 27(4):515-22, 2013.
107. Alzahrani H, Antonini A, Venneri A. Apathy in Mild Parkinson's Disease: Neuropsychological and Neuroimaging Evidence. *J Parkinsons Dis.* 6(4):821-32, 2016.
108. Martinez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Fernandez-Bobadilla R, Marin-Lahoz J, Riba J, vd. Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes. *Brain Imaging Behav.* 11(5):1334-42, 2017.

109. Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Fernández de Bobadilla R, García-Sánchez C, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's disease: more than just executive dysfunction. *J Int Neuropsychol Soc.* 19(5):571-82, 2013.
110. Baldo J, Shimamura A, Delis D, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 7:586-96, 2001.
111. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed. New York, NY, US: Oxford University Press; xvii, 1216 s.2006. (A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed).
112. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol.* 7(2):193-224, 2013.
113. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):646-59, 2015.
114. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22(6):778-84, 2007.
115. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp.* 18(1):30-41, 2003.
116. Chen B, Fan GG, Liu H, Wang S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *European Journal of Radiology.* 84(7):1318-24, 2015.
117. Dörfel D, Werner A, Schaefer M, Von Kummer R, Karl A. Distinct brain networks in recognition memory share a defined region in the precuneus: Brain networks in recognition memory. *European Journal of Neuroscience.* 30(10):1947-59, 2009.

118. Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus Is a Functional Core of the Default-Mode Network. *J Neurosci.* 34(3):932-40, 2014.
119. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain.* 129(3):564-83, 2006.
120. Astafiev SV, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, Van Essen DC, Corbetta M. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *J Neurosci.* 23(11):4689-99, 2003.
121. Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Dumas F, Doyon J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp.* 19(1):47-62, 2003.
122. Addis DR, McIntosh AR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP. Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *Neuroimage.* 23(4):1460-71, 2004.
123. Haj M, Allain P, Kessels R. The cognitive and neuroanatomical underpinnings of destination memory. *Translational Neuroscience* 5(2), 2014
124. den Ouden HEM, Frith U, Frith C, Blakemore SJ. Thinking about intentions. *Neuroimage.* 28(4):787-96, 2005.
125. Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, Duncan J, Owen AM. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage.* 50(3):1313-9, 2010.
126. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences.* 8(4):170-7, 2004.
127. Christopoulos GI, Tobler PN, Bossaerts P, Dolan RJ, Schultz W. Neural Correlates of Value, Risk, and Risk Aversion Contributing to Decision Making under Risk. *Journal of Neuroscience.* 29(40):12574-83, 2009.

128. Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY. Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 9(1):103-9, 2000.
129. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. İçinde: *Handbook of Clinical Neurology* Elsevier; s. 197-219 2019
130. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 64(1):135-68, 2013.
131. Franceschi M, Anchisi D, Pelati O, Zuffi M, Matarrese M, Moresco RM, vd. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol.* 57(2):216-25, 2005.
132. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res.* 114(2):103-11, 2002.
133. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain.* 131(Pt 9):2455-63, 2008.
134. Desmurget M, Sirigu A. Conscious motor intention emerges in the inferior parietal lobule. *Current Opinion in Neurobiology.* 22(6):1004-11, 2012.
135. Tumati S, Martens S, de Jong BM, Aleman A. Lateral parietal cortex in the generation of behavior: Implications for apathy. *Progress in Neurobiology.* 175:20-34, 2019.
136. Plaze M, Mangin JF, Paillère-Martinot ML, Artiges E, Olié JP, Krebs MO, vd. "Who is talking to me?" — Self–other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophrenia Research.* 169(1):95-100, 2015.
137. Desmurget M, Reilly KT, Richard N, Szathmari A, Mottolese C, Sirigu A. Movement Intention After Parietal Cortex Stimulation in Humans. *Science.* 324(5928):811-3, 2009.

138. Kos C, van Tol MJ, Marsman JBC, Knegtering H, Aleman A. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 69:381-401, 2016.
139. Tanaka M, Namiki C, Thuy DHD, Yoshida H, Kawasaki K, Hashikawa K, vd. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 225(1-2):135-41, 2004.
140. Gatchel JR, Donovan NJ, Locascio JJ, Becker JA, Rentz DM, Sperling RA, vd. Regional 18F-Fluorodeoxyglucose Hypometabolism is Associated with Higher Apathy Scores Over Time in Early Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 25(7):683-93, 2017.
141. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 71(10):736-42, 2008.
142. Shin JH, Shin SA, Lee JY, Nam H, Lim JS, Kim YK. Precuneus degeneration and isolated apathy in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 653:250-7, 2017.

10. EKLER

EK - 1

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı " Parkinson Hastalığında Gözlenen Apati ve Halüsinasyonun Dinlenme Durumu Ağ Özellikleri ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi" dir. Sizin de bu çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararınız tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

Bu araştırma, fMRG yöntemi ile parkinson hastalığında gözlenen apati ve halüsinasyon semptomlarının altında yatan fizyopatolojinin dinlenme ağları üzerinden araştırılmasını ve bu iki semptomun bilişsel işlevlerle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda parkinson hastalığı tanısı almış katılımcıların fMRG yöntemi ile dinlenme durumu ağları kaydedilecek ve katılımcılara nöropsikometrik test bataryası uygulanacaktır. fMRG ve nöropsikometrik değerlendirme bu çalışmada kullanılacak yöntemlerdir.

Analizler, katılımcıların dinlenme durumu aktivitesi ölçüldükten sonra bilgisayar ortamında yapılacaktır. fMRG kayıtları hiçbir girişim yapılmadan alınacaktır. Kayıt yaklaşık 40 dakika, nöropsikometrik değerlendirme ise yaklaşık 2 saat sürecektir.

Çalışmanın en önemli çıktısı parkinson hastalarında görülen apati ve halüsinasyon semptomlarının altında yatan fizyopatolojinin anlaşılmasına imkân sağlayacak olmasıdır. Dolayısıyla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, parkinson hastalığında gözlenen motor olmayan semptomların tedavisinde kullanılan yöntemlerin geliştirilmesine de katkı sağlayacak olması açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışma için sizden veya güvence altında bulunduğunuz herhangi bir kurum ve kuruluş tarafından ödeme alınmamaktadır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin /görüşme tanığının:

Adı Soyadı:

Görev:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

EK - 2

PARKİNSON-MİKROBİYOTA KATILIMCI BİLGİ FORMU

TARİH:

Adı-Soyadı:

Hasta Yakını:

Katılımcı No:

D. Tarihi-Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Adres:

Eğitim Düzeyi:

Doktor:

Meslek:

TCKN:

Tanı Tarihi-Süresi:

Anamnez:

BMI: Kilo:.....

Boy:.....

Kronik Hastalıklar: Diyabet I, II

Tansiyon

Kardiyovasküler

Diğer

Sigara Kullanımı

Süresi:

Miktarı:

Alkol Kullanımı

Süresi:

Miktarı:

Kullandığı İlaçlar:

EK - 3

Hastanın Adı, Soyadı:
Doğum Tarihi/Yaş:
Eğitim Durumu:
Meslek:
Cinsiyet:
Adres:
ÖYKÜ:

Protokol No:
Tarih:
Kaçınıcı Muayene:
Gönderen Doktor ve Birimi:
Telefon:

EDİNBURG EL TERCİH TESTİ

Yazı yazmak:
Çizim yapmak:
Atmak, fırlatmak:
Makas kullanmak:
Diş fırçalamak:
Bıçak kullanmak:
Kaşık tutmak:
Şüprüge tutmak:
Kibrit çakmak:
Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:
Göz Dominansı:
Ayak Dominansı:

ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

Kart	Geçti/Kaldı	Süre	Puan
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
Toplam Puan:			IQ:

WMS I KİŞİSEL VE AKTÜEL BİLGİLER

1. Kaç yaşındasınız?
2. Hangi tarihte doğdunuz?
3. Cumhurbaşkanı'nın adı ne?
4. Önceki cumhurbaşkanı kimdi?
5. Başbakanın adı ne?
6. Daha önceki başbakan kimdi?

Alternatif sorular

- İstanbul valisinin/belediye başkanını?
Atatürk'ten sonraki cumhurbaşkanı?
Ev adresi?
Kızının kayınvalidesinin v.b. adı?
Torunlarının adları, yaşları, cinsiyetleri?

WMS. II. ORYANTASYON

1. Hangi yıldayız?
2. Hangi aydayız?
3. Bugün ayın kaçı?

4. Bugün günlerden nedir?
5. Burası hangi hastane, hangi bölüm, kaçınıcı kat?

WMS III: MENTAL KONTROL

1. 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1:

2. Pazar Cumartesi Cuma Perşembe Çarşamba Salı Pazartesi:

3. Aralık Kasım Ekim Eylül Ağustos Temmuz Haziran Mayıs Nisan Mart Şubat Ocak:

4. 1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40:

5. 100 93 86 79 72 65 58 51 44 37 30 23 16 9 2:

WMS VI: GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

Kart 1

Kart 2

Kart 3

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

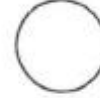
İleri Sayı Menzili



Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365

Geri Sayı Menzili



WMS R GÖRSEL MENZİL

Düz Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	26	84
3	275	816
4	3284	2615
5	53461	35172
6	172854	736148
7	8253416	4268375
8	75638742	16742853

İleri Görsel Menzil



Ters Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	36	74
3	685	318
4	8416	5241
5	46852	81637
6	718362	381754
7	1527438	6743152

Geri Görsel Menzil



WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda, hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış. Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)

A- Atasözü Yorumlama:

1. "Ağaç yaşken eğilir.":
2. "Ateş olmayan yerden duman çıkmaz.":
3. "Damlaya, damlaya göl olur" / "Armut dibine düşer.":

B- Benzerlikler

1. Portakal – Muz:
İkisi de?
2. Palto – Elbise:
İkisi de?
3. Köpek – Aslan:
İkisi de?
4. Balta – Testere:
İkisi de?
5. Masa – Sandalye:
İkisi de?
6. Göz – Kulak:
İkisi de?
7. Hava – Su:
İkisi de?
8. Batı – Kuzey:
İkisi de?
9. Odun – İspirto:
İkisi de?
10. Yumurta – Tohum:
İkisi de?

KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

1. İç içe halkalar:
2. Serçe ve işaret parmakları karşılığı:
3. Sağ elin işaret ve orta parmakları sol elin yüzük ve orta parmağının arasında:
4. Kelebek:

SÖZEL AKICILIK

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		10.	
2.		11.	
3.		12.	
4.		13.	
5.		14.	
6.		15.	
7.		16.	
8.		17.	
9.		18.	

PUAN: _____ Kategori Pers: _____ Meyve/İsim Pers: _____ Kategori Dışı: _____

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 dakika				
16-30 dakika				
31-45 dakika				
46-60 dakika				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ey kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, allece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmış, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış; Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

WMS GÖRSEL BELLEK – UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA

TANIMA:
Sekil 1:

Sekil 2:

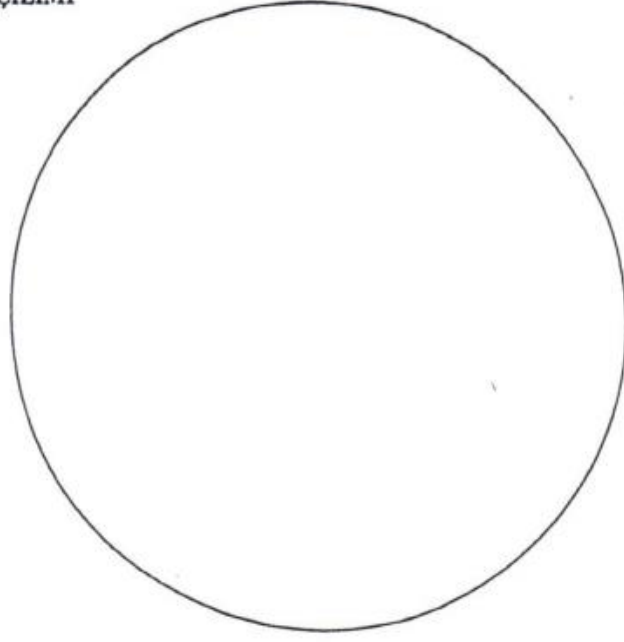
Sekil 3:

Sekil 4:

BOSTON ADLANDIRMA TESTİ

	İtem	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							
11	Süpürge							
12	Askı							
13	Düdük							
14	Huni							
15	Helikopter							
16	Kayık/Sandal							
17	Dünya/Küre							
18	Pergel							
19	Mantar							
20	Akordeon							
21	Mızıka							
22	Salyangoz							
23	Yanardağ							
24	Raket							
25	Maske							
26	Palet							
27	Maşa							
28	Kaktüs							
29	Bank/Sıra							
30	Hamak							
31	İletki/Minkale							
Toplam item sayısı: _____		Semantik ipucuyla: _____		Semantik parafazi: _____				
Kendiliğinden: _____		Fonemik ipucuyla: _____		Literal parafazi: _____				
Hiç adlandırılmayan: _____		Sadece işlevini söyledi: _____		Neolojistik parafazi: _____				

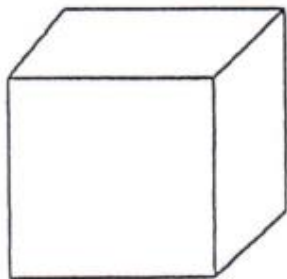
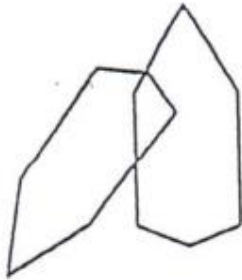
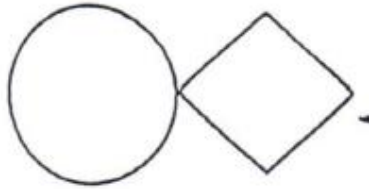
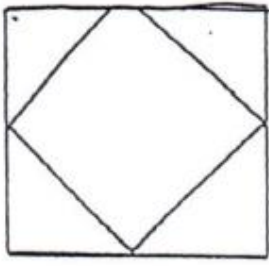
SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ



A



EK - 5

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

İsim: _____ Tarih: _____
Yaş: _____ Eğitim: _____ Cinsiyet: _____ El Tercihi: _____

Puan Dönüştürme

Kısa Form (KF)

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No	Doğru Cevaplar									
27	54	1	[5] _____					1	2	3	4	6
26	52	2	[1] _____					2	3	4	5	6
25	50	3	[2] _____					1	3	4	5	6
24	49	4	[3] _____					1	2	4	5	6
23	47	5	[6] _____					1	2	3	4	5
22	45	6	[2] _____					1	3	4	5	6
21	43											
20	41											
19	39	7	[2] _____	[5] _____	[6] _____					1	3	4
18	37	8	[1] _____	[3] _____	[4] _____					2	5	6
17	36	9	[2] _____	[4] _____	[6] _____					1	3	5
16	34	10	[2] _____	[5] _____	[6] _____					1	3	4
15	32	11	[1] _____	[4] _____	[6] _____					2	3	5
14	30	12	[2] _____	[3] _____	[6] _____					1	4	5
13	28	13	[1] _____	[3] _____	[5] _____					2	4	6
12	27											
11	25											

Uzun Form (UF) için Geri Kalan İtemler

14	[1] _____	[3] _____	[5] _____			2	4	6
15	[2] _____	[3] _____	[4] _____			1	5	6
16	[2] _____	[4] _____	[5] _____			1	3	6
17	[1] _____	[4] _____	[6] _____			2	3	5
18	[3] _____	[4] _____	[6] _____			1	2	5
19	[2] _____	[3] _____	[4] _____			1	5	6
20	[1] _____	[2] _____	[3] _____			4	5	6
21	[1] _____	[5] _____	[6] _____			2	3	4
22	[2] _____	[4] _____	[5] _____			1	3	6

Puan Düzeltme		
Yaş	Eğitim	
	[6-11]	[12+]
16-54	0	0
54-64	3	1
64-74	4	2

KF Puanı _____ UF Puanı _____
Düzeltilme _____ + _____

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: _____

Normal: 41-54	Sınırdaki: 39-40	Orta Boz.: 37-38	İleri Boz.: <37
Gözlemler:			

EK - 6

STROOP TESTİ

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİME OKUMA

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

EK - 7

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad: Yaş: Aktif El: Tarih:/...../.....
Eğitim (yıl): Meslek: T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaç
Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

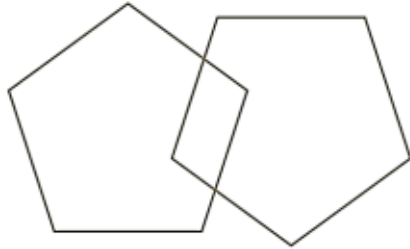
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan). ()
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ()



Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test

Ad Soyad: Yaş: Aktif El: Tarih:/...../.....
Eğitim (yıl): Meslek: T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Hangi gündeysiniz
Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. Her doğru isim 1 puan) ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Pazardan önce cumartesi gelir, ondan önce ne gelir?
(Her doğru işlem 1 puan.) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

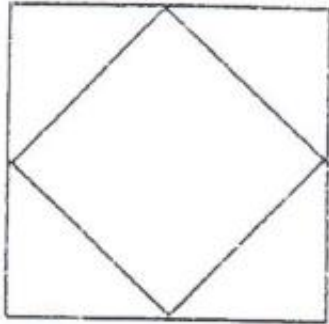
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn, doğru ve tam cümle: 1 puan.) ()
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- Şimdi Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımı aynısını yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin (30 sn. anlamlı bir cümle: 1 puan). ()
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dk, kenar sayısı tam şekil için 1 puan). ()



EK-9

GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

Tarih:/...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihninizi eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adı-soyadı:

Tarih:

APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Her ifade için, geçen 4 hafta içinde kendinizin düşüncelerini, duygularını ve uğraşlarını en iyi biçimde tanımlayan yanıtı yuvarlak içine alın.

1. Çevresiyle ilgilidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
2. Gün içinde birşeyler yapar.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
3. Kendi başına birşeylere başlamak onun için önemlidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
4. Yeni deneyimlere karşı ilgi duyar.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
5. Yeni şeyler öğrenmeye ilgilidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
6. Her şey için az çaba sarf eder.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
7. Yaşama yoğun bir ilgi gösterir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
8. Bir işi sonuna kadar götürmek onun için önemlidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
9. Zamanını ilgi duyduğu şeylerle geçirir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
10. Her gün birinin ona ne yapacağını söylemesi gerekir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
11. Sorunlarıyla olması gerekenden daha az ilgilidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
12. Arkadaşları vardır.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
13. Arkadaşlarıyla birlikte olmak onun için önemlidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
14. İyi bir şey olduğunda heyecan duyar.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
15. Sorunlarını tüm açıklığıyla anlar.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
16. Gün içinde birşeyler yapmak onun için önemlidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
17. Kendi işlerini başlatabilir ve buna heveslidir.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK
18. Birşeyler yapma isteği vardır.
HIÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
DAVRANIŞ NÖROLOJİSİ VE HAREKET BOZUKLUKLARI BİRİMİ

NÖROPSİKİYATRİK ENVANTER (NPE)

Hastanın Adı-Soyadı : Bugünün Tarihi :/...../.....
 Eğitim Düzeyi : Okuryazar değil
 Cinsiyeti : Kadın Erkek Yaşı : Okuryazar: Kaç yıl okula gitti?
 Son mezuniyeti İlkokul Ortaokul Lise Üniversite
 Hasta Yakınının İsmi : Hastaya Yakınlığı :
 Görüşmeci : Tanı :

Nöropsikiyatrik Özellikler	Uygun Değil	Hayır	Sıklık (S)				Şiddet (S)			Sıklık X Şiddet (SXŞ)	Skorları				
			1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hezeyanlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hallüsinasyonlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Ajitasyon / Saldırganlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Depresyon / Disfori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anksiyete	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Elaşyon / Ofori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Apati / Kayıtsızlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Disinhibisyon	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İrritabilite / Labilite	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anormal motor davranış	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Uyku / Gece davranışları	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İştah ve Yeme değişimleri	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Toplam NPE Skoru													

1. Hezeyanlar

Hastanın sizin yanlış olduğunu bildiğiniz düşünceleri var mı? Bazı kimselerin kendisine zarar vermek istediklerini veya eşyasının çalındığını söylüyor mu? Hiç aile üyelerinin söyledikleri kişiler olmadıklarını veya evinin kendi evi olmadığını söylediği oldu mu? Beni ilgilendiren sadece kuşkulama değil, ama bunların gerçekten de olduğu konusunda emin olması.

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki taranma sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta tehlikede olduğunu, başkalarının kendisine zarar vermeyi tasarladıklarını düşünüyor mu?
E	H	2. Hasta eşyasının çalındığını düşünüyor mu?
E	H	3. Hasta eşinin kendisini aldattığını düşünüyor mu?
E	H	4. Hasta evinde davetsiz misafirlerin yaşamakta olduklarına inanıyor mu?
E	H	5. Hasta eşinin veya başkalarının iddia ettikleri kişiler olmadıklarına inanıyor mu?
E	H	6. Hasta evinin kendi evi olmadığına inanıyor mu?
E	H	7. Hasta aile üyelerinin kendisini terk etmeyi tasarladıklarına inanıyor mu?
E	H	8. Hasta televizyon ya da dergilerdeki kişilerin gerçekte ev içinde olduklarını düşünüyor mu? (Onlarla konuşmaya ya da ilişki kurmaya çalışıyor mu?)
E	H	9. Sormadığım başka alışılmadık şeylere inanıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - hezeyanlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratmıyorlar
2. Orta - hezeyanlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hezeyanlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (antipsikotik ilaçlar kullanılıyorsa bu durum hezeyanların ağır şiddette olduğunu gösterir)

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

2. Hallüsinasyonlar

Hastanın olmayan görüntüler görme ya da sesler duyma gibi yanlış algıları, hallüsinasyonları var mı? Gerçekte olmayan şeyleri görüyor, duyuyor, hissediyor gibi görünüyor mu? Bu soruyla ölmüş bir kişinin hala yaşadığı iddiası gibi hatalı düşünceleri kastetmiyoruz, fakat sorumuz hastanın gerçekten olmayan sesler ve görüntüler algılayıp algılamadığına yöneliktir.

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki taranma sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sesler duyduğunu söylüyor veya duyuyormuş gibi davranıyor mu?
E	H	2. Hasta mevcut olmayan kişilerle konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta başkalarının görmediği şeyler gördüğünü söylüyor veya görüyormuş gibi davranıyor mu (insanlar, hayvanlar, ışıklar, vb.)?
E	H	4. Hasta başkalarının duymadığı kokular duyduğunu söylüyor mu?
E	H	5. Hasta cildi üzerinde gezinen bir şeyler hissettiğini söylüyor mu, veya üzerinde gezinen ya da ona dokunan bir şeyler varmış gibi davranıyor mu?
E	H	6. Hasta durup dururken bazı tatlar hissettiğini söylüyor mu?
E	H	7. Hasta başka bir olmadık duyu yaşıntısı aktarıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hallüsinasyonların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - hallüsinasyonlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratmıyorlar
2. Orta - hallüsinasyonlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hallüsinasyonlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (Kontrol altına almak için antipsikotik ilaç kullanılmı gerekebilir.)

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

3. Ajitasyon / Saldırganlık

Hastanın işbirliği yapmayı reddettiği veya başkalarının yardımını kabul etmediği dönemleri oluyor mu? İdare edilmesi güç oluyor mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Kendisine yardım etmeye gayret eden kişilere kızdığı, banyo yapma, giysilerin değiştirilmesi gibi günlük aktivitelere karşı direndiği oluyor mu?
E	H	2. Hasta inatçı ve dediğim dedik mi davranıyor?
E	H	3. Hasta işbirliği yapmıyor ve diğer kişilerin yardım girişimlerine direnci mi gösteriyor?
E	H	4. Hastanın idare edilmesini güçleştiren başka davranışları var mı?
E	H	5. Ofkeyle bağırıp çağırıyor veya küfrediyor mu?
E	H	6. Kapıları çarptığı, mobilyaları tekmelediği, elindekileri fırlattığı oluyor mu?
E	H	7. Başkalarına vurmaya, yaralamaya kalktığı oluyor mu?
E	H	8. Başkaca saldırgan veya ajite davranışı oluyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, ajitasyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - davranış yıpratıcı fakat güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenebiliyor
2. Orta - davranış yıpratıcı ve güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenemiyor
3. Ağır - ajitasyon oldukça yıpratıcı ve çekilen güçlüğü başlıca nedeni; kendine zarar verme tehlikesi olabilir. Genellikle ilaç kullanmak gerekir.

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

4. Depresyon / Disfori

Hasta kederli ve depresif gibi görünmüyor mu? Kendisinin kederli ve depresif olduğunu söylüyor mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hastanın kederlendiğini düşündürecek şekilde gözlerinin yaşardığı, ağladığı dönemler oluyor mu?
E	H	2. Hastanın kederli, keyfi bozuk gibi konuştuğu ya da davrandığı oluyor mu?
E	H	3. Kendisini küçülttüğü, değersizleştirdiği, yaşamını bir başarısızlık olarak hissettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	4. Kendisinin kötü bir insan olduğunu ve cezalandırılmayı hakettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	5. Hevesi çok kırılmış gibi görünmüyor veya gelecekte hiçbir umudu olmadığını söylüyor mu?
E	H	6. Ailesine yük olduğunu veya kendisi olmasa ailesinin çok daha iyi durumda olacağını söylüyor mu?
E	H	7. Olme isteğini ifade ettiği veya kendini öldürmeyi düşündüğünü söylediği oluyor mu?
E	H	8. Hastanın başka depresyon veya kederlilik belirtileri var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, depresyon / disforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - depresyon sıkıntı verici fakat genellikle dikkatini başka yere yönlendirme veya güven verme ile denetlenebiliyor
2. Orta - depresyon sıkıntı verici, depresif belirtiler hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - depresyon son derece sıkıntı verici ve hastanın ıstırabının başlıca nedeni

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

5. Anksiyete

Hasta aşırı heyecanlı, kaygılı ya da nedensiz yere ürkek oluyor mu? Aşırı gergin veya yerinde duramaz görünüyor mu? Sizden ayrı kalmaktan tedirgin oluyor, korkuyor mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Önceden planlanan ve yaklaşan olaylar, örneğin randevular, hastanın kaygısını artırıyor, telaşlı ve sıkıntılı kılıyor mu?
E	H	2. Sakin duramadığı, gevşeyemediği, aşırı gergin durumda olduğu dönemler oluyor mu?
E	H	3. Heyecan ve gerginlik dışında görünür başka hiç bir neden olmaksızın hava açlığı, yutkunma ya da iç çekme dönemleri ya da yakınmaları oluyor mu?
E	H	4. Heyecan ve gerginlikle ilişkilendirilebilecek mide yakınmaları, çarpıntı hissi oluyor mu (fiziksel hastalıkla açıklanamayan belirtiler)?
E	H	5. Kendisini daha da tedirgin eden araba yolculuğu, dostlarla buluşma ya da kalabalıklara girme gibi durum veya ortamlardan kaçınıyor mu?
E	H	6. Sizden (ya da bakıcısından) ayrıldığında sinirli ve küskün oluyor mu (ayrı kalmayı engellemek için size vaptırıyor mu)?
E	H	7. Hasta başka sıkıntı veya anksiyete işaretleri sergiliyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anksiyetenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - anksiyete rahatsız edici ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebiliyor
2. Orta - anksiyete rahatsız edici, anksiyete belirtileri hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - anksiyete çok rahatsız edici ve hasta için başlıca ıstırap kaynağı

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

6. Elasyon / Öfori

Hasta nedensiz yere çok neşeli ya da çok mutlu görünüyor mu? Dostlarla görüşmek, hediye almak veya aile bireyleriyle zaman geçirmekten kaynaklanan normal mutluluğu kastetmiyorum. Sormak istediğim hastanın kalıcı nitelikte ve normal dışı bir iyi ruh halinin olup olmadığı, olmadık şeyleri komik bulup bulmadığı.

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta her zaman bilinen halinden farklı olarak kendini çok iyi hissediyor gereğinden fazla mutlu görünüyor mu?
E	H	2. Başkalarının komik bulamadığı şeyleri komik bulup gülebiliyor mu?
E	H	3. Uygunsuz bir şekilde kıkırdama ya da gülme gibi (örneğin başkalarının başına gelen aksiliklere) çocuksu bir mizah anlayışı var mı?
E	H	4. Başkaları için pek de mizahi yönü olmayan fakat kendisine komik gelen şakalar ya da imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Çimdikleme veya "ebeleme (elim sende)" oynamak gibi çocuksu davranışları oluyor mu?
E	H	6. Böbürlenildiği, olduğundan daha yetenekli, daha zengin olduğunu iddia ettiği oluyor mu?
E	H	7. Kendini çok iyi hissettiğine veya gereğinden fazla mutlu olduğuna ilişkin başka işaretler görülüyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, elasyon/öforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - bu aşırı yüksek ruh hali, dostlar ve aile için kayda değer olabilebile rahatsız edici değil
2. Orta - aşırı yüksek ruh hali, dikkati çeker derecede anormal
3. Ağır - aşırı yüksek ruh hali çok belirgin; hasta öforik ve neredeyse her şeyi komik buluyor

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

7. Apati / Kayıtsızlık

Hasta çevresindeki dünyaya olan ilgisini kaybetti mi? Bir şeyler yapmaya olan ilgisini ya da yeni uğraşlara girişme hevesini kaybetti mi? Konuşmalara katılmak veya günlük işleri yapmaya teşvik etmek daha mı güç? Hasta apatik, çevreye ilgisiz ve kayıtsız mı?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta daha az kendiliğinden davranıyor ve daha az aktif mi görünüyor?
E	H	2. Hastanın konuşma başlatmasında azalma var mı?
E	H	3. Ahşılâgelen durumuyula kıyaslandığında hasta daha az müşfik veya duygulanımmı kaybetmiş görünüyor mu?
E	H	4. Ev işlerine her zamankinden daha mı az katkıda bulunuyor?
E	H	5. Başkalarının faaliyetlerine ve tasarılarına daha mı az ilgi gösteriyor?
E	H	6. Hasta aile ve dostlarına olan ilgisini kaybetti mi?
E	H	7. Hasta her zamanki ilgilerine daha mı az hevesli oldu?
E	H	8. Hastanın yeni şeyler yapmaya ilgilenmediğini gösteren başka işaretler var mı ?

Tarama sorusu doğrularınışa, apati/kayıtsızlığın sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - nerdeyse her zaman

Şiddet

1. Hafif - apati, kayıtsızlık belirgin düzeyde ama günlük rutinleri pek de etkilemiyor; hasta her zamanki davranışından çok az farklı; hasta faaliyetlere katılma teşviklerine olumlu cevap veriyor
2. Orta - apati, kayıtsızlık çok aşıkâr; ama hasta yakını ikna ve cesaretlendirme ile üstesinden gelebiliyor; kendiliğinden ancak yakın akrabalar ve aile üyelerinin ziyaretleri gibi çok etkileyici olaylara cevap veriyor
3. Ağır - apati, kayıtsızlık çok aşıkâr ve genellikle her hangi bir cesaretlendirmeye veya dış olaya cevap vermiyor

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

8. Disinhibisyon

Hasta düşünmeden dürtüsel davranıyor gibi görünüyor mu? Her kesin içinde söylenmemesi veya yapılmaması gereken şeyler söylüyor veya yapıyor mu? Sizi veya başkalarını utandıracak şeyler yapıyor mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sonuçlarını düşünmeden dürtüsel davranıyor mu?
E	H	2. Hasta tümüyle yabancı kişilerle sanki onları tanıyormuş gibi konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta insanlara duyarsızca, onları incitebilecek şeyler söylüyor mu?
E	H	4. Hasta normal olarak söylenmemesi gereken kaba sözler söylüyor veya cinsel imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Hastanın genellikle herkesin içinde söylemeyecek kişisel veya özel konular üzerine aleni olarak konuştuğu oluyor mu?
E	H	6. Hastanın başkalarına kişiliğiyle uyumsuz biçimde yaklaşımlarda bulunduğu, dokunduğu veya sarıldığını oluyor mu?
E	H	7. Hastanın dürtülerinin denetimini kaybettiğine ilişkin başkaca işaretler var mı?

Tarama sorusu doğrularınışa, disinhibisyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

Şiddet

1. Hafif - bu kontrol kaybı, disinhibisyon kayda değer ancak genellikle dikkatini başka yere yönlendirme ve rehberlikle düzeliyor
2. Orta - disinhibisyon çok aşıkâr ve hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - disinhibisyon genellikle hasta yakınının hiçbir müdahalesi ile düzelmiyor ve bir utanç ve sosyal sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

9. İrritabilite / Labilite

Hasta kolaylıkla sinirleniyor ve kızıyor mu? Ruh hali çok mu değişken? Aşırı sabırsızlık gösteriyor mu? Hafıza sorunları veya günlük faaliyetleri yürütme güçlüğünden kaynaklanan tahammülsüzlüğünü kastetmiyorum; öğrenmek istediğimiz şey, alışlagelen durumuna kıyasla aşırı düzeyde bir huzursuzluğu, iritabilitesi, sabırsızlığı ya da duygusal ifadelerinde hızlı değişikliklerin olup olmadığını.

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Aşırı sinirli ve küçük şeyler yüzünden kolayca ipin ucunu kaçıracak şekilde mi davranıyor?
E	H	2. Bir an için iyiyken, bir an sonra öfkelenerek şekilde kevfî hızla değişebilir mi?
E	H	3. Ani öfke patlamaları olabiliyor mu?
E	H	4. Gecikmelere karşı sabırsız, yaklaşan randevu ya da yapılması planlanan faaliyetleri beklemeye tahammülsüz davranıyor mu?
E	H	5. Hırsuz ve aksi mi?
E	H	6. Münakaşacı ve geçirmesi zor biri mi?
E	H	7. Aşırı huzursuzluğa, iritabiliteye ilişkin başka işaretler gösteriyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iritabilite/labilitenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

Şiddet

1. Hafif - aşırı huzursuzluk, iritabilite veya değişkenlik, labilite kayda değer ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebiliyor
2. Orta - iritabilite ve labilite çok aşık, hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - iritabilite ve labilite çok aşık, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesine cevap vermez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

10. Anormal motor davranış

Hastanın amaçsız dolanma, dolapları, çekmeceleri açma, sürekli ordan burdan bir şeyler toplama, iplik veya başka birşey sarma gibi tekrar tekrar yaptığı şeyler var mı?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta evde görünür bir amaç olmaksızın dolanıyor mu?
E	H	2. Çekmece ve dolapları açmak, boşaltmak gibi amaçsız aramaları oluyor mu?
E	H	3. Elbiselerini sürekli giyip çıkarıyor mu?
E	H	4. Durmadan tekrarladığı hareket ya da huyları var mı?
E	H	5. Düğmeleriyle oynamak, bir şeyler toplamak, iplik sarmak gibi tekrarlayıcı hareketler yapıyor mu?
E	H	6. Aşırı derecede yerinde duramaz davranıyor, sakin oturamaz görünüyor veya ayakları ve parmaklarını sürekli hareket ettiriyor mu?
E	H	7. Tekrar tekrar yaptığı başka davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anormal motor davranışın sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

Şiddet

1. Hafif - anormal motor davranış kayda değer ancak günlük rutine fazlaca etkisi yok
2. Orta - anormal motor davranış çok aşık, ama hasta yakını tarafından üstesinden gelinenebilir
3. Ağır - anormal motor davranış çok aşık, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesiyle düzelmez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

11. Uyku / Gece davranışı

Hastanın uykusu güçlüğü var mı (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa mevcut olarak kabul etmeyin)? Geceleri ayakta mı? Geceleri dolanıyor, giyiniyor ya da uykunuzu bozuyor mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin. "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta uykuya dalmakta güçlük çekiyor mu?
E	H	2. Gece içinde uyanıyor mu (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa bunu saymavın)?
E	H	3. Geceleri dolanma, adımlama veya uygunsuz faaliyetlerde bulunma gibi davranışlar sergiliyor mu?
E	H	4. Geceleri sık uandırıyor mu?
E	H	5. Sabah olup güne başlamak gerektiğini düşünerek gece kalkıp giyindiği ve dışarıya çıkmaya kalktığı oluyor mu?
E	H	6. Sabahları çok erken uyanıyor mu (alışkanlıklarından daha erken)?
E	H	7. Gün boyunca aşırı uyukladığı oluyor mu?
E	H	8. Hastanın şimdiye kadar sözünü etmediğimiz, sizin canınızı sıkacak başka gece davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanırsa, uyku / gece davranışının sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla (her gece)

Şiddet

1. Hafif - gece davranışı görülüyor ancak pek de yıpratıcı değil
2. Orta - gece davranışı görülüyor, hastayı rahatsız ediyor ve hasta yakınının uykusunu bölüyor; birden fazla tipte gece davranışı mevcut olabilir
3. Ağır - gece davranışı görülüyor; bir çok gece davranışı türü mevcut olabilir; hasta geceleri çok sıkıntılı ve hasta yakınının uykusu belirgin bir şekilde bozulmuş durumda

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

12. İştah / Yeme alışkanlığında değişiklikler

İştah, vücut ağırlığı veya yeme alışkanlıklarında bir değişiklik oldu mu (eğer yedirilmesi gerekiyorsa "Uygun değil" olarak kabul edin)? Tercih ettiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?

..... Uygun değil Hayır Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin. "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. İştahsız mı?
E	H	2. İştahunda artış var mı?
E	H	3. Kilo kaybı oldu mu?
E	H	4. Kilo aldı mı?
E	H	5. Yemek yeme davranışında değişiklikler oldu mu (örneğin ağzına çok fazla lokma tıkıştırmak gibi)?
E	H	6. Çok fazla şekerleme, tatlı veya diğer belli yemek çeşitlerini yemek gibi sevdiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?
E	H	7. Her gün tamamen aynı yemekleri yemek veya yediklerini tamamen aynı sırayla yemek gibi yemek yeme davranışları geliştirdi mi?
E	H	8. İştah veya yemek yemesinde somadığım başkaca değişiklikler var mı?

Tarama sorusu doğrulanırsa, iştah / yeme alışkanlığındaki değişimlerin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla, ya da sürekli

Şiddet

1. Hafif - iştah veya beslenmede değişiklikler mevcut ancak ne vücut ağırlığında değişikliğe neden olmuş ne de rahatsız edici düzeyde
2. Orta - iştah veya beslenmede değişiklikler var ve vücut ağırlığında hafif oynamalara neden olmuş durumda
3. Ağır - iştah ve beslenmede aşırı değişiklikler mevcut ve vücut ağırlığında oynamalara neden oluyor, utandırıcı veya hasta için rahatsızlık verici

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

EK – 12

MİAMI ÜNİVERSİTESİ HALÜSİNAYONLU PARKİNSON HASTALIĞI TESTİ (UM-PDHQ)

HASTA ADI ve SOYADI :
TARİH:

	Soru	A:Özellik /Yorumlar	B:Skor(Uygun olanı çember içine alınız)
Halüsinasyonun Şiddeti	1.Halüsinasyonlar deneyimler misiniz ?(Görmenizde tuhaf herhangi bir durum farkettiler mi? Hiç tuhaf görsel deneyimleriniz oldu mu? Ya da gerçekte olmayan ya da başka insanların görmediği her hangi birşeyi gördüğünüz/duyduğunuz/hissettiğiniz /kokladığınız ya da tattığınız oldu mu?	Çeşit:(Uygun olanı işaretleyiniz) 1. Görsel 2. İşitsel 3. Somatik/kütanöz 4. Gustatorius 5. Olfactorius (Herbirini ayırarak inceleyiniz.)	0.Halüsinasyon yok(eki geçiniz) 1. Sadece bir çeşit 2. Kombinasyon NOT:halüsinasyonlar geçmiş ay içinde değil,geçmişte gerçekleşmiş olmalı
	2.Hangi sıklıkla halüsinasyonları yaşıyorsunuz ?		0= sadece bir kaç kere 1=Arada sırada(haftada bir kereden az fakat devamlı) 2=Bazen (Haftada bir kere) 3=Sıklıkla (haftada birden fazla < günde bir kere 4=Çok sık (≥ günde bir kere)
	3. Deneyimleriniz ortalama ne kadar sürüyor?		0=Kısa süre (< 1 sn.) 1=Orta süre (<10 sn.) 2=Uzun süre(>10sn.)
	4.Sizce gördüğünüz ve deneyimlediğiniz şeyler gerçek mi?		0= Gerçek değil 1=Bazen gerçek 2=Herzaman gerçek
	5.Kaç çeşit görüntü ve duygu deneyimliyorsunuz?		1=Bir 2= Birkaç(2 ya da 3) 3=Çok(3 ten fazla)

	6.Bu gördüğünüz görüntüleri/algıları ya da hayalleri acı/duygusal üzüntü verici olarak nasıl buluyorsunuz?		0= Etkisi yok/dostane 1=Hafif (mildly) –çok az üzüntü verici 2=İlimli (moderately)- üzüntü verici ve zarar veriyor ve yıkıcı 3=Şiddetlice(severely) – çok yıkıcı(medikasyon gerekebilir.)
	Toplam Skor (min =0; max=14)		

Yorumlar:

Lütfen bilgiyi sağlayınız ve uygun cevabı çember içine alınız .		
Halüsinasyonların Niteliği	7. Size hiç göz herhangi bir göz hastalığı teşhisi konuldu mu? (uzak, yakın görme problemleri, çift görme, katarakt, glakom, retinit, retinal kopma, diyabetik ya da hipertansif göz hastalıkları)	Evet (Lütfen Tanımlayınız) Hayır
	8. Şu anda aldığınız ilaçlar nelerdir?	Medikasyon sayfasını tamamlayınız
	9. Tedavinizde yeni bir değişiklik yapıldı mı ?	Evet(lütfen tanımlayınız Hayır
	10. Bu değişiklik halüsinasyonun özelliğinde değişmeyle ya da belirmesiyle ilgili miydi?	Evet Hayır Anlatamıyorum N/A(uygulanabilir değil)
	11. "on" ya da "off" durumundayken halüsinasyon görüyor musunuz?	On Off Hiçbir zaman "on" ya da "off" ile ilgili değil.
	12. Normal olarak ne görür/hisseder/duyar/koku alır/tat alırsınız? Görsel tanım yoksa : Sesler, müzik, tatlar, kokular, deri ilgili :	Formu yok/tanımlanamıyor Bütün yüz Kesik Yüz Bütün insanlar Hayvanlar Böcekler/sürüngenler Objeler <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Tanıdık? /değil ?</div>
	13. Görüntünün /algının yok olması için yaptığınız herhangi birşey var mı ?	Evet Hayır
	14. Günün hangi saatinde ve aydınlanmanın hangi durumunda halüsinasyon deneyimliyorsunuz?	A. Belirli bir zaman) Gün içinde /aydınlık Gece /Karanlık Loş B. Hiçbir zaman

	15.Görüntüler hiç ses ya da gürültü çıkarıyorlar mı?(Görsel halüsinasyonlar için)	Evet Hayır N/A(görsel olmayan halüsinasyonlar için)
	16.Görüntüler hareket ediyor mu?	Evet Hayır N/A(görsel olmayan halüsinasyonlar için)
	17.görüntüler normal büyüklükte mi?	Evet Hayır,Normalden küçük Hayır,Normalden büyük N/A(görsel olmayan halüsinasyon için)
	18.Görüntüler şeffaf ya da katı mı?	Şeffaf Katı N/A (görsel olmayan halüsinasyon için)
	19. Görüntüler renkli mi?	Evet Hayır,(siyah ve beyaz) N/A (görsel olmayan halüsinasyon için)
	20.Halüsinasyonun başlangıcı kademeli mi yoksa aniden mi?	Kademeli(belirme-yavaşça kaybolma) Aniden(belirme-birden kaybolma) Anlatamıyorum

EK-13

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılmaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçer kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "on" ve "off" dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlatabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlama istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlama istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılamaz.

6. Salivasyon
 - 0- Normal
 - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
 - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
 - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
 - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
 - 0- Normal.
 - 1- Nadiren yutma problemi.
 - 2- Ara sıra yutma problemi.
 - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
 - 4- Nazogastrik tüp veya gastrotomi gereklidir.
8. Yazı
 - 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
 - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
 - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
 - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
 - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
 - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
 - 4- Tamamen yarım gerekir.
11. Kişisel Temizlik
 - 0- Normal
 - 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
 - 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
 - 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.
12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme
 - 0- Normal
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
 - 2- Yalnız basına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
 - 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
 - 4- Yardımsız yapamaz.
13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)
 - 0- Yoktur
 - 1- Nadiren düşme.
 - 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
 - 3- Günde ortalama bir kere düşme.
 - 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşamaz.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftür, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftür veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdir, hareketin tüm hareket açıklığı güçlkle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

- 0- Normal
- 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
- 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.

- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

- 0- Normal erekt postür.
- 1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
- 2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
- 3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
- 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.
- 2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.
- 3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.
- 4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

- 0- Normal.
- 1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.
- 2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.
- 3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.
- 4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

- 0- Yoktur
- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
- 2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
- 3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

- 0- Özürülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürülük
- 2- Orta derecede özürülük
- 3- Ağır derecede özürülük
- 4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si
- 3- Günün %51-75'i
- 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

EK-14

Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-3155

01/06/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinsoniyen Apati; Fonksiyonel Konnektivite Özellikleri ve Bilişsel İşlevler ile İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	ALİ BEHRAM SALAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sinirbilim Doktora Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 3CC06E7BX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sa



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:497	Tarih: 25/05/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Kathım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YIĞIT	Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 3CC06E7BX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 3CC06E7BX1 kodu ile dogrulayabilirsiniz.