



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIMIN

FRONTOTEMPORAL LOBAR DEMANSIN

İZOLE SEMPTOMLARI ÜZERİNE

ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜVEN TOPRAK

SİNİRBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Beni her zaman destekleyen ve samimiyetini, içtenliğini, koşulsuz yardımseverliğini hiç eksik etmeyen, tez aşamasında bana rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na

Tezimin hazırlık aşamasında tüm meşguliyetine karşın, EEG analizi konusunda bana uzun zamanlar ayıran değerli hocam Doç. Dr. Bahar Güntekin'e

Lisans yıllarımda merak ve heyecanımı yönlendirme konusunda bana yaşamıyla örnek olan ve bir araştırmacı motivasyonu kazandıran değerli hocam Yard. Doç. Dr. Pınar Kurt'a

Tez yazım sürecinde karşılaştığım birçok sorunun çözümünde uzun zamanlar harcayan ve bana sürekli destek olan Öğr. Gör. Halil Aziz Velioğlu'na

Her zaman yanımda olan aileme

Ve tezimin tüm aşamalarında sınırsız desteği ve pozitif enerjisi ile hep yanımda olan Fadime Çadırcı, Nagihan Mantar, Kübra Soğukkanlı, Merve Yaman Yamanoğlu, Miray Budak ve Ferda Berkman başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1.Frontotemporal Demans.....	5
4.1.1. Tanım ve Tarihçe	5
4.1.2. Epidemiyoloji	6
4.1.3. Klinik Tipleri	6
4.1.4. Sınıflama.....	7
4.1.5.Tanı Kriterleri Dışındaki Frontotemporal Demans Tabloları.....	11
4.2.Transkranyal Manyetik Uyarım(TMU).....	12
4.2.1. Manyetik Uyarılar, Uyarım Modları ve Bobinler.....	13
5. MATERYAL METOD	15
5.1. Çalışma Basamakları	15
5.2. Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme	17
5.3. EEG Kaydı.....	21
5.4. PET Kaydı	22

5.5.tTMU Protokolleri	23
5.6. ANALİZLER.....	24
6. BULGULAR.....	26
6.1. Muayene ve Nörolojik Bulgular.....	26
6.1.1. Vaka I.....	26
6.1.2. Vaka II	27
6.1.3. Vaka III.....	27
6.1.4. Vaka IV	28
6.1.5. Vaka V.....	28
6.2. Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları	30
6.3.EEG Değerlendirme Sonuçları.....	31
6.4. Pet Değerlendirme Sonuçları.....	38
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
8. KAYNAKLAR	55
9.ETİK KURUL ONAYI.....	61
10. ÖZGEÇMİŞ.....	64

KISALTMA VE SİMGELER

KBD	: Kortikobazal Dejenarasyon
FTD	: Frontotemporal Demans
KEEG	: Kantitatif Elektroensefelografi
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
TMS	: Transcranial Magnetic Stimulation
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
MMSE	: Standardize Mini Mental Test
CDR	: Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği
NPI	: Nöropsikiyatrik Envanter
PSP	: Progresif Supranükleer Palsi
NPT	: Nöropsikolojik Test
SD	: Semantik Demans
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
lvPPA	: Logopenik Primer Progresif Afazi
dvFTD	: Frontotemporal Demans Davranışsal Varant
FBI	: Frontal Davranış Envanteri
PPA	: Primer Progresif Afazi
AH	: Alzheimer Hastalığı
L-KAS	: Leksikal Akıcılık Testi

SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
TMU	: Transkraniyal Manyetik Uyarım
WMS-GA	: Görsel Anlık Bellek Testi
WMS-GU	: Görsel Uzun Süreli Bellek Testi
WMS-RA	: Mantıksal Bellek-I. aşama
WMS-RB	: Mantıksal Bellek-II. aşama
GDÖ	: Geriatrik Depresyon Ölçeği
NPI	: Nöropsikiyatrik Envanter
fMRI	: Functional Magnetic Resonance
FFT	: Fast Fourier Transform
İSM	: İleri Sayı Menzili
GSM	: Geri Sayı Menzili
Mİ	: Meyve-İsim
HS	: Hayvan Sayma
KAB	: Kişisel Aktüel Bilgiler
SBST-TÖ	: Sözel Bellek Süreçleri Testi-Toplam Öğrenme
SBST-KH	: Sözel Bellek Süreçleri Testi-Kendiliğinden Hatırlama
SBST-T	: Sözel Bellek Süreçleri Testi-Tanıma
SÇ	: Saat Çizme
İB	: İkili Benzerlikler

YT	: Yüz Tanıma
ŞK	: Şekil Kopyalama
NPI-S	: Nöropsikiyatrik Envanteri Sıkıntı
FBI-N	: Frontal Davranış Envanteri Negatif Skor
FBI-İ	: Frontal Davranış Envanteri İnhibisyon Skoru
AS	: Atasözü Söyleme
OR	: Oryantasyon

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Transkraniyal manyetik uyarım fizyolojisi şekli.....	12
Şekil 2 Transkraniyal manyetik Uyarım bobin tipleri şekli	14
Şekil 3: Hastanın kafasının dijital kalem ile işaretlenmesi şekli	17
Şekil 4: MR görüntüsünün TMS programında işlenmesi şekli	17
Şekil 5: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin F3 kanalına göre dağılımı şekli	31
Şekil 6 Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin F4 kanalına göre dağılımı şekli	32
Şekil 7: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin C3 kanalına göre dağılımı şekli	32
Şekil 8: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin C4 kanalına göre dağılımı şekli.....	33
Şekil 9: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin T7 kanalına göre dağılımı şekli	33
Şekil 10: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin T8 kanalına göre dağılımı şekli	34
Şekil 11: C Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin P3 kanalına göre dağılımı şekli.....	34
Şekil 12: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin P4 kanalına göre dağılımı şekli	35
Şekil 13: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin O1 kanalına göre dağılımı şekli	35
Şekil 14: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin O2 kanalına göre dağılımı şekli	36

Şekil 15: Tedavi Öncesi Teta Güç spektrumu. 5 kişiye ait genel ortalama şekli (Grand average)	36
Şekil 16: Tedavi Sonrası Teta Güç spektrumu. 5 kişiye ait genel ortalama şekli (Grand average)	37
Şekil 17: Tedavi öncesi-sonrası bölgesel teta güç spektrumu şekli.....	38
Şekil 18: Olgu1' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü şekli	39
Şekil 19: Olgu1' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü şekli.....	39
Şekil 20: Olgu2' ye ait tTMU öncesi PET görüntüsü şekli	41
Şekil 21: Olgu2' ye ait tTMU sonrası PET görüntüsü şekli.....	41
Şekil 22: Olgu3' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü şekli.....	43
Şekil 23: Olgu3' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü şekli.....	43
Şekil 24: Olgu4' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü şekli	45
Şekil 25: Olgu4' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü şekli.....	45
Şekil 26: Olgu5' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü şekli	47
Şekil 27: Olgu5' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü şekli	47

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Frontotemporal Lobar Dejenerasyon Klinik Tanı Uzlaşı Kriterleri	8
Tablo 2: TMU öncesi ve sonrasına ait davranışsal ve nöropsikometrik testlerin standart sapma değerleriyle birlikte ortalama skor değerleri.....	30
Tablo 3: Olgu 1' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4: Olgu 2' ye ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi.....	42
Tablo 5: Olgu 3' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi.....	44
Tablo 6: Olgu 4' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi.....	46
Tablo 7: Olgu 5' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi.....	48

1. ÖZET

Transkranyal Manyetik Uyarımın Frontotemporal Lobar Demansın İzole Semptomları Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Frontotemporal lobar demans, çeşitli alt tipleri ve nöropatolojileri içeren ilerleyici bir beyin hastalığıdır. Halen FTD'nin etkin bir tedavi yöntemi söz konusu değildir. Bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerinden olma potansiyeli olan TMU tekniği oldukça önem kazanmıştır.

Bu tez çalışmasında öncelikle FTD'nin fokal başlangıçlı iki alt tipi olan 1 PPA ve 4 KBD'li erken dönem hastada klinik ve davranışsal envanterler ve nöropsikometri ile değerlendirilen klinik ve davranışsal tablonun, istirahat durumu beyin aktivitesi EEG ve PET kaydı ile beyinin fonksiyonel durumu ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmanın ikinci aşamasında, hastalara bireysel olarak planlanan nöronavigasyonlu tTMU tedavisi uygulanmış ve tedavinin sonuçları başlangıçta kullanılan klinik ve labratuvar enstrumanlar kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir.

EEG analizinde; tTMU öncesi hastalarda teta güç yoğunluğu patolojiyi yansıtır biçimde yükselmiş bulunmuşken, tTMU sonrası teta aktivitesinin frontal, santral ve parietal bölgelerde düştüğü izlenmiştir. Bu durum davranışsal ve nöropsikometrik test skorlarında tTMU uygulaması sonrası istatistik anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, özellikle yürütücü işlevleri ve davranışsal bulguları ölçeğin test skorlarında izlenen belirgin düzelme ile paralellik göstermiştir. Benzer biçimde PET verilerinin analizi, tTMU tedavisinin hipometabolizma alanlarını, uygulama bölgesine yakınlık ile ilişkili olarak azalttığını ve bir kısım hipometabolizma alanlarını yeniden tamamen normal sınırlara ulaştırdığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Demans, Frontotemporal Demans, Kortikobazal Dejenerasyon, Primer Progresif Afazi, TM

2. ABSTRACT

The Research on the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Isolating of Symptoms of Frontotemporal Dementia

Frontotemporal lobar dementia is a progressive brain disorder which involves various sub types and neuropathologies. At present, an effective treatment method of FTD still does not exist. Therefore, having the potential to be one of the alternative treatment options, the rTMS method gained much importance.

The aim of this thesis study is to evaluate the relationship of the EEG brain activity in relaxation state and PET record with the clinical and behavioural condition considered with clinical and behavioural inventories and neuropsychometry, especially on early period patients with 1 PPA and 4 CBD which are two subtypes of focal onset of FTD. On the next stage of the study, the neuronavigational rTMS treatment that was intended individually for patients was administered and the results of the treatment were re-evaluated by employing the initially used equipments of clinic and laboratory.

In EEG analysis; while the theta power density on pre-rTMS patients was found to be increased and representing pathology, the post-rTMS theta activity was found to be decreased on frontal, central and parietal areas. Apart from not achieving any significance after the rTMS administration in behavioural and neuropsychometric test scores, this condition shows parallelism with observed evident recovery in test scores that measure especially the executive functions and behavioural findings. Similarly, the analysis of PET data shows that rTMS treatment decreases the hypometabolism areas regarding the proximity to administration area and transmits some hypometabolism areas to completely normal levels again.

Key words: Demantia, Frontotemporal Demantia, Corticobasal Degeneration, Primer Progresif Aphasia, TMS

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelindeki yaşlı nüfusun artışı nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığını da arttırmıştır. Bu durum gelecekte nüfusun büyük bölümünde işlevsellikte ciddi derecede bozulmalara, yaşam kalitesinde düşüslere, ekonomik kayıplara neden olabilecek niteliktedir. Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri çeşitli nörodejeneratif hastalıkların belirtilerini hafifletmesine rağmen dejeneratif sürecin ilerlemesini durdurabilecek kapasiteye ulaşabilmiş değildir. Bu nedenle dejenerasyon mekanizmalarının anlaşılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Dejenerasyon mekanizmasının etkili olduğu hastalıklardan biri olan frontotemporal demans, alzheimer hastalığından sonra en sık görülen primer dejeneratif demans türüdür. Genellikle 45-65 yaşları arasında sinsi bir şekilde başlayan, her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülen, hastalığın başlangıç döneminde, frontal veya temporal bölgelerde fokal atrofiye bağlı olarak; kişilik, davranış ve duygulanım değişikliklerinin yanında dil işlevlerinde etkilenme, asimetric fokal motor ve parkinsoniyen semptomlar şeklinde ortaya çıkan klinik bulgular, PPA, KBD gibi alt tiplerin ayır edici temel tanısai özelliklerini ve ilişkili fizyopatolojinin temelini oluşturur, Wilfong ve at al (1). Halen FTD nin etkin bir tedavi yöntemi söz konusu değildir. Son dönemde klinik alt tiplerde izlenen klinik tablo ve bununla ilişkili beyin fonksiyonel aktivitesinin, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi; tanı, hastalığın seyri ve muhtemel tedavi için yeni olanaklarının değerlendirilebilmesi açısından önem kazanmıştır. Benzer şekilde alternatif tedavi seçeneklerinden olma potansiyeli olan TMU tekniğı, dejenerasyonun doğasının anlaşılması, fizyopatolojik süreçler hakkında daha fazla bilgi ortaya konulması ve alternatif tedavi seçeneğı oluşturulması bakımından önem kazanmıştır.

Çalışmamızda Pozitron Emisyon Tomografi (PET), Elektroensefalografi (EEG), Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU) ve Nöropsikolojik Değerlendirme (NPT) deneysel araçlar olarak kullanılmaktadır. Transkranyal Manyetik Uyarım invazif olmayan, güvenli ve kolay uygulanabilir bir teknik olarak psikiyatrik, nörolojik patolojilerde hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla son yıllarda oldukça sık kullanılmaktadır. Günümüzde, katılımcıların yapısal MRI görüntüsü ile TMU'nun uygulandığı alanı yüksek

mekânsal çözünürlükle belirlemeyi sağlayan navigasyonlu TMU sistemleri geliştirilmiştir.

Çalışmamızda; frontotemporal lobar demans ve klinik alt tiplerinden oluşan hasta gruplarını TMU öncesi ve sonrası olmak üzere iki kere, istirahat durumu beyin aktivitesi EEG'si ve beyin PET kaydı alınmış ayrıca hastaların klinik, davranışsal ve nöropsikolojik değerlendirmesi çeşitli bataryalar ile belirlenmiştir. Uygulanan yöntemler ile kıyaslama yapılarak, duygu, düşünce, davranış değişiklikleri gibi faktörlerin ve patolojilerin doğasının anlaşılması böylece patolojilerin altında yatan; klinik, davranışsal, fizyopatolojik süreçler hakkında daha fazla bilginin ortaya konulması ve alternatif tedavi seçeneklerinden olma potansiyeli olan TMU'nun etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Frontotemporal Demans

4.1.1. Tanım ve Tarihçe

Frontotemporal demans (FTD) çeşitli alt tipleri ve nöropatolojileri içeren ilerleyici bir beyin hastalığıdır. Frontotemporal demans, bugün net olmayan birçok genetik ve nöropatolojik nedenlerle frontal ve temporal bölgelerde ortaya çıkan atrofiye bağlı olarak davranışsal ya da dil işlevlerinde ilerleyici bir gerilemeye neden olan nörodejeneratif hastalıktır. FTD için İlk kez Arnold Pick 1892’de bir vaka bildirmiştir. Bu vakada dil işlevlerinde ilerleyici kötüleşme ve temporal lobun giruslarında belirgin atrofiyle seyreden bir tablo kaydedilmiştir. Daha sonra, Alois Alzheimer bu vakayı histopatolojik yöntemle inceleyerek tau-pozitif intranükleer nöronal inklüzyonları göstermiş ve Pick hastalığını FTD ile birlikte kullanmıştır, Pasquier (2). Etkilenen bölgelerde nöron kaybı ve süngerimsi değişiklikler ile ağır astrositik gliosis gözlenen patolojik değişikliklerdendir, Riedl at al (3). FTD geçmişten günümüze kadar gerek tanım gerekse sınıflandırma açısından literatürde farklı şekillerde kullanılmıştır. 1998 yılında Neary ve arkadaşları FTD kriterleri için konsensus sağlayarak, semptomların henüz baskın olmadığı evrede klinik varyantlarını tanımlamışlardır, Neary at al (4). Semantik demans, davranışsal tip FTD, primer progresif afazi ve tanı kriterleri dışında kalan FTD tabloları; kortikobazal dejenerasyon (KBD) progresif supranuclear palsy (PSP) klinik alt tipleri tanımlanmıştır, Rabinovici ve Miller (5) . Frontotemporal demansın MRG’deki özel bulgusu frontal lobu çevreleyen Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) mesafesinde artış ve anterior frontal giruslardaki belirgin atrofidir. Kaudat nükleusların ve amigdalanın atrofisi frontal ve temporal boynuzlarda genişlemeye neden olur. Frontotemporal demansa özgü diğer bulgular atrofik parankimde hiperintens, frontal loblardan ponsa uzanan fibrillerin dejenerasyonu sonucu interpedinküler sisternenin genişlemesi ve santral sulkusa komşu girusların bu dejenerasyon sürecinden etkilenmemesidir. Sıralanan bu bulguların çoğunluğu ileri evrede ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle erken evre demans olgularında MRG ile AH ve frontotemporal demans ayrımının yapılması güçleşir, Karakaş ve ark (6). Beyin PET incelemelerinde frontotemporal bölgede kan akımının azalması paterni FTD tanısı için anlamlıdır. BOS protein incelemesinde, BOS total-tau miktarının normal

ya da hafif yükselme olabileceğini, AB-42 miktarının ise normal ya da normalin hafif altında olabileceği gösterilmiştir, Işık ve Tanrıdağ (7). Nöropatolojik açıdan vakaların büyük çoğunluğunda orbitobazal frontal lob, temporal polar bölge, amigdala, komşuluklarındaki beyaz cevher ve bazal gangliyonlarda atrofi izlenebilir, Işık ve Tanrıdağ (7).

4.1.2. Epidemiyoloji

FTD başlangıç yaşı ortalama 45-65 yaş arası olup, tahmini olarak görülme sıklığı 100.000’de 15 kişi olarak bildirilmiştir. Cinsiyet farklılığına göre FTD sıklığı arasında fark görülmemiş benzer sıklık kaydedilmiştir, Riedl at al (3). 65 yaş altı FTD görülme sıklığı Alzheimer hastalığı (AH) ile benzerlik göstermektedir. AH’dan farklı olarak başlangıç yaşı gençtir. AH’ya göre ailevi demans insidansı sıktır, Möller at al (8). Hastaların yaklaşık % 25-40’ında pozitif aile öyküsü ve yaklaşık %10-30’unda tau gen mutasyonu vardır. Hastalar teşhisten sonra 3-10 yıl arasında hayatını kaybetmekte ve öncesinde tabloya sıklıkla dolaşım, pnömoni gibi sorunlarda ilave olmaktadır. Davranışsal varyant FTD hayatta kalma süresi ortalaması 8,7 yıl, en uzun hayatta kalma süresi 11.9 yıl olarak bulunmuştur. Primer progresif afazide hayatta kalma ortalaması 9.4 yıl ve en uzun hayatta kalma süresi 10.6 yıl olarak bulunmuştur. Semantik demans hayatta kalma süresi 6,9 yıl olarak saptanmıştır, Rabinovici ve Miller (5).

4.1.3. Klinik Tipleri

Klinik olarak incelendiğinde FTD’ler bozukluğun yerleşimine bağlı olarak frontal varyant, semantik demans ve tutuk afazi gibi alt tipleri vardır. M.Mesulam temporal tip sınıflandırmasının daha da kapsayıcı olması hedefiyle primer progresif afazi (PPA) terimini kullanmıştır. Sonrasında dil fonksiyonlarındaki kayıba göre “Akıcı olmayan PPA”, “Semantik PPA” ve “Logopenik PPA” olarak alt tiplerinin tanımlanması yapılmıştır, Botha at al (9).

Davranışsal varyant (dvFTD) belirtileri davranışa özgü ve sinsi başlangıçlıdır. İnhibisyon gücü, apati, empati kaybı, iletişim kurmada inisiyatif azalması, sosyal uyum sorunu, stereotipik davranışlar, hiperoralite gibi davranışsal klinik bulguları ortaya çıkar. Hastaların %85’i erken semptom olarak apati ve genel bir durağanlık hali göstermektedir. Yeme alışkanlıklarında özellikle tatlı tüketimine olan ilgi sıkça

gözlenir. Frontal atrofi alanları olarak; meziofrontal, orbitofrontal, anterior insular korteks bölgeleri saptanmıştır. Noropsikolojik değerlendirme bulgularında yürütücü işlevlerde etkilenme, görece bellek ve vizyospasyal becerilerinde performans düşüklüğü bvFTD ile karakterizedir, Pasquer (10).

Primer progresif afazi dil işlevlerinde ilerleyici kötüleşmenin ön planda olduğu dilsel tip veya temporal varyant olarak adlandırılan alt tipidir. Konuşma, okuma, yazma, anlama becerilerinde etkilenme izlenir. Erken bulgu olarak temporal lob atrofisi veya lateral fissürda lezyon izlenmektedir. PPA alt tipleri; progresif akıcı olmayan afazi, semantik PPA, logopenik varyant olarak sınıflandırılmıştır, Pan ve Chen (11).

Progresif akıcı olmayan afazi, konuşma akıcılığı belirgin biçimde bozuk, konuşma miktarında azalma ve fonemik parafaziler sık görülür. Progresif akıcı olmayan afazi de etkilenen beyin bölgeleri sol posterior frontal lob ve insula bölgeleridir. Konuşurken kelime bulma güçlüğü izlenir, yürütücü işlevler bozukluğu tabloya dahil olur. Buna karşın semantik bellek ve görsel-mekansal işlevler etkilenmemiştir. Lisan etkilenmesi olarak, agramatizm, fonemik parafaziler, apraktik konuşma, aleksi, agrafi, anomi ve tekrarlama güçlükleri izlenir. Bu kayıplar Broadman 44-45. alanların etkilenmesiyle ilişkilidir, Piguet at al (12).

Semantik Demans, nesnelerin, olguların ve kelimelerin hakkındaki bilgiler kaybıyla ileleyen bir sendromdur. SD'de ön ventral temporal bölgeler etkilenen alanlar arasındadır. Sağ temporal alan tutulumunda yüz tanıma güçlüğü, emosyonların algılanması ve dışavurumunda problemler ortaya çıkar. Akıcı afazi tipinde dil işlevlerinde bozulma izlenilebilir. SD hastasında genellikle semantik parafaziler vardır, şey gibi kelimeleri sıkça kullanır bunlara karşın tekrarlama, prozodi ve fiil üretme korunmuştur, Pan ve Chen (11).

Logopenik varyant (lvPPA), sol posterior superior temporal lob ve medial parietal lob etkilenen alanlardır. LvPPA'da tekrarlama ve kelime bulma güçlüğü belirgindir. Cümle tekrarlama, spontan ve akıcı konuşma bozuktur, Pan ve Chen (11).

4.1.4. Sınıflama

FTD klinik, sınıflandırılması konusunda oldukça değişken yaklaşımlar ortaya atılmış ve 1998' de Neary ve arkadaşları tarafından FTD kriterleri belirlenmiştir. 2001

yılında McKhann arkadaşları tarafından revize edilmiştir. Son olarak Rascovsky ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları dvFTD konsensus tanı kriterleri yayınlanmış ve Neary 1998 kriterlerine göre sensitivite değerleri daha yüksek bulunmuştur, Piguet at al (12).

Tablo 1. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon Klinik Tanı Uzlaşı Kriterleri Ve Klinik Profil

Kişilik değişikliği ve sosyal davranış bozukluğu, başlangıçta ve hastalığın seyri boyunca temel özelliklerdir. Algı, mekansal yetenekler, praksis ve belleğe ilişkin enstrümental işlevler salim ya da görel olarak iyi korunmuştur.

I. Temel tanı özellikleri

- A.** Sinsi başlangıç, yavaş seyir
- B.** Sosyal kişiler arası davranışın erken dönemde bozulması
- C.** Kişisel davranışın düzenlenmesinin erken dönemde bozulması
- D.** Erken dönemde emosyonel küntlük
- E.** İç görünün erken dönemde kaybı

II. Destekleyici tanı özellikleri

- A.** Davranışsal bozukluk
 - 1.** Kişisel hijyen ve kendine bakımda azalma
 - 2.** Zihinsel rijidite ve esneklik kaybı
 - 3.** Çelinebilirlik ve sebatsızlık
 - 4.** Hiperoralite ve beslenme tarzında değişiklikler
 - 5.** Perseveratif ve stereotipik davranış
 - 6.** Kullanma davranışı

B. Konuşma ve dil

1. Konuşma çıktısında değişiklik
 - a. Kendiliğindenliğin kaybı, az konuşma
 - b. Basınçlı konuşma
2. Stereotipik konuşma
3. Ekolali
4. Perseverasyon
5. Mutizm

C. Fiziksel bulgular

1. İlkel refleksler
2. İnkontinans
3. Akinezi, rijidite, tremor
4. Düşük ya da labil kan basıncı

D. İncelemeler

1. Nöropsikoloji: ağır amnezi, afazi veya algısal-mekansal bozukluk olmaksızın frontal lob testlerinde anlamlı bozukluk
2. Elektroensefalografi: klinik olarak aşikar demansa karşılık konvansiyonel EEG'nin normal olması
3. Beyin görüntülemesi (yapısal ve/veya işlevsel): ağırlıkla frontal ve/veya anterior temporal bozukluk

Progresif tutuk afazinin klinik tanı özellikleri:

Ekspresif dil bozukluğu başlangıçta ve hastalığın seyri boyunca temel özelliktir. Diğer bilişsel işlevler sağlamdır veya görece olarak iyi korunmuşlardır.

I. Temel tanı özellikleri

A. Sinsi başlangıç, yavaş seyir

B. Tutuk spontan konuşma ve şunlardan en az biri: agramatizm, fonemik parafaziler, anomi

II. Destekleyici tanı özellikleri

A. Konuşma ve dil

1. Kekeleme veya oral apraksi
2. Tekrarlama bozukluğu
3. Aleksi, agrafi
4. Kelime anlamının erken dönemde korunmuş olması
5. Geç dönemde mutizm

B. Davranış

1. Sosyal yeteneklerin erken dönemde korunmuş olması
2. Geç dönemde FTD'ye benzer davranışsal değişiklikler

C. Fiziksel bulgular: geç dönemde kontralateral primitif refleksler, akinezi, rijidite ve tremor

D. İncelemeler

1. Nöropsikoloji: ağır amnezi ve algısal-mekansal bozukluk olmaksızın tutuk afazi
2. Elektroensefalografi: normal veya hafif asimmetrik yavaşlama
3. Beyin görüntülemesi (yapısal ve/veya işlevsel): ağırlıklı olarak dominant (genellikle sol) hemisferi tutan asimmetrik bozukluk

4.1.5. Tanı Kriterleri Dışındaki Frontotemporal Demans Tabloları

Patolojik olarak progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal sendromlar (KBS), parkinson benzeri sendromlar ve FTD'ye motor nöron hastalıklar dahil olabilmektedir.

Kortikobazal dejenerasyon, prefrontal korteks, parietal korteks, kortikal ve subkortikal yapılarda atrofi izlenir, motor kontrol ve hareket organizasyonunda bozulmalara neden olur. Klinik özellikleri; miks hareket bozukluğu, asimetrik rijidite, apraksi, distoni, yabancı uzuv, miyoklonus ve bu belirtiler levodopaya duyarısızdır sonrasında tabloya bozulmuş kognisyonda dahil olur. Hastaların bir kısmında asimetrik rijidite, yabancı el fenomeni, apraksi gözlenebilir. Ayrıca KBD'de kognitif becerilerde konuşma apraksisi, frontal yürütücü işlevler disfonksiyonu izlenmektedir, Piguet at al (12). KBD izole, bazen tek taraflı oluşu ve çoğu zaman ekstrapiramidal semptomların eşlik ettiği tabloyla karşımıza çıkar. Nöropatolojik incelemede en fazla substansia nigra da nöron kaybı izlenir. Nöron kaybı ve gliosis parietal lobda daha belirgin olup, büyük akromatik nöronlar ortaya çıkar, Alexander at al (13). KBD'da bunama, dizarti, disfazi ve kortikospinal traktus bulguları daha geç izlenir, Riedl at al(3)

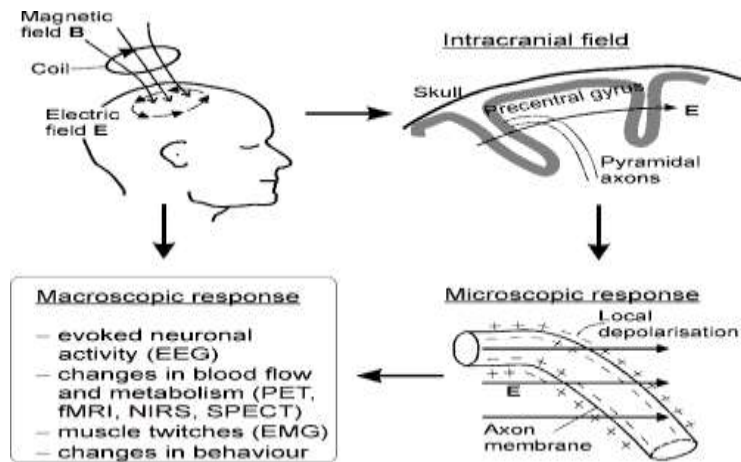
KBD klinik olarak; ekstremitte sertliği, bradikinezi, düşme, anormal yürüyüş, tremor, ekstremitede distoni, miyoklonus, aksiyal rijidite, postural anormallikler ve kognitif bozukluk, davranışsal değişiklikler, ekstremitte apraksisi, afazi, depresyon, yabancı el sendromu, kortikal duyu kaybı, anormal göz hareketleri, hiperreflex, konuşma becerilerinde değişiklik bulgularıyla ortaya çıkar, Armstrong at al (14).

4.1.6. Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU)

TMS (transcranial magnetic stimulation) Türkçe adıyla TMU (transkranyal manyetik uyarım) bir bobin aracılığı ile narkoz veya anestezi olmaksızın uygulanan invazif olmayan, nörofizyolojik kortikal uyarım tekniğidir, Mally (15). TMU ilk olarak 1985'te Sheffield Üniversitesi'nden Anthony Barker ve grubu ile motor korteks fonksiyonlarının modülasyonunu sağlamak için geliştirilmiştir. 1986 yılında ilk ticari

TMU cihazı geliştirilmiştir, Barker at al (16). TMU'nun mekanizması 1831 yılında Michael Faraday tarafından tanımlanmış olan manyetik alanın elektrik enerjisine çevrilmesi prensibine dayanmaktadır. TMU'da saçlı deri üzerine konumlandırılmış bir bobin vasıtasıyla elektrik akımının etkisi ile dikey yönlü kısa yoğun manyetik alan ortaya çıkarak kortekste elektriksel alan oluşturarak transmembran potansiyelini ortaya çıkarır, Mally (15).

Her iki uyarımda da yük öncelikle hücre zarını uyarır ve zar potansiyelinde değişikliğe neden olur. Zarın depolarizasyonu aksiyon potansiyelinin oluşmasına imkan sağlar. Aksiyon potansiyeli normal sinir ileti mekanizmalarıyla hücre boyunca ilerler, Pascual at al (17).



Şekil 1: Manyetik uyarım ile elektriksel uyarımın hücresel düzeydeki işleyişi.

Manyetik uyarım, kemik ve yumuşak dokudan etkilenmeden hedeflenen dokuya ulaşabilir. TMU kortikal kan akımı ve kortikal metabolizma değişiklikleri tetikleyerek korteks üzerinde bölgesel aktiviteleri değiştirebilir. Kortikal etki mekanizması uygulanan protokole bağlı olarak scalp altında 1,5-3 cm derinliğe kadar etkili olabilmektedir. Bu da oluşturulan manyetik alanın kortikal ve subkortikal alanları etkileyebileceğini göstermektedir, Kamble at al (18).

tTMU' nun etki mekanizması konusunda henüz konsensus yoktur. Fakat etki mekanizmasının; nöromodülasyon, nöroplastisite, kortikal eksitabilite, membran

potansiyelinde değişiklik, nöromodülatörlerin ve nörotropik faktörlerin salınımında değişiklikler olduğu düşünölmektedir, Gaby at al (19).

4.2.1. Manyetik Uyarılar, Uyarım Modları ve Bobinler

Manyetik uyarım bobinler aracılığıyla kortekse uygulanır. Bobinler uygulama bölgesinin hemen altındaki nöronal membranlarda transmembran potansiyeli oluşturur. Böylece beyin hücrelerinde hiperpolarizasyon veya depolarizasyon oluşturma imkanı ortaya çıkar, Hoogendam at al (20).

Uyarım çeşitleri açısından değerlendirildiğinde manyetik uyarım monofazik, bifazik ve polifazik olmak üzere 3 şekilde uygulanabilir. Bu manyetik uyarım tipleri arasında en çok tercih edilen ve daha az ses ve daha az ısı üreten monofazik uyarıdır.

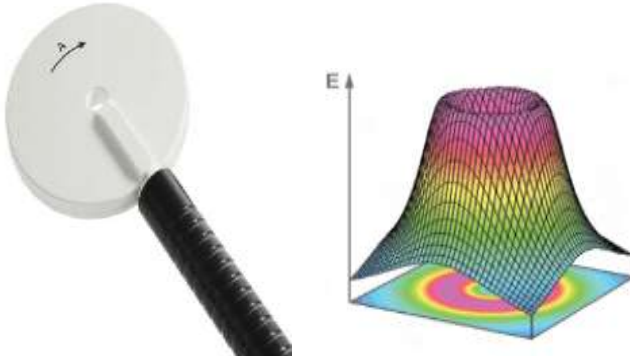
TMU ile yapılabilecek uyarım çeşitleri tek uyarım (single-pulse), tekrarlayan uyarım (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Rtms) ve çift uyarıdır (paired-pulse).

Tek uyarım daha çok motor korteks uyarılması için kullanılır. Çeşitli patolojilerin teşhisi için yarar sağlar, Rossini ve Rossi (21).

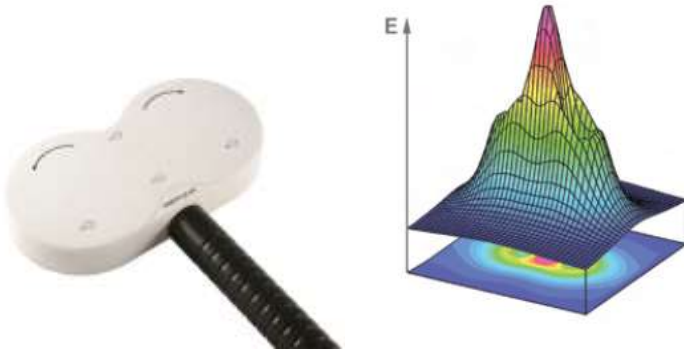
Çifte uyarım TMU tek bir bobin ya da iki bobin kullanılarak yapılan birbirinden bağımsız uygulamayı içerir.

tTMU saniyeler içinde tekrarlı pek çok uyarımı içeren ve frekansı 1 ile 25 Hz arasında değişebilen uyarıdır. tTMU tek uyarıma kıyasla nöronal aktivitede daha uzun süreli ve daha güçlü bir değişikliğe neden olmaktadır. tTMU'da 1 Hz ve altı frekans deprese etki yaparken, 1 Hz üstü frekans eksitator etki yapmaktadır, Schönfeldt-Lecuona at al (22).

Manyetik uyarımın etkinliğini belirleyen en önemli faktörlerin başında, kullanılan bobin gelmektedir. Bobinler şekillerine bağlı olarak kelebek ya da 8 şeklinde bobinler ve yuvarlak bobinler olmak üzere adlandırılmaktadırlar.



Şekil 2: Geniş alanları uyarabilen yuvarlak bobinler.



Şekil 3: Fokal uyarım yapabilen kelebek bobin.

5. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışması FTD’li ve FTD’ nin iki alt formu olan kortikobazal lobar dejenerasyon ve PPA’lı hastalarının, rTMS uygulaması öncesi ve sonrasında EEG, PET çekimi ve klinik, davranışsal, nöropsikometrik değerlendirmesini içermektedir.

5.1. Çalışma Basamakları

Basamak I:

Çalışmaya alınma kriterleri;

Medipol Üniversite Hastanesine başvuran ve Neary klinik tanı uzlaşısı kriterleri göre, Frontotemporal lobar demans; PPA ve KBD olarak tanımlanan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma dışı kalma kriterleri; serebrovasküler olaylar, kafa travması, inme geçirmiş olmak, hidrosefali, intrakraniyal kitle, diğer nörolojik hastalıklar, önemli medikal problemler, duyma ve görme problemleri, alkol geçmişi olma ve psikiyatrik karıştırıcı bozukluklar çalışma dışı kalmaya neden olmuştur, Manenti at al (23). Ayrıca TMU güvenlik gerekçeleri nedeniyle, başda metal bulunması, kalp pilleri, medikal pompalar veya intrakardiyak hatlar gibi implant edilmiş cihazlar, şarapnel, cerrahi klipsler, kaynak fragmanlarına sahip olunması ve epileptik nöbeti kolaylaştırıcı ilaçlar kullanılıyor olunması çalışma dışı kalma kriterlerindendir, Keel at al (24).

Çalışmaya uygun hastalar uygulanacak tüm yöntem ve teknikler hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi. Risk ve yarar konularında literatür destekli yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Son olarak hastalardan çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı onayları alındı.

Basamak II:

Tedavi öncesi değerlendirme; Hastalar nörologlar tarafından detaylı muayene edildikten sonra hastaların diyabet, tansiyon ve benzeri eşlik eden hastalıkları ve kullanmakta olduğu ilaçlar, psikiyatrik özgeçmiş bilgileri dökümanate edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve dökümente edilmesi amacıyla KBD'li hastalara UPDRS ölçeği, PPA'lı hastalara BNT, GAT ve Kurabiye Hırsızları Testi uygulanmıştır.

Hastaların bilişsel işlevlerinin dökümentasyonu için yapılan Nöropsikometrik Değerlendirmede dikkat ve yürütücü işlevleri ölçmek için, Sayı dizi (ileri/geri) testleri, verbal akıcılık testi, leksikal akıcılık, saat çizim testi, benzerlikler, atasözleri testleri uygulanmıştır. Bellek değerlendirilmesi için, SBST-Oktem, WMS- mantıksal bellek A testi, Wechsler Memory Scale (WMS)'in görsel alt testi. Vizyospasyal becerileri ölçmek için, Benton's Face Recognition Test (BFR) Benton Line Judgement Orientation Test (BLOT) testleri uygulanmıştır.

Hastaların Davranışsal semptomlarının ölçümlemeye; NPI, GDÖ, FBI testleri kullanılmıştır. Demansın klinik değerlendirme ve derecelendirme ölçeği olarak MMSE ve CDR testleri kullanılmıştır.

Sonrasında istirahat durumu EEG kaydı ve beyin PET kaydı alınmıştır. Son olarak TMU navigasyonu için MR kaydı alınmıştır.

Basamak III:

Nörolojik muayene ve tanıya yönelik ilgili araştırma yöntemleri sonrası, çalışmaya dahil edilen toplamdaki 5 hastanın, 4'ü kortikobazal dejenerasyon ve 1'i primer progresif afazi olan hastaların TMU tedavisi hastanın semptomları, pet ve klinik nöropsikometrik ve davranışsal değerlendirme sonuçlarına göre planlanmıştır. Sonrasında vakaya özgü hedef alan ve protokol ile uygulamaya geçilmiştir. Hastaların kullandığı demansiyel ve davranışsal bulguları etkileyen ilaçlar tedaviye başlanılmadan 1 hafta öncesinde kesilmiştir.

Basamak IV: TMU sonrası hastaların değerlendirilmesi yapılmıştır. TMU uygulaması sonrası 1-2 haftalık süreç içerisinde tedavi sonrası; Klinik, davranışsal ve nöropsikometrik değerlendirme, istirahat durumu EEG kaydı ve PET kaydı alınmıştır.

5.2. NÖROPSİKOMETRİK TEST ve DAVRANIŞSAL ÖLÇEKLER

KLİNİK DEĞERLENDİRME;

Gülhane Afazi Testi; Hastaya uygulanan ve dil işlevlerini çok yönlü sorgulayan değerlendirme ölçeğidir, Tanrıdağ (25).

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği: Motor becerilerin değerlendirildiği ölçektir, Riley at al (26).

Boston Adlandırma Testi; 31 itemin sorgulandığı testte, kişinin bilemediği ya da yanlış söylediği itemler, semantik, fonemik ipuçlarıyla kişiye söylenir. Parafazileri ve sadece işlevini söylediği itemler ayrıca kaydedilir. Kişinin eğitim, sosyo-kültürel sınırları göz önüne alınarak hiç görmediği itemler listeden çıkartılır, Labarge at al. (27).

Kişisel, Aktüel ve Oryantasyon, Bilgilerin Sorgulanması

Kişiye kişisel ve aktüel bilgilerini sorgulamak için; yaş, doğum tarihi, şimdiki ve önceki cumhurbaşkanları ve başbakanlar sorulur. Bilemediği her soruya önce semantik ipuçları verilir hala bilemiyorsa fonemik ipuçları verilerek tüm yanıtları kaydedilir. Ayrıca kişinin eğitimi, entelektüel kapasitesi gibi faktörler değerlendirilerek kişiye daha uygun olacağı düşünülen alternatif kişisel aktüel bilgileri içeren sorular sorulur. Örneğin; Evinin adresi, torunlarının adları, yaşı, cinsiyeti gibi sorular sorulur.

Oryantasyon bilgilerini ölçmek için; Yıl, ay, ayın kaç ve günü bilgisi ayrıca mekan oryantasyonu için; hastane adı, bölüm ve bulunulan kat bilgisi sorgulanır.

DİKKAT VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER TESTLERİ

Sayı Dizi Testleri (ileri ve geri); İleri sayı dizileri 3 ile 8 basamaklı sayı gruplarından oluşur. 3 basamaklı sayı dizisinden başlayarak 1 saniye aralıkla okunur ve kişiden söylenilen sayı grubunu birebir tekrar etmesi istenir. Art arda yapılan iki hata sonrasında sorgulama sonlandırılır. En son bildiği sayı grubunun ileri sayı menzili karşılığı ileri menzili olarak kabul edilir. Geri sayı dizileri 2 ile 7 basamaklı sayı gruplarından oluşur. Kişiye 2 basamaklı sayı dizisinden başlayarak dizinin okunmasından sonra tersten tekrar etmesi istenir. Örneğin üç rakamlı 3-8 dizisi söylendiğinde; kişiden 8-3 cevabı beklenir. Art arda yapılan iki hata sonrasında

sorgulama sonlandırılır. En son bildiği sayı grubunun geri sayı menzil karşılığı geri menzili olarak kabul edilir, Dinçer ve ark (28).

Sözel akıcılık Testleri;

Hayvan İsimleri Sayma Testi: 1 dakikalık sürede kişiden aklına gelen tüm hayvan isimlerini sayması istenir. 0-15, 16-30, 31-45, 46-60 saniyeli aralıklarla söylenen hayvan isimleri listelenir. Kategori dışı ve tekrarlamalar ayrıca kaydedilir, Morris at al (29).

Leksikal Akıcılık Testi (KAS): Kişiden her bir K harfi, A harfi, S harfi kategorisine 1'er dakika verilerek kişiden, hedef harfle başlayan, özel isim olmayan, insan ismi ve şehir ismi dışında kelimeler söylemesi istenir. Kayıt alınırken 0-15, 16-30, 31-45 ve 46-60 saniyeli aralıklarında söylenenler kayıt altına alınır. Perseverasyon, kategori dışı ve özel isim bildirimleri kaydedilir, Hornberger at al (30).

Meyve-isim eşleştirmesi: 1 dakikalık sürede kişiden bir meyve bir insan ismi söylenmesi istenir. Söylenenler perseverasyon ve kategori dışı olup olmadığı yönünden incelenir.

Soyut Düşünme Becerileri Değerlendirme; Kişiye 3 atasözü okunur. Her birini tek tek anlatması istenir. Burada değerlendirilen kişinin atasözlerini soyut anlamlarıyla anlatabilme becerisinin sorgulanmasıdır.

Benzerlikler Testi; Toplamda 10 adet ikili kelime grubundan oluşan benzerlikler testi, kişiye tek tek grup halinde okunur ve her kelime grubunda en genel ortak özellikler sorgulanır. Verdiği her cevap kaydedilir. Örneğin; köpek-aslan ikilisi için kişiden hayvan yanıtı beklenir.

Stroop Test; Kişiye öncelikle renkli kutucukların renkleri okutulur, renkleri ayırt etmede bir sorun olup olmadığı sorgulanır. Renkleri ayırt etme becerilerinde bir sorun yok ise; ikinci aşamaya geçilerek kişiye renkli yazılmış olan kelimeleri sonuna kadar okuması istenir biryandan da süre tutulur. Üçüncü aşamada kişiden renkli kelimeleri artık okuması istenmez ve renkli kelimelerin renginin söylenmesi istenir ve süre tutulur. Kişinin yanlış söyledikleri, yanlış söyleyip anlık düzelttikleri, süreler kaydedilir, Karakaş ve ark (31).

Saat Çizme Testi; Kişiy e önceden sayfaya çizilmiş, bir duvar saatini temsilen yuvarlak içi boş bir daire verilir. Bu daire içine bir duvar saatinde olduğu gibi sayılarının yerleştirilmesi ve saatin 11'10 geçerken konumunda çizilmesi istenir, Brodaty at al (32). Çizme becerisi yeterli olmayan hastalara önceden çizilmiş ve bir saat dilimini gösteren iki saat arasından istenilen saat dilimini bulması istenir, böylece tanıma yeteneği ölçölür.

BELLEK ÖLÇME TESTLERİ

Sözel bellek becerilerini sorgulanması için (Ö-SBST) uygulanmıştır. Kişiy e 15 kelimelik bir dizi okunur ve her okumadan sonra hastadan aklında kalanları tekrarlaması istenir. Kişi listeyi herhangi bir kurala uymaksızın aklında kaldığı sıra ile söyleyebilir. Söylenen her kelimenin sırası not edilir. Toplam 10 kez okunur ve 10 kez kişinin söyledikleri kaydedilir. Tekrar tekrar söyledikleri, liste dışı kelimeler ayrıca kayıt altına alınır. 30-40 dakika sonra kişiden listedeki kelimeleri söylemesi istenir. Hatırlayamadığı kelimeler için; tanıma listesindeki liste dışı kelimeler ve asıl kelimeler arasından seçme işlemine geçilir. Kişi asıl kelimeyi hatırlarsa tanıma bölümüne yazılır. Fakat asıl kelimeyi tanır aynı zamanda çeldirici kelimeleri de asıl listede olduğunu düşünöre 3'lü kelime grupları yapılır. 1' i asıl 2' si çeldirici kelime arasından seçim yapması istenir. Kişi asıl kelimeyi seçerse zorunlu seçmeli tanıma diye kayıt edilir. Kişi çeldirici kelimeyi seçerse zorunlu seçmeli yanlış tanıma diye kaydedilir. Anlık öğrenme, hatırlama, tanıma öğrenme puanı, yanlış öğrenme, kriter e ulaşma puanları sözel bellek becerilerine ilişkin sorgulamada oldukça önemlidir, Öktem (33).

Mantıksal bellek testinde, WMS-R A ve WMS-R B hikayesi kullanılmıştır, Karakas (34). Kişiden aklında kalanların anlatılması istenir. Sonrasında kişinin söylemediği ayrıntılar çeşitli sorularla buldurulmaya çalışılır. 30 dakika sonra metni okumadan ve hiç ipucu vermeden kişiy e hikayeyi anlatması istenir. Bilemediği bölümler soru sorularak hastadan cevap alınır. WMS-R A testinden alınabilecek minimum skor 0, maksimum skor 24'tür. WMS-R B testinden alınabilecek minimum skor 0, maksimum skor 22'dir.

Görsel Belleđin sorgulanmasında WMS Görsel Bellek Testi kullanılmıştır.

Kartlar sırasıyla 1. Kart 10 sn, 2.kart 10 sn, 3. Kart 13sn süresince kişiye gösterilmiş ve kartlar kişinin görme alanından uzaklaştırılarak çizmesi istenilmiştir. 30 dakika sonra hiçbir kart gösterilmeden aklında olanların çizi istenir. Çizemediklerini her hedef karttaki şeklin içinde bulunduğu çoktan seçmeli 5 şekil içinden seçmesi istenerek tanıma becerisi ölçülür. Alabileceği minimum skor 0 iken, maksimum skor 14 puandır.

GÖRSEL MEKANSAL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2 ve 3 boyutlu şekillerin çizim testi; kişi önceden çizilmiş olan şekilleri bakarak çizer.

Benton Yüz Tanıma Testi ; Kısa form 13 itemden oluşan hedef bir yüz ve 5 çeldirici yüzden oluşan toplam 6 yüz arasından hedef yüzün bulunması esasına dayanır. Kısa form olarak uygulanmıştır. Kişinin aldığı kısa form puanı, uzun form puanına dönüştürülür. Eğitim ve yaş değişkenleri göz önüne alınarak ek puan değerlendirilmesi yapılır, Keskinlik (35).

DAVRANIŞSAL VE RUHSAL BELİRTİLERİ ÖLÇEN TESTLER

Davranış değerlendirme testlerinden Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), Akça-Kalem ve ark (36), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Ertan (37). ve Frontal Davranış Envanteri (FBI) kullanıldı. NPI’da hezeyanlar, halüsinasyonlar, ajitasyon/saldırganlık, depresyon/disfori, anksiyete, elasyon/öfori, apati/kayıtsızlık, dishibisyon, irrabilite/labilite, anormal motor davranış, uyku/gece davranışı ve iştah/yeme kategorilerinde meydana gelen davranışsal değişiklikler birinci derece hasta yakınına soruldu ve hasta yakından gözlemlenir. NPI’da öncelikle kategoriler tek tek sorularak hastanın bulguları karşılayıp, karşılamadığı durumlar belirlenir ve hastada tespit edilen bulguların sıklık, şiddet ve birinci derece yakınına sıkıntı durumları ölçülür. Sıklık 1-4’e kadar, şiddet 1-3’e kadar ve sıkıntı 1-5’e kadar puanlanmaktadır.

FBI’da negatif davranış başlığı altında; apati, asponanite, aldırıssızlık/emosyonel küntlük, esnek olamama, kişisel ihmal, dezorganizasyon, dikkatsizlik, içgörü kaybı, logopeni, verbal apraksi ve disinhibisyon kategorisi altında; perseverasyonlar, obsesyonlar, irritabilite, aşırı şakacılık, muhakeme kusuru, istifleme, uygunsuzluk, dürtüsellik, huzursuzluk, saldırganlık, hiperoralite, hiperseksüalite, kullanma

davranışı, enkontinans, yabancı el kategorilerinde meydana gelen davranışsal bulgular hastanın birinci derece yakını ve hasta gözlemi ile ölçüldü. Davranışsal değişikliğin boyutları 0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-ağır derece olarak puanlanmaktadır. Sonrasında toplam negatif davranış skoru ve disinhibisyon skoru belirlenmektedir.

Ruhsal belirtileri ölçmeye ve belirlemeye yönelik Geriatrik Depresyon ölçeği kullanılmıştır. Puanlamada negatif anlam içeren, depresyon belirtisi lehine olan cevaplar için 1, diğer cevaplar için 0 puanı verilir. Toplam puan aralığı 0-10 ise depresyon bulgusunun olmadığını, 11-13 arasındaki puanlar olası depresyonu, 14 ve üzeri puanlarda kesin depresyonu” ifade eder.

Demansın Klinik Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçekleri;

Mini Mental Durum Değerlendirilmesi Testi; yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve dil işlevlerini ölçen tarama testidir. Hastaya testin içeriği doğrultusunda değerlendirdiği beceri kategorileri uygulanır, Güngen ve ark (38).

Demans Evreleme Ölçeği; Hasta yakını ve hastaya uygulanan ve tüm kognitif fonksiyonların değerlendirildiği ölçektir, Morris at al (39).

5.3. EEG

EEG, serebral kortekste bulunan nöronlar tarafından üretilen sinyallerin saçlı deri üzerinden elektrotlar aracılığıyla ölçümü ve kaydedilmesi işlemlerini kapsar. Bu kayıt çok sayıdaki nöronun elektriksel aktivitesinin ortalamasını içerir, Castaño-Candamil at al (40).

Nörolojik muayene ve çeşitli tekniklerle incelenen, frontotemporal lobar demans tanısı alan 5 hasta İstanbul Medipol Üniversitesi Remer Klinik Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Araştırma Uygulama Laboratuvarı, EEG-EP laboratuvarında öğleden önce, gözler kapalı 5 istirahat durumu halinde 5 dakikalık EEG kaydı alınmıştır. Bu kayıtlar t-TMU öncesi ve sonrası olmak üzere yapılandırılmıştır. EEG kaydı, yarı aydınlık, sestten, her türlü elektronik ve çevresel gürültüden arınmış korunaklı faraday kafesinde yapılmıştır. EEG kaydı 500 örneklem hızı, çözünürlük (0.1 μ V) parametreleri kullanılarak 19 kafa elektrotu uluslararası 10-20 sistemine

göre Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F6, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7,P3, Pz, P4, P8, O1, O2 pozisyonlarına yerleştirilmiştir. Göz hareketlerini tespit etmek için bütün deneklerde sol göz dikey EOGV, sol göz yatay EOGH elektrotları kullanılmıştır. Sağ ve sol kulak memesine yerleştirmiş iki referans elektrotu (A1 ve A2) kullanılarak sinyal kaydı yapılmıştır. Bütün hastalardaki elektrot empedans değeri 10 kilo ohm' un altında olacak şekilde çekime başlanılmıştır. Tüm EEG kayıtları BrainVision Recorder ile yapılmıştır.

5.4. PET

Pozitron Emisyon Tomografi, organizmanın yapısında var olan karbon (C), oksijen (O), azot (N) ve flour (F) atomlarının pozitron yayılımı yapan radyoaktif formlarından yayılan özel nitelikli gama ışınlarını tespit ederek organizmadaki dağılımlarını saptayan ve farklı kesitsel görüntülerde yansıtan girişimsel nükleer görüntüleme yöntemidir, Oyar ve Gülsoy (41). Klinik pratikte en çok tercih edilen PET parametresi, glukoz metabolizmasının analizidir. Bu analiz için, F-18 ile işaretli flouro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kimyasalı kullanılmaktadır, Iriarte at al (42). FDG molekülü F-18 ile işaretlenerek enjekte edildiğinde, vücut içerisinde D-glukoz analogu gibi çalışır. Hücre içinde, F-18 FDG heksonikaz aracılığıyla fosforile edilir. Bu işlem hücre içinde sıkışmış polar bir birim oluşturur. F-18 FDG hücre içinde yoğunluğu, F-18 FDG birikimi ve eksojen glukozun glikolitik aktivitesi potansiyelini ortaya çıkarır. Bir dokuda belirli bir zamanda biriken bu miktar, o dokusal bölge için glukoz tutulum hızının hesaplanmasına imkan sağlar, Karakaş ve ark (6). Nörolojik muayene ve çeşitli tekniklerle incelenen, frontotemporal lobar demans tanısı alan 5 hasta İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde, t-TMU öncesi ve sonrası olmak üzere iki kere PET görüntüleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Tetkike gelmeden önce hastalar 6 saatlik açlık ile çekime alınmıştır. Çekim öncesinde hastanın parmak ucundan alınan kan ile kan şekeri ölçümü yapıldı. Kan şekeri uygun olan hastalara (60-200 ng/dL aralığında ise) damardan FDG maddesi enjekte edilmiştir. Enjekte edilen ilacın vücut içerisinde dağılımının tamamlanması için ortalama 1 saat hasta rahat ve sessiz bir ortamda bekletilmiştir. Bu süre içinde hastanın konuşmaması, sakız çiğnememesi ve ayağa kalkmaması istenmiştir. Sakin bir şekilde oturarak ya da uzanarak beklemesi istenmiştir. Daha sonra hasta çekim için yatağa yatırılmıştır. Çekim süresi ortalama 20-30 dakikadır. Ayrıca enjekte

ettiğimiz ilacın radyoaktif madde olması nedeni ile çekim gününden ertesi sabaha kadar hamile, bebek ve çocuklardan uzak durulması (aynı odada bulunmama) konusunda hastalar bilgilendirilmiştir.

5.5. tTranskranyal Manyetik Uyarım (tTMU)

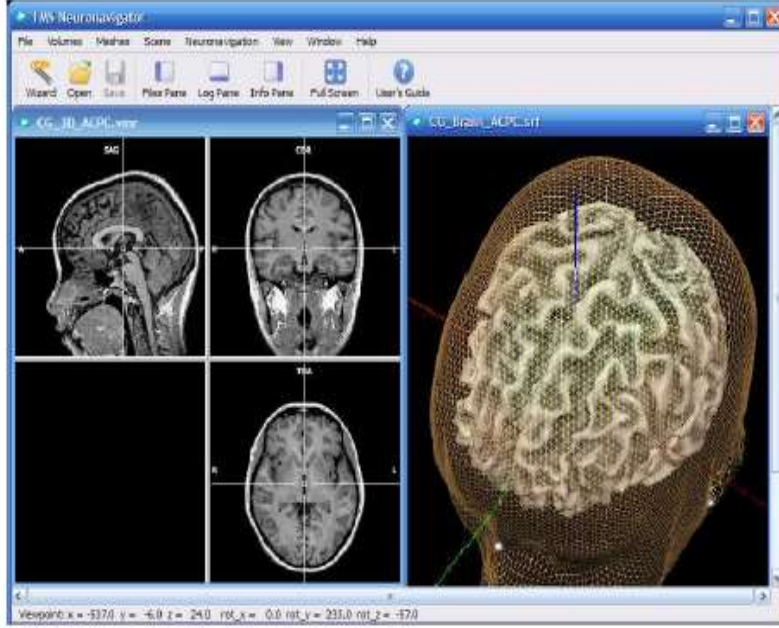
tTMU Protokolü

Hastalardan tTMU öncesi navigasyon sisteminin çalıştırılabilmesi için 3Tesla MR’ da yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler alınmıştır.

Hastalara Power Mag cihazı ve içten soğutmalı 70 mm double coil ve 110 mm yuvarlak coil ile 14 seans aralıksız olarak tTMU tedavisi uygulanmıştır. 10 seans üzeri uygulamalarda tedaviye yanıt veren hastaların yüzdesi arttığından 14 seans tercih edilmiştir, Gershon at al (43). Uygulama Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisi’nin nöromodülasyon odasında gerekli fiziki şartlar sağlanarak nörolog ve psikolog eşliğinde uygulanmıştır. Tedavinin devam eden her seansı öncesinde MEP protokolü ile kademeli olarak yapılan uyarımlar ile motor korteks üzerinden uyarım verilerek kontrolateral elin abductor pollicis brevis kasından istirahat EMG yanıtı tespiti yapılmıştır. Art arda 10 yanıtta en az 5 denemede 50 mikrovolt alınan yanıt motor eşik olarak kabul edilmiştir, Casula at al (44). Hastalara 20 Hz frekans ve her dizide 50 atım olmak üzere toplamda seans başına 1500 atım uygulandı. Her bir hastaya tedavi süresince toplamda 21.000 atım uygulanmıştır.

Çalışmada Power Mag for CMS20 measuring (Almanya) sistemi kullanılmıştır. Navigasyon sistemine uygun MR kayıtları alınarak navigasyon sistemine yüklenmiştir. Navigasyon sistemindeki MR görüntüsü üzerinde nazion ve sağ, sol olmak üzere preauricular bölgeleri işaretlenmiş, sonrasında hastanın kafasında bu yerler dijital kalem ile işaretlenerek MR görüntüsüyle hastanın kafası 3 boyutta çakıştırılmıştır.

Devamında alına 2 tane alına ve naziona 1 tane olmak üzere ses dalgası yayan işaretleyiciler sabitlenmiş ve coil dijital kalem ile işaretlenerek uzaydaki konumu sisteme aktarılmıştır. İlgili işaretleyicilerden yayılan ses dalgaları ve ses dalgalarını yakalayan alıcı sistem ile hastanın değişen kafa pozisyonu aktif şekilde sisteme aktarılır hale getirilmiştir.



Şekil 4: CMS20 ölçüm programı ile işlenmiş MR görüntüsü.

Oluşturulan 3 boyutlu görüntü ile primer motor alanda abductor pollicis brevis alanı belirlenerek her seans öncesi motor eşik değeri bulunulmuştur. tTMU tedavisi hedef bölgelerin belirlenmesi için talairach atlasından yararlanılmıştır, Cotelli at al (45). Frontotemporal demansın alt türüne göre teşhis edilen her hasta için, tTMU uygulama hedef alanları farklılık göstermiştir. Talairach koordinatları X=+-35, Y=24, Z=48 (Middle frontal), X=-52, Y=+4, Z=+22 (Premotor sol hemisfer).

Uygulama bölgelerine bobin 45 derecelik açı ile scalp üzerine sabitlenmiştir. Her seans yaklaşık 20 dakika sürmüştür. Uygulanan rTMS protokolü güvenlik ve etik açıdan literatürle uyumlu olduğu denetlenmiştir, Rossi at al (46).

5.6. ANALİZLER

Davranışsal ve nöropsikometrik değerlendirme istatistik analizleri sonuçları SPSS 18.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Veriler ortalama, standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Grupların önce ve sonraki değerleri Wilcoxon signed rank testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değeri anlamlı kabul edilmiştir.

EEG için her denekten alınan 5 dakikalık veriler analiz edilmiştir. EEG verilerine Fast Fourier Transformu (FFT) ile 2-30 Hz frekans aralığında güç spektrumu hesaplaması yapılmıştır. Her bir denekten alınan 5 dakikalık ham EEG verileri BrainVision Analyzer yazılımında analiz öncesi, 1 saniyelik epoklara ayırıp peş peşe devam eden görüntüler elde edilmiştir. Sonrasında bu veriden manuel olarak göz kırpması, şebeke gürültüsü ve kas hareketinden kaynaklanan gürültüler temizlenmiştir.

Fast Fourier Transformu uygulanmış epoklara ait güç spektrumlarının ortalamaları her bir kanal için alınmıştır. 5 kişiye ait bu verilerin genel ortalaması (Grand Average) alınmıştır. Özellikle teta frekans bandında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında fark olduğu görülmüştür. Bu yüzden analizler özellikle teta frekansı için gerçekleştirilmiştir. Her bir kişiye ait maksimum teta güç spektrumları tespit edilmiş ve istatistiksel analize dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için ANOVA testi kullanılmıştır. ANOVA 2 tedavi durumu (rTMS öncesi ve sonrası) X 5 lokasyon (Frontal, Santral, Temporal, Parietal, Oksipital) X 2 hemisfer (sağ ve sol) olacak şekilde tanımlanmıştır. Post-hoc analizler t- testi ile yapılmıştır. Bütün istatistiksel analiz için Greenhouse-Geisser değerleri güven aralığı %95 ($p < 0,05$) alınmıştır.

PET verileri Mimsoftware ile analiz edilmiştir. PET analizleri ile hastaların beyin PET verileri single brain atlas ve MIM probabilistic atlas ile lokasyon bazda hipometabolizma alanları belirlemiş ve vaka değerlendirilmesi yapılmıştır. tTMU öncesi ve sonrası hipometabolizma alanlarındaki değişim değerlendirilmesinde, yazılımın kendi içinde bulunan normalize grup ile hastaların vaka olarak karşılaştırılması sonucunda, normale dönmüş alanların hipometabolizma listesinden çıkarılması ve normalden uzak olan lokasyonların Z skoru olarak verilmesi şeklinde sonuç alınmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Muayene ve TMS Sonrası Bulgular

Çalışmada yer alan KBD ve PPA'lı bireylerin nörolojik muayene ve TMU protokolleri aşağıdaki gibidir. Ayrıca tedavi sonrası hasta ve hasta yakınlarının sübjektif değerlendirmeleri kaydedilmiştir.

6.1.1. Olgu-1

Kadın, 55 yaşında, sağ eli, ilkokul mezunu, sağ eli, eşiyle birlikte yaşıyor. Nörolojik muayene bulgularında, spontan konuşma akıcılığında güçlük, isimlendirme güçlüğü, denge kaybı, yürümede güçlük, apraksi, sağ taraf motor becerilerde etkilenme, sağ elde istemsiz hareketler, gece rüyada konuşma, evdeki becerileri büyük ölçüde bozulma, öz bakım becerilerini yardımsız yapamama, genel olarak donuk görünüm izlenmiştir. KBD tanısı ile takip edilen hastada NPT değerlendirilmesi sonucunda global etkilenme izlenmiştir. Hastanın sağ taraf yakınmaları fazla olduğundan sol pre-motor alana tTMU uygulaması yapılmıştır. **TMU sonrası sübjektif/klinik değerlendirmede;** hasta tTMU sonrası daha iyi olduğunu söyledi, unutkanlığı azalmış, uykuları düzelmiş, günlük yaşam aktiviteleri oldukça olumlu etkilenmiştir. Yemek yapmaya başlamış, kendi başına giyinip soyunabilir hale gelmiştir. Ruh hali pozitif dönmüş ve donukluk hali ortadan kalkmıştır. Özellikle daha iyi yürüyebilir hale gelmiştir. Hasta tTMU tedavisinden ilaç tedavisine göre çok fazla faydalandığını bildirmiştir. UPDRS değerlendirilmesinde; tTMU öncesi skoru 10 iken, tTMU sonrası skoru 4 olmuştur. Ayrıca demans evreleme ölçeğinde tTMU öncesi evre durumu; 2 iken, tTMU sonrası evre durumu 1 olarak kaydedilmiştir.

6.1.2. Olgu-2

Kadın, 54 yaşında, sağ eli, ilkokul mezunu, sağ eli, ailesi ile birlikte yaşamaktadır. Nörolojik muayene bulgularında; 2 senedir denge sorunu tespit edilen hastanın, mevcut hali hızla kötüye gitme eğilimindedir. Hasta desteksiz yürüyememektedir. Hasta 3 Ay içinde tamamen yürüyemez olmuş ve hastada dizarti ve gövde ataksisi

çok belirgin hale dönüşmüştür. Donuk görünüm, depresyon ve rem uyku davranış problemleri izlenmiştir. KBD tanısı ile takip edilen hastada NPT değerlendirilmesi sonucunda kognitif becerileri görece korunmakta, davranışsal bulgular ve motor becerilerde etkilenme izlenmektedir. Hastanın sağ taraf yakınmaları fazla olduğundan sol pre-motor alana tTMU uygulaması yapılmıştır.

TMU sonrası subjektif/linik değerlendirme; hasta ilaçlarını 1,5 aydır ağırlık yaptığı gerekçesiyle almadan TMU tedavisine alındı. Yürüme destekli olmasına karşın, hastada hafiflik destekli daha kolay yürüyebilme geri bildirimi alınmıştır. Gece uykuları normale dönmüş, donuk görünüm ortadan kalkmış ve iletişim kurma sıklığında artış görülmüştür. Konuşmasında TMU öncesine göre belirgin fark görülmemiştir. UPDRS değerlendirilmesinde; tTMU öncesi skoru 34 iken, tTMU sonrası skoru 26 olmuştur. Ayrıca demans evreleme ölçeğinde tTMU öncesi evre durumu; 1 iken, tTMU sonrası evre durumu 0,5 olarak kaydedilmiştir.

6.1.3. Olgu-3

Erkek, 65 yaşında, sağ eli, 14 yıl eğitimi olan hasta ailesi ile birlikte yaşamaktadır. Nörolojik muayene bulgularında; Hasta ayağa kalkarken denge sorunu yaşıyor, konuşma bozukluğu, kelime bulma güçlüğü, gövde ataksisi, renk körlüğü olan hasta ayrıca kalp krizi geçirmiş ve 2 stent takılmış. KBD tanısı ile takip edilen hastada NPT değerlendirilmesi sonucunda kognitif becerileri dil işlevleri dışında görece korunmakta, davranışsal bulgular ve motor becerilerde etkilenme izlenmektedir. Hastanın sağ taraf yakınmaları fazla olduğundan sol pre-motor alana tTMU uygulaması yapılmıştır.

TMU sonrası subjektif/linik değerlendirme; hasta ayağa kalkarken daha dengeli, konuşma akıcılığında artış gözleniyor fakat kelime bulma güçlüğüne sürdüğü bildirildi. Davranışsal bulguları azalmış ve hasta yakınları ile işbirliği konusunda daha uyumlu hale gelmiş ve pozitif duygulanımlı bir görünüm izlenmiştir. UPDRS değerlendirilmesinde; tTMU öncesi skoru 14 iken, tTMU sonrası skoru 11 olmuştur. Ayrıca demans evreleme ölçeğinde tTMU öncesi evre durumu; 0 iken, tTMU sonrası evre durumu 0 olarak kaydedilmiştir.

6.1.4. Olgu-4

Kadın, 59 yaşında, okuryazar değil, sağ eli, ailesiyle birlikte yaşıyor. Nörolojik muayene bulgularında; denge sorunu, sağ taraf motor becerilerinde aksama, konuşma akıcılığında azalma izlenmiştir. KBD tanısı ile takip edilen hastada NPT değerlendirilmesi sonucunda kognitif becerileri görece korunmakta, davranışsal bulgular ve motor becerilerde etkilene izlenmektedir. Hastanın sağ taraf yakınmaları fazla olduğundan ve beceri kayıpları incelendiğinde uyarılması gereken alanın oldukça geniş olması nedeniyle sol DLPFC alana yuvarlak coil ile tTMU uygulaması yapılmıştır.

TMU sonrası subjektif/klinik değerlendirmede; hastada hafiflik, daha kolay hareket edebilme, daha kolay yürüyebilme geri bildirimi alındı. Donuk görünüm ortadan kalkmış ve iletişim kurma sıklığında artış izlenmiştir. Daha pozitif duygulanım aktarılmıştır. Konuşma akıcılığında artış, ruhsal olarak iyileşme izlenmiştir. UPDRS değerlendirilmesinde; tTMU öncesi skoru 2 iken, tTMU sonrası skoru 5 olmuştur. Ayrıca demans evreleme ölçeğinde tTMU öncesi evre durumu; 0,5 iken, tTMU sonrası evre durumu 0,5 olarak kaydedilmiştir.

6.1.5. Olgu-5

Erkek, 59 yaşında, ilkokul mezunu, sağ eli, ailesiyle birlikte yaşıyor. Nörolojik muayene bulgularında; denge sorunu, konuşma güçlüğü, kelime bulma güçlüğü ve unutkanlık izlenmiştir. PPA tanısı ile takip edilen hastada NPT değerlendirilmesi sonucunda kognitif becerileri dil işlevlerindeki gerilemeyle ilişkili olarak global etkilene ve davranışsal bulgular, motor beceriler tabloya dahil olmuştur. Hastanın sağ taraf yakınmaları fazla olduğundan sol DLPFC alana tTMU uygulaması yapılmıştır. Bu alanın nöronal yapı bakımından geniş bir alanı kapsamaması nedeniyle daha geniş alanı uyaraabilen yuvarlak coil tercih edilmiştir.

TMU sonrası subjektif/klinik değerlendirmede; donuk görünüm ortadan kalmış ve iletişim kurma sıklığında artış görülmüştür. Daha pozitif ve enerjik duygulanım aktarılmıştır. Konuşma akıcılığında artış, ruhsal olarak iyileşme izlenmiştir. Hastanın bakım verenle işbirliği artmış, özbakım becerileri görece daha iyi hale gelmiştir. Buna karşın hezeyanlar görülmeye devam etmiştir. Hezeyanları nedeniyle klinik değerlendirme ölçekleri uygulanamamıştır. Dil becerilerindeki beceri kayıplarının

büyük ölçüde devam ettiği izlenmiştir. UPDRS değerlendirilmesinde; tTMU öncesi skoru 0 iken, tTMU sonrası skoru 1 olmuştur. Demans evreleme ölçeğinde tTMU öncesi evre durumu; 2 iken, tTMU sonrası evre durumu 2 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca hastanın yoğun hezeyanları nedeniyle Kurabiye Hırsızları Testi ve GAT Ölçeği uygulamada sorunlarla karşılaşmış ve değerlendirmeye alınmamıştır.

6.2. Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları

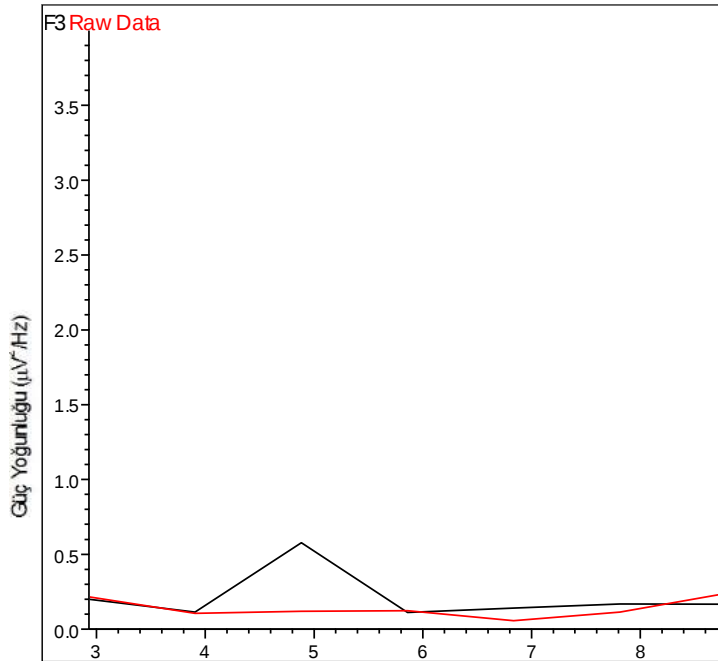
Non-parametrik istatistik değerlendirme sonucunda nöropsikometrik ve davranışsal testlerin bulgusunda tTMU öncesi ve sonrası grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$). Gülhane afazi testi, kurabiye hırsızları testi, çizgi yönü testi, token test hastaların belirtilerine uygun olarak uygulanmış, istatistiksel hesaplama yapacak yeterliliğe ulaşmadığından analize dahil edilememiştir. tTMU sonrası özellikle NPI, FBI, GDÖ ve yürütücü işlevleri ölçen testlerde tTMU öncesine göre farklar görülse de istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır

Tablo 2: TMU öncesi ve sonrasına ait davranışsal ve nöropsikometrik testlerin standart sapma değerleriyle birlikte ortalama skor değerleri.

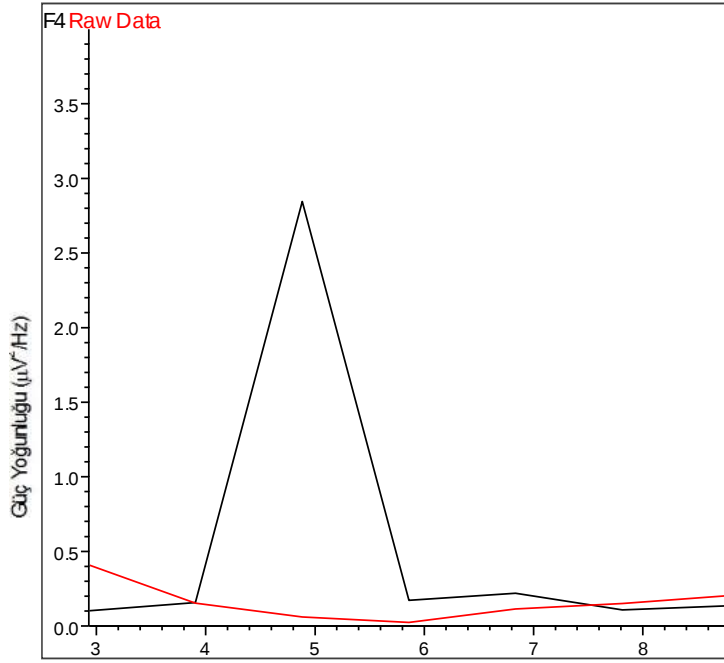
	Test	TMU Öncesi Grup	TMU Sonrası Grup
		Skor(ort±ss)	Skor(ort±ss)
Dikkat ve Yürütücü İşlevler	L-KAS	5,25±5,737	6,25±7,089
	HS	8,20 ±5,450	9,80±6,181
	Mİ	3,40±3,130	3,80 ± 2,775
	SÇ	5,40±5,814	5,40±6,542
	İ-S-M	3,60±2,302	3,40±2,302
	G-SM	1,60±1,673	1,80±1,095
	İB	3,40±3,782	4,60±3,782
	AS	1,40±1,517	1,80± 1,643
	KA	3,40±2,702	4,20±2,168
	OR	2,80±2,280	2,80±1,643
Bellek	SBST-TÖ	52,20±35,074	40,20±25,104
	SBST-KH	5,20±4,087	4,40± 3,507
	SBST-T	2,40±1,949	3,80 ± 2,588
	WMS-G-A	3,40± 5,459	2,60 ±3,286
	WMS-G-U	2,40±4,336	2,80±3,701
Vizyospasyal	YT	35,40±19,870	36,00 ±20,579
	ŞK	1,40±2,191	1,20 ±2,168
Davranış ve Ruhsal	NPI	21,40±16,637	2,20 ±2,049
	NPI-S	9,60±4,336	3,20±3,114
	FBI-N	13,60±7,057	7,00 ± 3,536
	FBI-İ	9,40±7,829	5,20±1,924
	GDÖ	17,80±4,764	13,20±4,494
Demans Değerlendirme	Klinik		
	MMSE	18,00±10,909	18,60 ±9,762

6.3. EEG Analizi Sonuçları

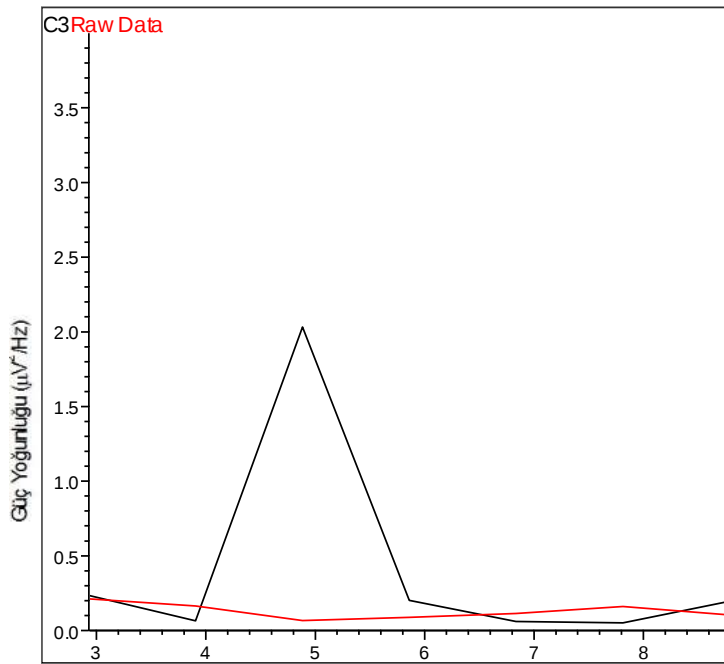
EEG değerlendirmesinde, teta (4-7 Hz) frekans bandında; bütün kortikal kanallardan elde edilen güç yoğunluğu değerlerinde iki grup arasında farklılık vardır. Bu sonuca göre TMS öncesi grubun teta güç yoğunluğu frekansı TMS sonrası grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir.



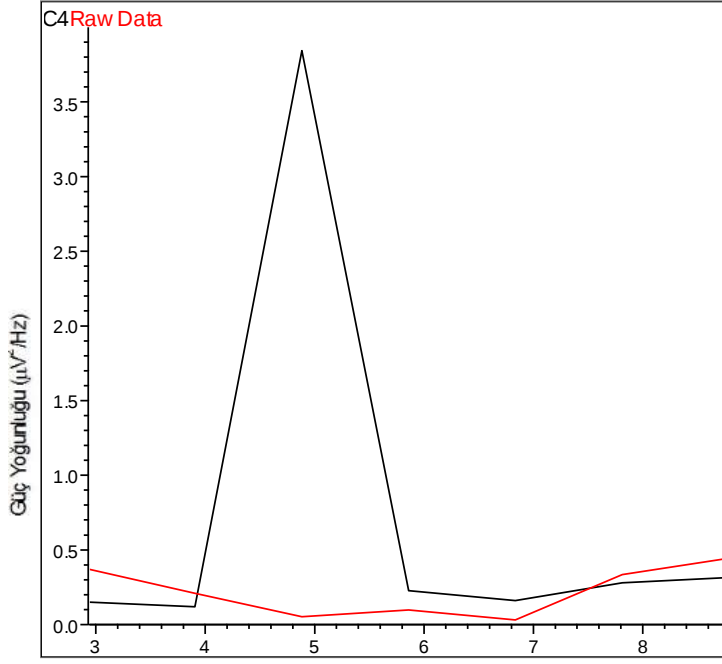
Şekil 5: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin F3 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



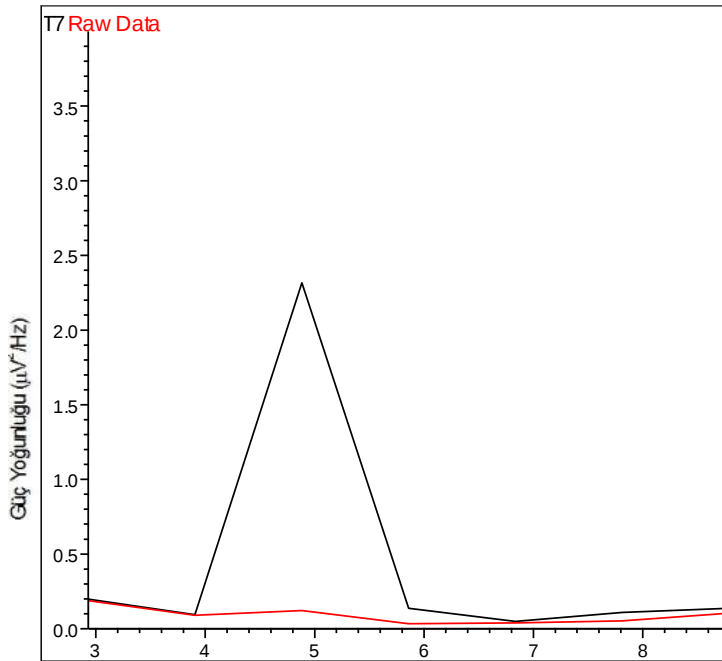
Şekil 6: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin F4 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



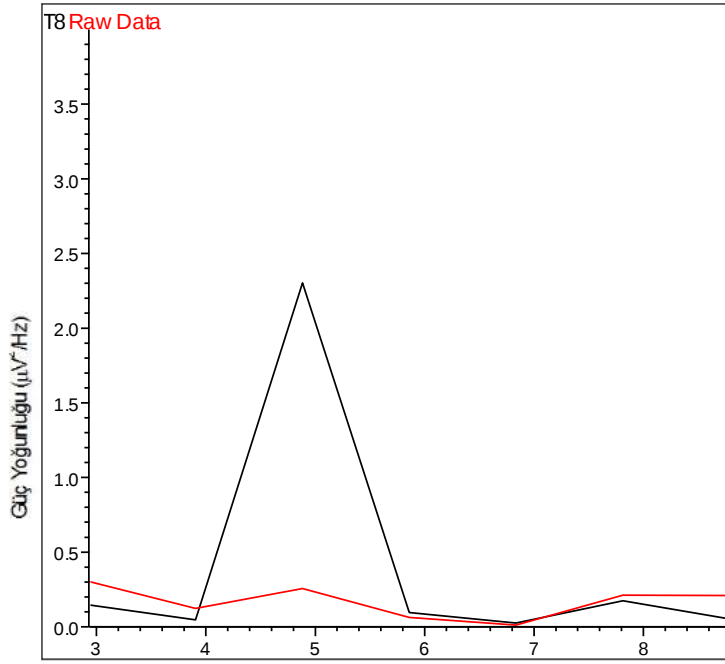
Şekil 7: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin C3 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



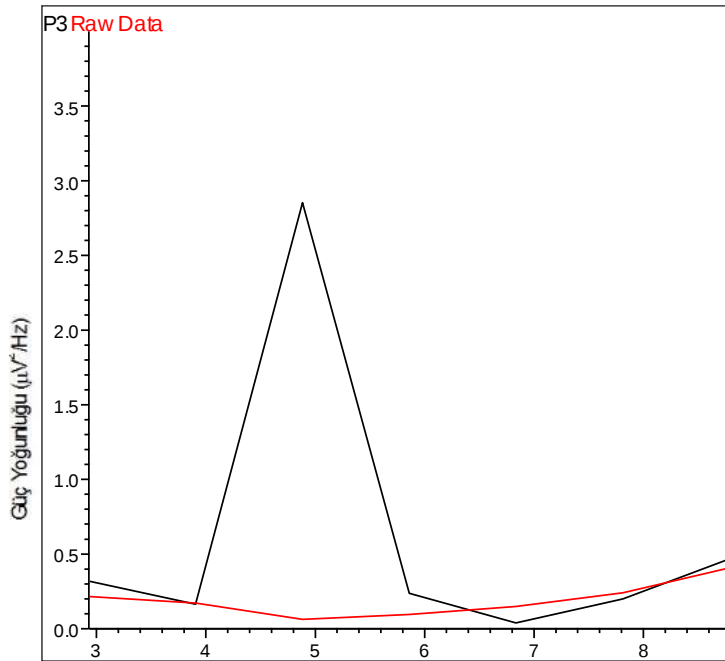
Şekil 8: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin C4 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



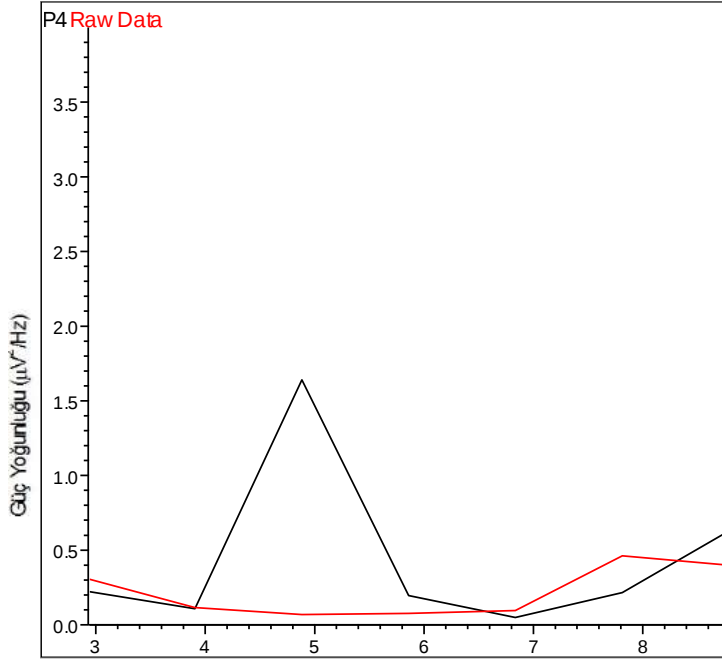
Şekil 9: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin T7 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



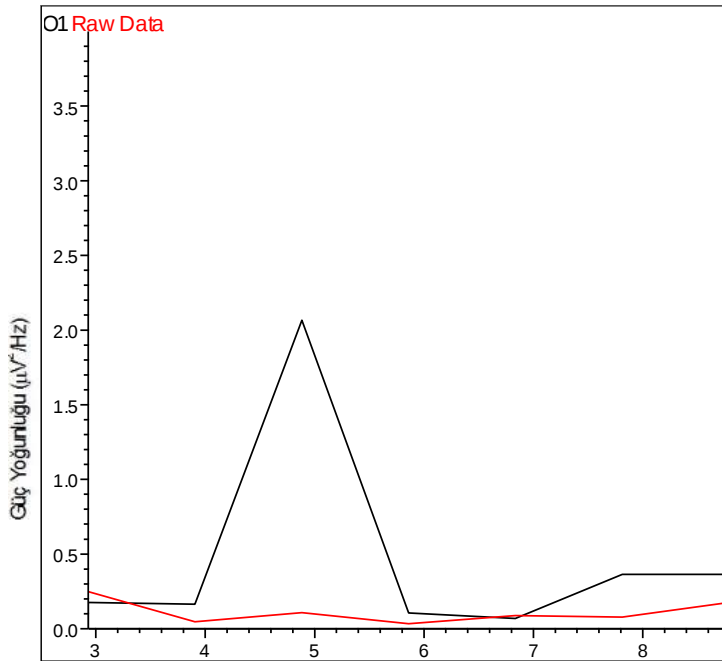
Şekil 10: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin T8 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



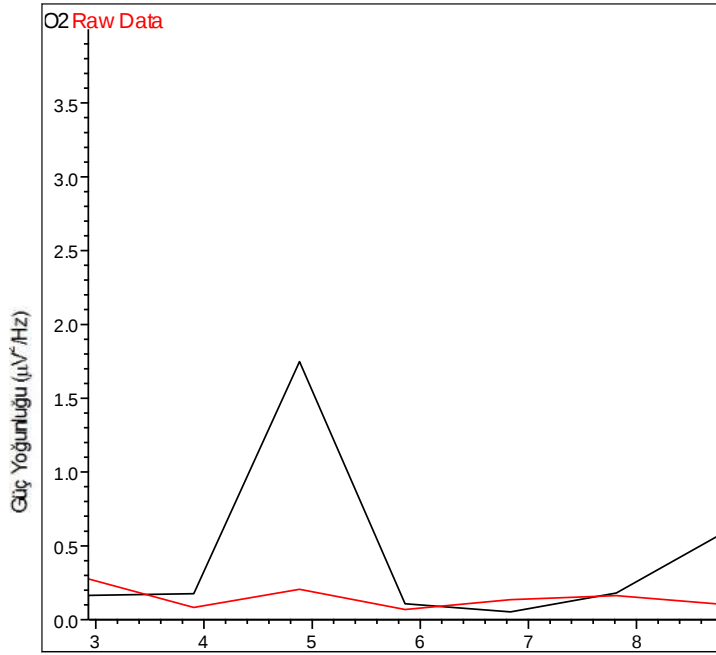
Şekil 11: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin P3 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



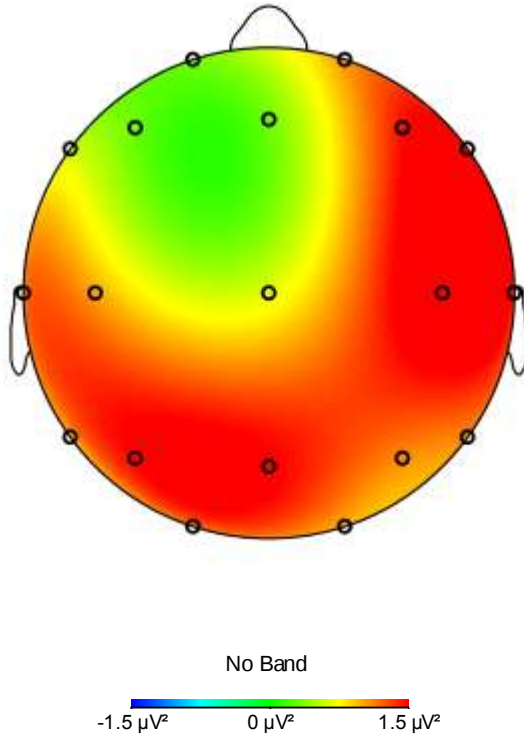
Şekil 12: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin P4 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



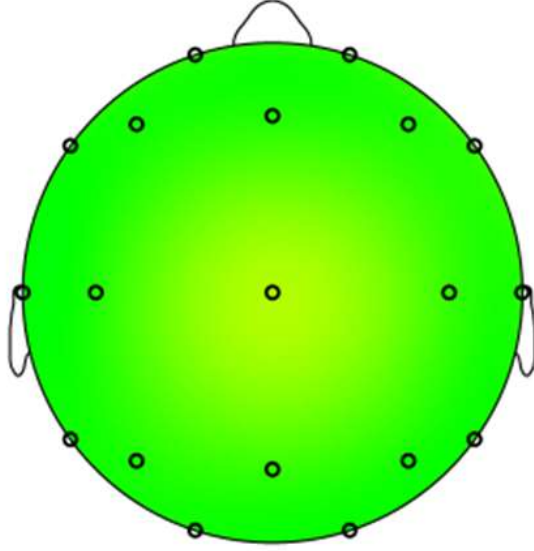
Şekil 13: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin O1 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)



Şekil 14: Ortalama teta güç yoğunluğu değerlerinin O2 kanalına göre dağılımı. (tTMU öncesi grup siyah çizgi, tTMU sonrası grup kırmızı çizgi şeklindedir.)

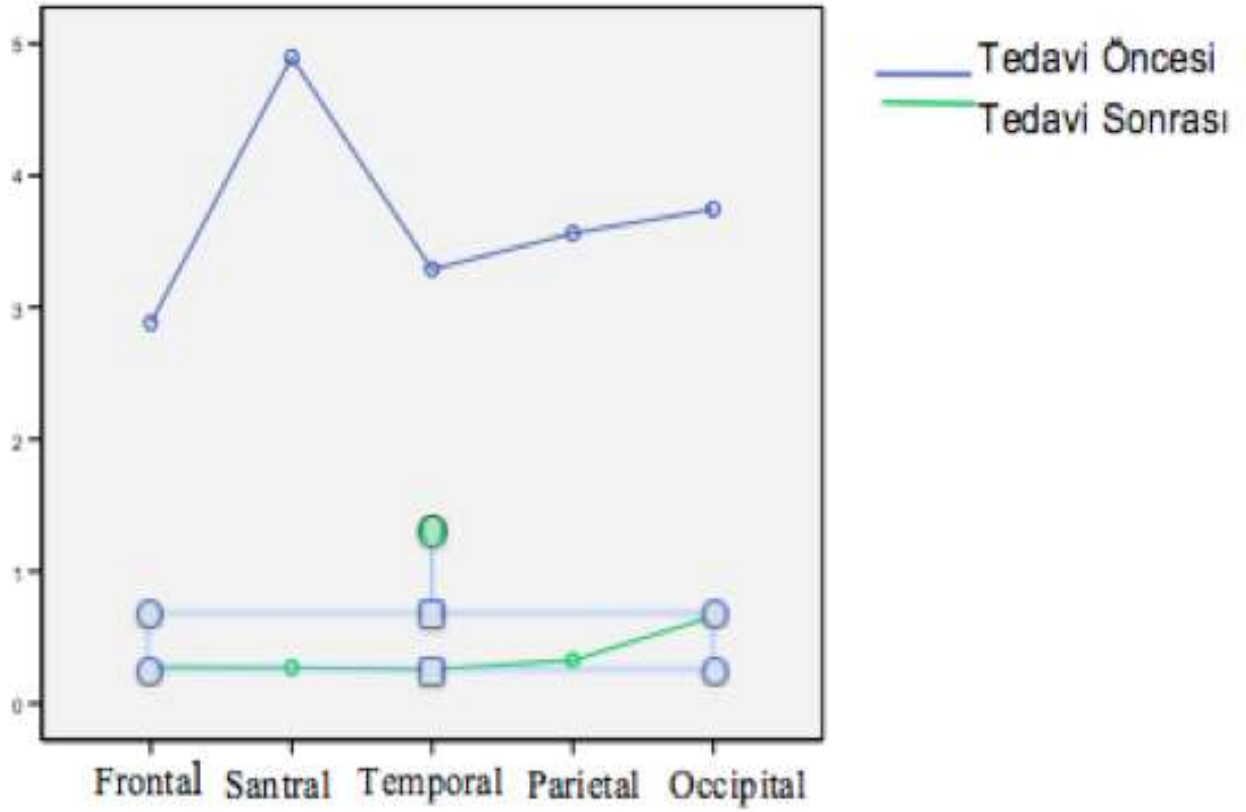


Şekil 15: Tedavi Öncesi Teta Güç spektrumu. 5 kişiye ait genel ortalama (Grand average)



Şekil 16: Tedavi Sonrası Teta Güç spektrumu. 5 kişiye ait genel ortalama (Grand average)

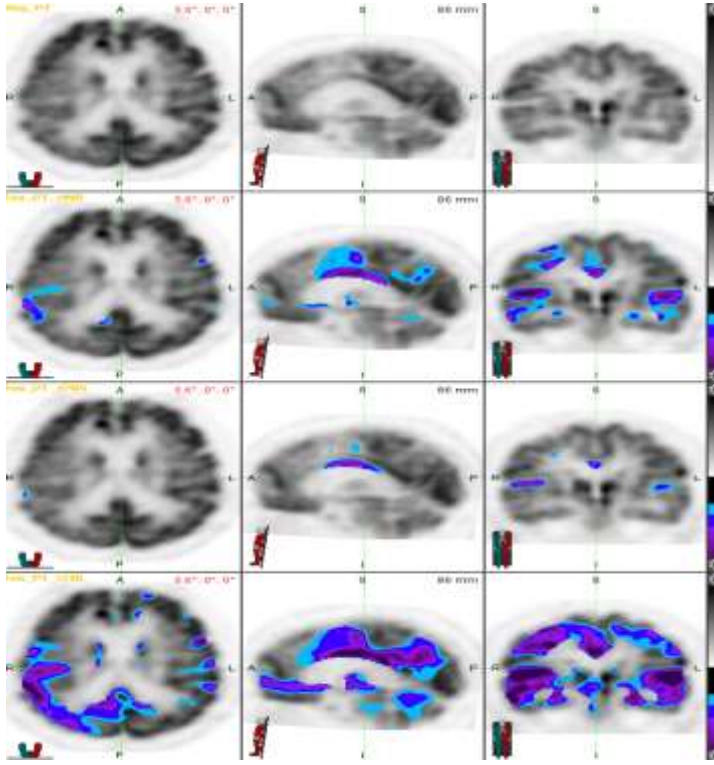
Tedavi öncesi ve sonrası farklılık tüm elektrotlar dahil edildiğinde anlamlı değildir ($P > 0.05$). Tedavi öncesi-sonrası lokasyon tanımlaması anlamlı olarak bulunmuştur. ($p = 0.043$) Bu farklılığın özellikle hangi elektrotlar için olduğunu tespit etmek amacı ile post hoc analizi t-testi kullanılarak yapılmıştır. Farklılığın Frontal ($p = 0.019$), Santral ($p = 0.013$) ve Parietal ($p = 0.013$) elektrotlar için anlamlı olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası hemisferik farklılık anlamlı değildir ($P > 0.05$)



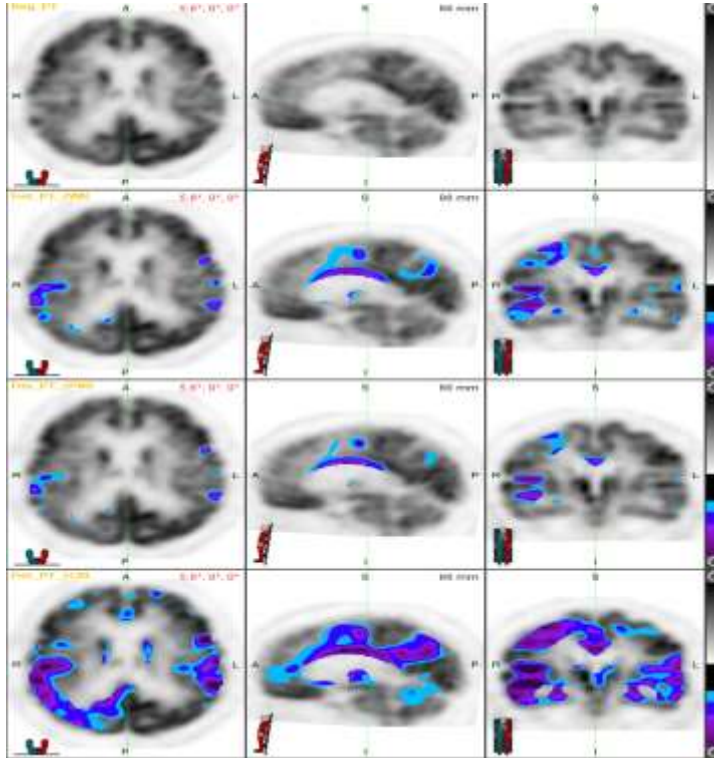
Şekil 17: Tedavi öncesi-sonrası bölgesel teta güç spektrumu

6.4. PET Analizi Sonuçları

PET analizleri ile hastaların beyin PET verileri single brain atlas ve MIM probabilistic atlas ile lokasyon bazda hipometabolizma alanları belirlemiş ve yapılan vaka değerlendirilmesi yapılmıştır.



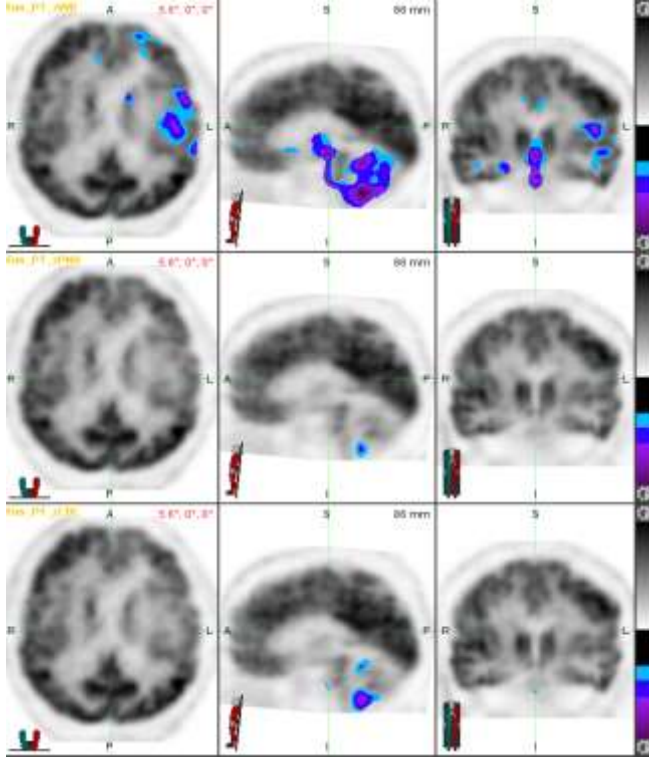
Şekil 18:Olgu1' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü



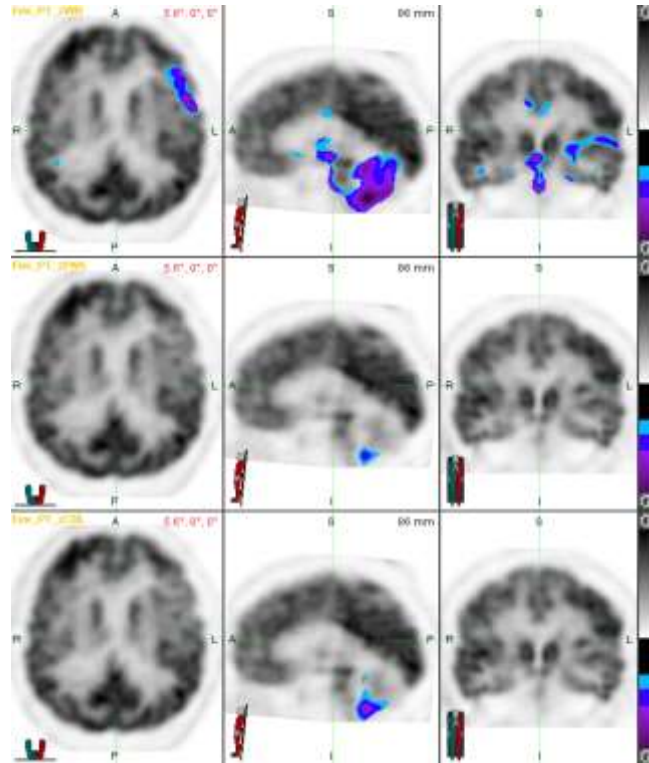
Şekil 19:Olgu1' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü

Tablo 3: Olgu 1' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi

Olgu 1	tTMU Öncesi Hipometabolik Alanlar	tTMU Sonrası Düzelen Alanlar	tTMU Sonrası Ortaya Çıkan Hipometabolik Alanlar
	Parietal Lobe Cingulate Gyrus Superior Parietal Posterior Cingulate Gyrus Anterior Cingulate Gyrus Lateral Temporal Lobe Temporal Lobe Heschl Gyrus Temporal Operculum Middle Temporal Gyrus Superior Temporal Gyrus Hippocampus 8/10 Inferior Occipital Gyrus Amygdala Angular Gyrus Amygdala 8/10 Hippocampus Precentral Gyrus Subcallosal Area Fusiform Gyrus Lobule Middle Occipital Gyrus Precuneus 8/10 Precuneu	Posterior Cingulate Gyrus Cingulate Gyrus Subcallosal Area	Inferior Temporal Gyrus Supramarginal Gyrus Inferior Frontal Gyrus Pars Opercularis Posterior Cingulate Gyrus Inferior Occipital Gyrus Hippocampus 8/10



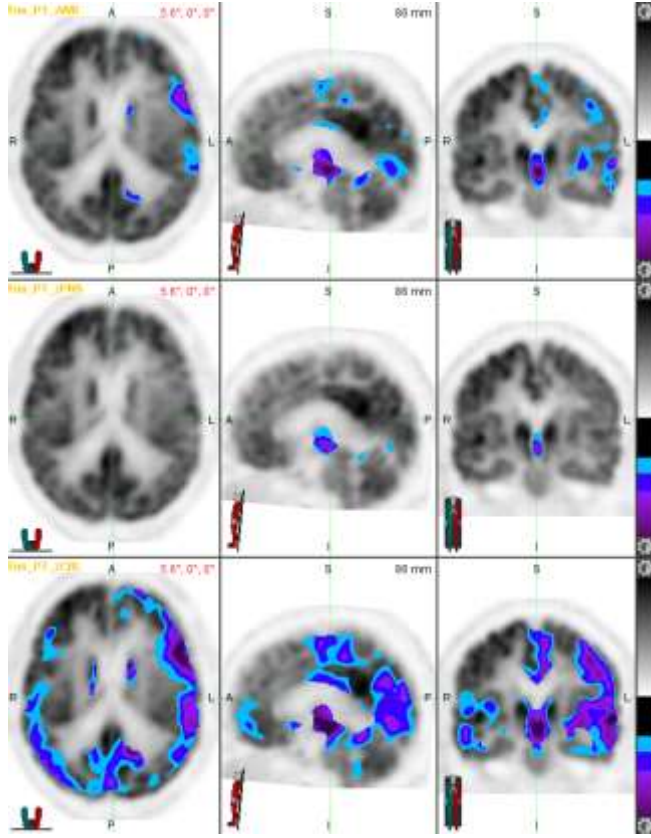
Şekil 20:Olgu2' ye ait tTMU öncesi PET görüntüsü



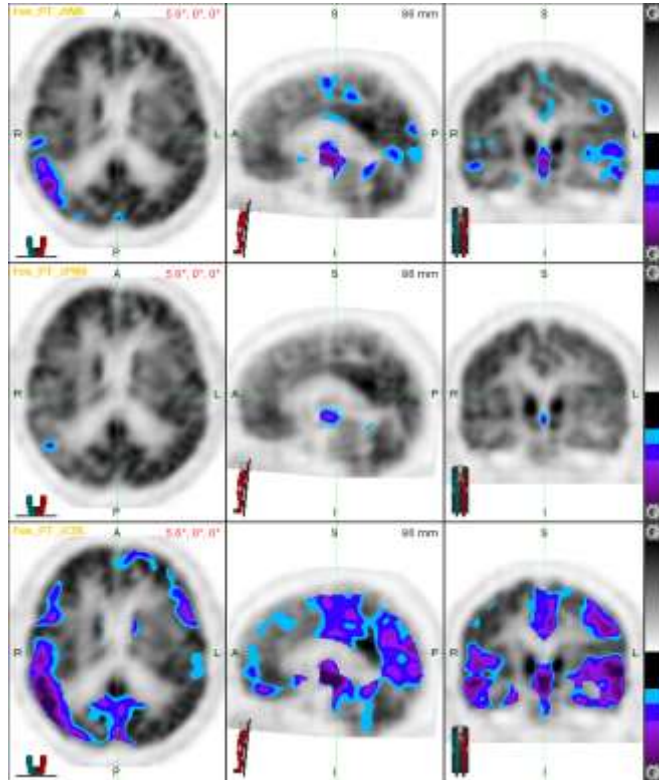
Şekil 21:Olgu2' ye ait tTMU sonrası PET görüntüsü

Tablo 4: Olgu 2' ye ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi

Olgu 2	tTMU Öncesi Hipometabolik Alanlar	tTMU Sonrası Düzelen Alanlar	tTMU Sonrası Ortaya Çıkan Hipometabolik Alanlar
	Cerebellar Hemisphere 8/10 Cerebellar Hemisphere Cerebellum Cerebellar Vermis Basis Pontis 8/10 Basis Pontis Pons Cerebellar Vermis 8/10 Brain Stem Inferior Cerebellar Peduncle Superior Cerebellar Peduncle Medulla Middle Cerebellar Peduncle Caudate Caudate 8/10 Pontine Tegmentum Putamen 8/10 Hippocampus 8/10 Superior Temporal Gyrus Rolandic Operculum	Caudate Caudate 8/10 Hippocampus 8/10 Superior Temporal Gyrus Rolandic Operculum	Insula Retrosplenial Area Medial Temporal Lobe Midbrain Midbrain



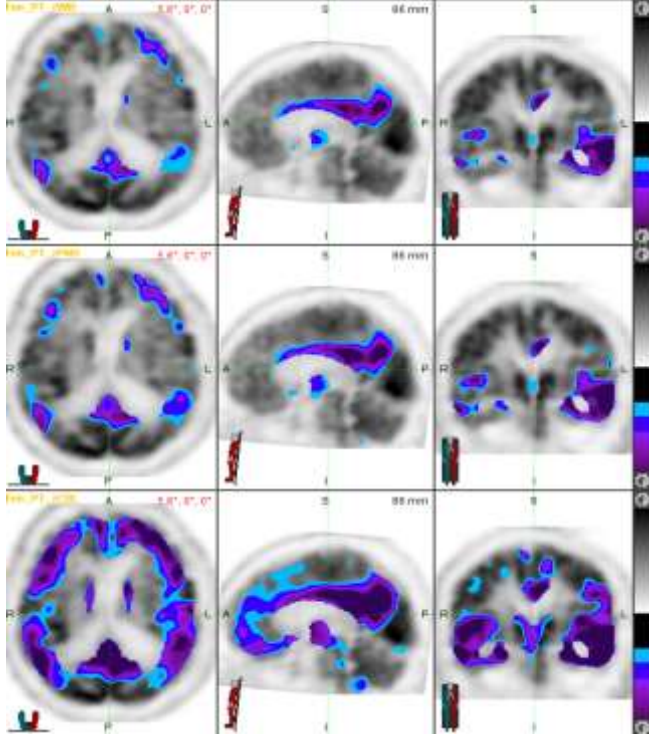
Şekil 22:Olgu3' e ait fTMU öncesi PET görüntüsü



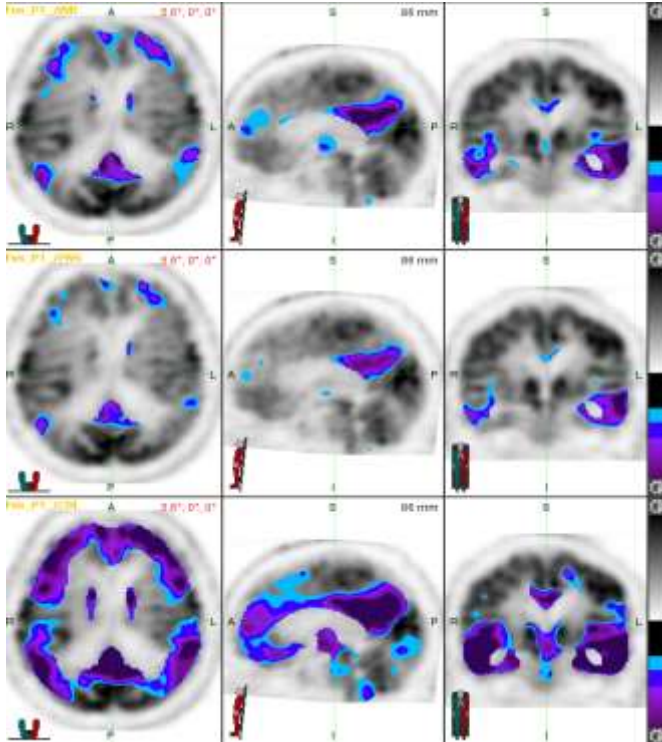
Şekil:23:Olgu3' e ait fTMU sonrası PET görüntüsü

Tablo 5: Olgu 3' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi

Olgu 3	tTMU Öncesi Hipometabolik Alanlar	tTMU Sonrası Düzelen Alanlar	tTMU Sonrası Ortaya Çıkan Hipometabolik Alanlar
	Frontal Lobe Subcallosal Area Temporal Operculum Caudate Caudate 8/10 Heschl Gyrus Inferior Frontal Gyrus, Pars Opercularis Middle Temporal Gyrus Superior Temporal Gyrus Lateral Temporal Lobe Temporal Lobe Midbrain Insula Rolandic Opercularis Precentral Gyrus Pars Triangularis	Parietal Lobe Midbrain Inferior Frontal Gyrus Caudate Insula Caudate 8/10 Pars Opercularis Rolandic Operculum	Supplementary Motor Area Medial Temporal Lobe 8/10 Parahippocampal Gyrus 8/10 Pars Orbitalis Precuneus 8/10 Inferior Temporal Gyrus Middle Temporal Gyrus



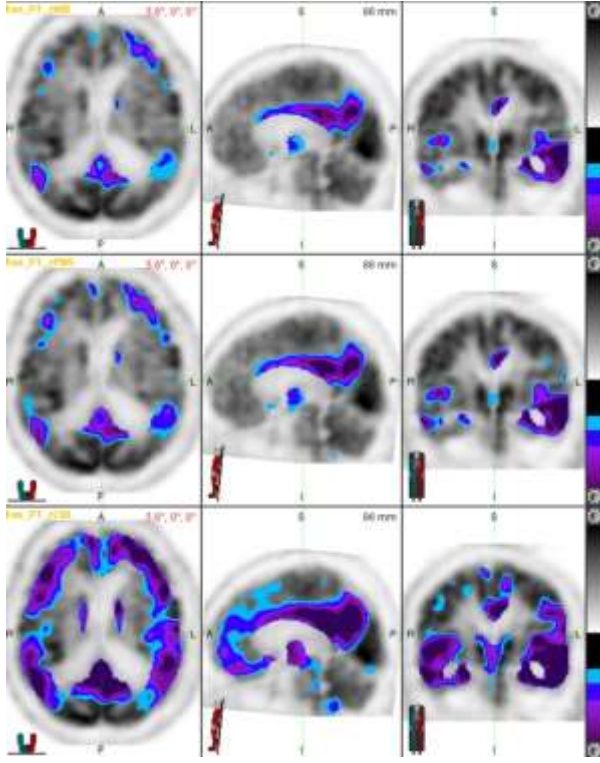
Şekil 24:Olgu4' e ait fTMU öncesi PET görüntüsü



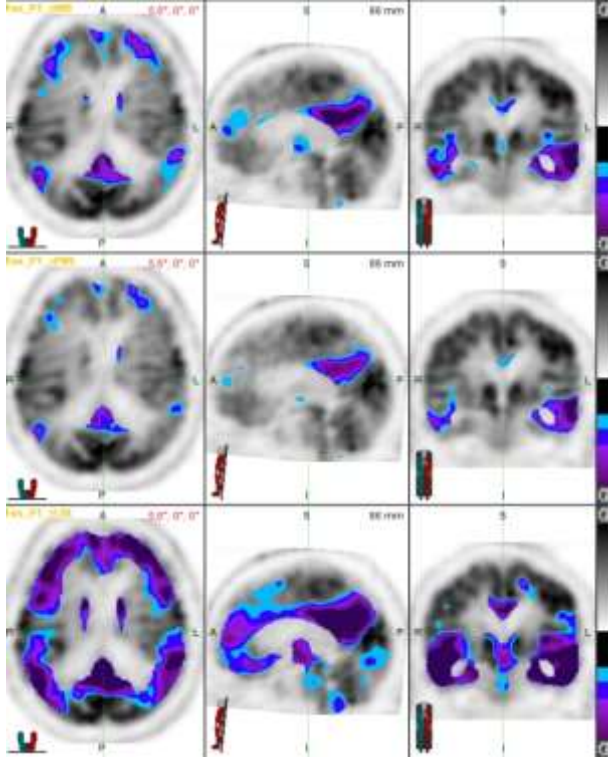
Şekil 25:Olgu4' e ait fTMU sonrası PET görüntüsü

Tablo 6: Olgu 4' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi

Olgu 4	tTMU Öncesi Hipometabolik Alanlar	tTMU Sonrası Düzelen Alanlar	tTMU Sonrası Ortaya Çıkan Hipometabolik Alanlar
	Supplementary Motor Area Cerebellar Vermis Medulla Midbrain Brain Stem Inferior Frontal Gyrus Pars Opercularis Precentral Gyrus Pars Triangularis	Precentral Gyrus Rolandic Opercularis Pars Triangularis Inferior Frontal Gyrus	Pons Basis Pontis Pontine Tegmentum Cerebellar Vermis 8/10 Cerebellum Middle Cerebellar Peduncle Inferior Cerebellar Peduncle Cerebellar Hemisphere 8/10 Superior Cerebellar Peduncle Hippocampus 8/10 Temporal Operculum



Şekil 26:Olgu5' e ait tTMU öncesi PET görüntüsü



Şekil 27:Olgu5' e ait tTMU sonrası PET görüntüsü

Tablo 7: Olgu 5' e ait TMU öncesi ve sonrası beyin PET değerlendirilmesi

Olgu 5	tTMU Öncesi Hipometabolik Alanlar	tTMU Sonrası Düzelen Alanlar	tTMU Sonrası Ortaya Çıkan Hipometabolik Alanlar
	Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus Precentral Gyrus Lateral Temporal Lobe Posterior Cingulate Gyrus 8/10 Middle Temporal Gyrus Superior Temporal Gyrus Temporal Lobe Angular Gyrus Posterior Cingulate Gyrus Precuneus 8/10 Hippocampus 8/10 Hippocampus Temporal Operculum Inferior Frontal Gyrus, Pars Opercularis Heschl Gyrus Cingulate Gyrus Precuneus Inferior Temporal Gyrus Medial Temporal Lobe 8/10	Frontal Lobe Precentral Gyrus Inferior Frontal Gyrus Pars Triangularis Pars Opercularis Caudate 8/10 Superior Parietal Lobule Olfactory Cortex Medial Temporal Lobe	Fusiform Gyrus Caudate Inferior Cerebellar Peduncle

Olgu 5 (devamı)	Superior Frontal Gyrus Medial Temporal Lobe Subcallosal Area Amygdala Anterior Cingulate Gyrus Amygdala 8/10 Parietal Lobe Superior Parietal Lobe Olfactory Cortex Pars Triangularis Parahippocampal Gyrus Lateral Orbital Gyrus Caudate 8/10 Pars Orbitalis		
--------------------	--	--	--

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım (tTMU) tedavisinin Frontotemporal lobar demansın izole semptomları üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmaya 5 hasta dahil edilmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez davranışsal ve nöropsikolojik testler uygulaması ayrıca spontan EEG ve PET çekimleri yapılarak, tedaviye verilen yanıtın değişen klinik tablo ile ilişkisi irdelenmiştir.

Uygulanan davranışsal ve nöropsikometrik testlerin sonuçların klinik örüntüye yönelik incelemesinde; davranışsal ve nöropsikometrik hasta performansları literatürle uyumlu olarak, yürütücü işlevler disfonksiyonu, davranışsal bulgular, vizyospasyal becerilerde düşüş, ayrıca KBD’de klinik değerlendirme ölçeklerinde, miks hareket bozukluğu, asimetrik rijidite, apraksi, distoni, yabancı uzuv, miyoklonus PPA’da kelime bulma güçlüğü, dizarti, konuşma akıcılığın bozulması şeklinde kaydedilmiştir, Kipps at al (47).

Davranışsal ve nöropsikometrik testlerin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına karşın, özellikle yürütücü işlevleri ölçen testlerde tTMU sonrasında farklar izlenmiştir. Sol DLPFC tTMU uygulamaları literatürle uyumlu olarak, yürütücü işlevler performansında artışa ve davranışsal bulgulardaki bir kısım düzelmelere neden olduğu saptanmıştır, Prikryl at al (48). Genel olarak tüm hastalarda dikkat, sözel akıcılık, soyutta düşünme, planlama, becerileri performansı artışı izlenmiştir. Hastaların yürütücü işlevlerdeki performans artışının yanında bazı kognitif becerilerinin olumlu yönde etkilendiği görülmüştür. Özellikle yürütücü işlevlerdeki performans artışı bellek, dil vizyospasyal becerilerde bir kısım düzelmelere neden olmuştur, Guse at al (49). Bazı hastalarda dil işlevlerinde ipucu ile isimlendirme becerilerinde artışlar izlenmiştir, Naeser at al (50). PPA’ yapılan TMU çalışmaları DLPFC uygulamalarının isimlendirme becerisi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir, Trebbastoni at al (51). Özellikle tez çalışmasındaki ipuçlu isimlendirme becerilerindeki artış çalışma ile uyumludur. TMU’nun dilin akıcılık becerileri üzerine etkileri incelendiğinde literatür ile benzer şekilde akıcılığı arttırdığı görülmüştür. KBD için literatürde kapsamlı nöromodülasyon çalışması olmadığından, incelenen transkranyal doğru akım uyarım çalışmasında, parietal alana

yapılan uyarımların isimlendirme becerisini kolaylaştırdığı özellikle, sol parietal alana uygulanan uyarımın adlandırma becerisi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir, Manenti at al (52). Bu çalışmada TMU sol hemisfer uygulamasının dil becerilerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle akıcı konuşma ve isimlendirme becerilerinde bir kısım düzelmelere neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar tez çalışması ile uyum göstermektedir.

Nöropsikiyatrik tabloda tTMU sonrasında iyileşme yönünde farklar izlenmiştir, Ren at al (53). Frontal davranış envanteri negatif skoru, frontal davranış envanteri inhibisyon skoru, depresyon skoru, nöropsikiyatrik toplam skor ve sıkıntı skoru genel ortalamaları TMU sonrası farklar izlenmiştir. Anlamlı istatistiksel sonuca ulaşabilmek için daha büyük sayılı gruplara ihtiyaç duyulmaktadır.

TMU premotor alan uygulamasının parkinsoniyen bulgulara düzeltilmeler sağladığı bilinmektedir, Khedr at al (54). Çalışma ile uyumlu Pre-motor alan tTMU uygulamaları hastaların bir kısmında motor becerilerinde iyileşmelere neden olmuştur. Hastaların parkinsoniyen taraf bulgularında azalmalar kaydedilmiştir. El apraksisi olan hastalardaki düzeltilmeler hastaların mesleki, toplumsal alanlarındaki işlevselliklerinde iyileşmelere neden olmuştur. Genel subjektif ve klinik değerlendirmeye göre, özellikle hastaların yürütücü işlevler performansında artışlar izlenmiş ve bu artışların diğer kognitif becerilere de olumlu katkılar yaparak hastaların özbakım becerilerinin arttığı ve uyum yeteneklerinin geliştiği saptanmıştır.

Tedavi etkinliğini belirleyen faktörlerden uygulama bölgesi ve coil tedavi etkinliğinde farklara neden olmuştur. Daha geniş alanı uyarma kabiliyetine sahip round coil uygulaması yapılan hastalar, daha lokalize alanları uyarabilen double coilden hasta, hasta yakınlarının sübjektif değerlendirmesi ve klinik değerlendirmeye göre görece daha az etkili olmuştur.

FTD hastalarında teta aktivitesinin sağlıklı yaşlılara göre daha yüksek olduğu önceki çalışmalardan bilinmektedir, Nishida at al (55). FTD’de teta aktivitesinin görece tüm kafayı kapsayacak şekilde frontal, temporal, oksipital, parietal ve santral alanlarda artmış aktivitesinin olduğu bildirilmiştir, Caso at al (56). Çalışmamızda benzer şekilde beş merkezi kapsayacak yayılımla artmış teta aktivitesi izlenmiştir.

Spontan EEG güç spektrumu hesaplaması sonucuna göre; beş kişiye ait verilerin genel ortalaması (Grand Average) özellikle teta frekans bandında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında fark olduğu görülmüştür.

Bu sonuca göre tTMU öcesi grubun teta güç yoğunluğu frekansı tTMU sonrası grubundan olarak daha yüksektir. Tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlılık Tedavi öncesi-sonrası lokasyon tanımlaması için anlamlı olarak bulunmuştur. Farklılığın frontal, santral ve parietal elektrotlar için anlamlı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar bize demans hastalarında tedavi öncesi yüksek olan teta aktivitesinin frontal, santral ve parietal elektrotlarda tedavi sonrası anlamlı olarak düştüğünü göstermektedir. Bu çalışma, tTMU uygulamasının artmış teta aktivitesini frontal, santral ve parietal bölgelerde düşürebilme etkisini olduğunu göstermiştir. Tüm elektrotlarda gözlenen bu düşüş frontal, santral ve parietal bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşmüştür.

Yapılan çalışmada, 3 ay ilaçlı tedavi gören alzheimer hastalarının, eeg ve kognitif yönden değerlendirilmesinde sonucunda, hastaların parietal ve frontal alanlarda teta aktivitesinde düşüşler ve kognitif performansta artışlar saptanmıştır, Gianotti at al (57). Tez çalışmasındaki eeg bulgularının teta aktivitesindeki frontal ve parietal alanlardaki düşüş ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber izlenen nöropsikometrideki yürütücü işlevlerdeki düzelmenin çalışma ile benzerlik gösterdiği ayrıca frontal ve parietal alanlarının yürütücü işlevlerin performansında doğrudan etkili olabileceği düşünülmüştür.

PET tekniği günümüzde demansiyel tablolarda tanıya yönelik çıkarım yapmaya olanak sağlayan ve gün geçtikçe duyarlılığını arttıran bir yöntemdir. Nöropsikolojik ve davranışsal ölçekler gibi ölçme araçlarıyla PET kayıtlarının birlikte uygulanması tanıya yönelik güçlü tahminler yapmaya imkan vermektedir, Matias-Guiu at al (58).

PET analizleri ile hastaların beyin PET verileri single brain atlas ve MIM probabilistic atlas ile lokasyon bazda hipometabolizma alanları belirlemiş ve vaka değerlendirilmesi yapılmıştır.

PPA'da yapılan PET çalışması sonucunda, semantik tipinde; sol anterior temporal lob, özellikle superior, middle ve temporal gyrus ayrıca sağ hemisfer daha az olmak üzere, logopenik tipinde; parietotemporal özellikle middle, inferior ve superior

temporal gyrus, supramarginal ve angular gyrus ve agramatik tipte; sol frontal lob, özellikle middle, inferior, superior ve pre-santral gyrus hipometabolizma alanları saptanmıştır, Matias-Guiu at al (58).

PPA'lı olgu-5 ile literatür hipometabolizma alanları karşılaştırıldığında sonuçlar oldukça kısmen benzerlik göstermektedir. Ayrıca hipometabolizma alanlarına başka birçok beyin bölgesi dahil olmuştur. Vakanın hipometabolizma alanları ve diğer analizler incelendiğinde PPA'nın bir alt tipi olan agramatik tip özelliklerini göstermektedir. TMU sonrası özellikle frontal alanda hipometabolizma aktivitesi normalleşme eğiliminde olduğu görülmüştür.

KBD'li hastalar ile yapılan PET çalışmasında, primer motor korteks, lateral premotor korteks, prefrontal ve parietal korteks, singulat gyrus ve talamus'un özellikle, mediodorsal, ventromedial ve lateral posterior çekirdekleri alanları hipometabolizma olarak tespit edilmiştir, Niethammer at al (59).

Vakaların hipometabolizma alanları incelendiğinde; büyük ölçüde araştırmalar ile uyumlu alanlar hipometabolizma iken, farklı birçok alanın hipometabolizma listesine dahil olduğu ve bazı olgularda ise henüz literatürdeki hipometabolizma alanlarının ortaya çıkmadığı durumlar saptanmıştır.

TMU sonrası değerlendirmede; hipometabolizma aktivitesi tüm vakalar için aynı bölgelede normalleşme eğiliminde olmadığı vaka özelinde değişimin olduğu saptanmıştır. Özellikle frontal ve parietal alanlarda normalleşme eğilimi izlenmiştir.

KBD için literatürde kapsamlı nöromodülasyon çalışması olmadığından, incelenen transkranyal doğru akım uyarım çalışmasında, parietal alana yapılan uyarımların isimlendirme becerisini kolaylaştırdığı özellikle, sol parietal alana uygulanan uyarımın adlandırma becerisi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir, Manenti at al (52). Bu çalışmada TMU sol hemisfer uygulamasının dil becerilerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle akıcı konuşma ve isimlendirme becerilerinde bir kısım düzelmelere neden olduğu gösterilmiştir.

Genel olarak PET sonuçlarında, tTMU uygulama bölgeleri ve bu bölgelerin normal sınırlara ulaşması veya normal Z skoruna yaklaşması gözlemlenmiştir. Buna karşılık tTMU öncesi hipometabolizma olmayan bir kısım alanlarda tTMU sonrası yapılan PET incelemesinde hipometabolizma izlenmiştir. Bu sonuçlar, tTMU tedavisinin

hipometabolizma alanlarını, uygulama bölgesine yakınlık ile ilişkili olarak azalttığını ve bir kısım hipometabolizma alanlarını tamamen normal sınırlara ulaştırdığını göstermektedir. FTD dejeneratif bir süreç olduğundan tTMU sonrası tabloya dahil olan hipometabolizma alanlarının, bu süreçten mi yoksa tTMU etkinliğinin bir sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır. Yapılan FMRI çalışmalarında eksitator tTMU uygulamasının karşı hemisferde çeşitli alanlarda inhibisyona neden olduğu bilinmektedir, Liston at al (60). Buna karşın dejenerasyonun hızlıca ve lokasyonunun öngörülemez biçimde ilerlediği durumlarda izlenmektedir, Caroppo at al (61).

SONUÇ

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde; TMU sonrası davranışsal ve yürütücü işlevleri ölçen testlerdeki performans artışı, frontal, santral ve temporal alanlardaki teta aktivitesinin düşüşü ayrıca frontal, parietal hipometabolizma alanlarının normalleşme eğiliminin izlenmesi ve bu alanların çalışma belleğine ve yürütücü işlevlerin anatomik sınırlarına denk gelmesi TMU'nun etki mekanizmasının göstergelerindendir, Labar at al (62).

FTD demansın sık görünmüyor olması, hasta grubunun sayıca azlığına neden olmuştur. Kontrol grubunun olmaması ve sonuçların yeterince değerlendirilememesi ve istatistiksel açıdan anlamlılık sorunlarına yol açmıştır. Bu araştırma alternatif tedavi seçeneklerinden olma potansiyeli olan TMU tekniği FTD ve alt tiplerindeki etkinliği, patolojilerin doğasının anlaşılması, fizyopatolojik süreçler hakkında daha fazla bilgi ortaya konulması açısından oldukça önemlidir. Hastaların sayıca fazla ve kontrol gruplarının olduğu kanıta dayalı çalışmaların sayısı artırılarak hastalığın patolojisi ve mekanizmaları daha iyi anlaşılacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Wilfong L, MS, BC A, Edwards NE, BC A, Yehle KS, Faha, Ross K at al. Frontotemporal Dementia: Identification and Management. The Journal for Nurse Practitioners – JNP.1555-4155/15, 2015.
2. Pasquier F. New behavioural variant FTD criteria and clinical practice. Revueneurologique Neurol-1146; sayfa:7, 2013.
3. Riedl L, Mackenzie LR, Förstl F, Kurz A, Schmid JD. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives Neuropsychiatric Disease and Treatment. 10297–310, 2014.
4. Neary D, Snowden JS, Gustafson L. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 51:1546–54, 1998.
5. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal Lobar Degeneration. 24(5): 375–398, 2010.
6. Karakaş S, İrkeç C, İşeri E, Karakaş HM, Yüksel N, Arıkan O ve ark. Kognitif Nörobilimler. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı. Sayfa:613-616, 1017-1043, 2008.
7. Işık AT, Tanrıdağ O. Geriatri Pratiğinde Demans Sendromu. Ankara: Somkitap. Sayfa:158-163, 2009.
8. Möller C, Hafkemeijer A, Pijnenburg YAL, Rombouts SARB, Ground J, Dopeer E at all. NeuroImage: Clinical. 9-418–429, 2015.
9. Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, Strand EA, Machulda MM, Schwarz CG. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech cortex. 220-236, 2015.
10. Pasquier F. New behavioural variant FTD criteria and clinical practice. Revueneurologique Neurol. 1146; sayfa: 7, 2013.
11. Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review Translational Neurodegeneration. 2:8, 2013.
12. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. Lancet Neurol. 10: 162–72, 2011.

13. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85:923–927, 2014.
14. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 80:496–503, 2013.
15. Mally J. Non-invasive brain stimulation(rTMS and tDCS) in patients with aphasia: Mode of action at the cellular level. *Brain Research Bulletin*. 9830-35, 2013.
16. Barker At, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1:1106-110, 1985.
17. Pascual-Leone A., Davey N.J., Rothwell J., Wasserman E.M. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*, Oxford University Press Inc.,New York. (2002).
18. Kamble N, Netravathi M, Pal PK. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in movement disorders: A review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 695-707, 2014.
19. Gaby S.P, Yiftac Roth, Abraham Zangen. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Progress in Neurobiology*. 93-59- 98, 2010.
20. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Lazzaro VD. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*. 3. 95-118, 2010.
21. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation, diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology*. 68, 2007.
22. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas- Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiologie Clinique*. 40, 37-43, 2010.
23. Manenti R, Bianchi M, Cosseddu M, , Brambilla M,,Rizzetti C, Padovani A, Borroni B, Cotelli M. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Volume: 7, Article 49, 2015.
24. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 112-720, 2010.

25. Tanrıdağı O. Afazi. Ankara, GATA Basımevi, 1991.
26. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 52:63-66, 1989.
27. Labarge E. Notes and Discussion Performance of Normal Elderly on the Boston Naming Test *Brain and Language*. 27, 380-384, 1986.
28. Dinçer ED, Karakaş S, Modelling the relationship between the neuropsychological test of attention. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 18(1): 31-40, 2008.
29. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, ve ark., The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39(9): 1159-65, 1989.
30. Hornberger M, Piguet O, Kipps C, Hodges JR, Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 71(19): 1481-8, 2008.
31. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY ve ark Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlilik ve Geçerlik Klinik Psikiyatri. 2:75-88, 1999.
32. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for Demantia of the Alzheim'e's Type: A Comprison of Three Scoring Methods in a Memory Disorders Clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. Vol.12: 619-628, 1997.
33. Oktem O, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 29: 196-206, 1992.
34. Karakas S, Kafadar H, Eski R, Test-retest reliability of Wechsler Memory Scale-Revised. *Turkish Journal of Psychology*. 38(11): 46-55, 1996.
35. Keskinlik C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin "Türkiye Toplumunda Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu". *Turk J Neurol*. 14(3): 179-190, 2008.
36. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings CL, Gurvit H, Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI), in 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Istanbul, Turkey. p. 58, 2005.

37. Ertan T, Eker E, Şar V, Geriatrik Depresyon Ölçeğinin Türk Yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 33(2): 62-71, 1997.
38. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 13(4):273-281, 2002.
39. Morris, John C . The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules . *Neurology*. 2412-2414, 1993.
40. Castaño-Candamil S, Yoshimura M, Höhne J, David Martínez-Vargas J at al. Solving the EEG inverse problem based on space–time–frequency structured sparsity constraints. *NeuroImage*. 118-598–612, 2015.
41. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara: Adana Nobel Tıp. Sayfa:479-520, 2005.
42. Iriarte A, Marabini R, Matej S, Sorzano COS, Lewitt RM. System Models for PET Statistical Iterative Reconstruction: a review. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2015.
43. Gershon AA, Dannon P, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation In the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry*. 160:835-845, 2003.
44. Casula EP, Tarantino V, Basso D, Arcara G, Marino G, Toffolo GM at al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials. *NeuroImage YNIMG-11321*; sayfa: 8; 4C: 4, 5, 6, 2014.
45. Cotelli M, Manenti R, Alberi A, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, Miozzo A, Padovani A, Miniussi C, Borroni B. Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia. *European Journal of Neurology*. 19: 1404–1412, 2012.
46. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 120(12): 2008–2039, 2009.
47. Kipps CM, Knibb JA, Patterson K, Hodges JR. Neuropsychology of frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology*. Chapter 28, 2008.
48. Prikryl R, Milk M, KucEROVA PH, Ustohal L, Kasperek T, Marecek R, Vrzalova M, Ceskova E, Vanicek J. Does repetitive transcranial magnetic stimulation have

- a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia? *Neuro Endocrinol Lett.* 33(1):90-7, 2012.
49. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* 117:105–122, 2010.
 50. Naeser MA, Martin PI, Theoret H, Kobayashi M, Fregni F, Nicholas M at al. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain & Language.* 119-206–213, 2011.
 51. Trebbastoni A, Raccach R, Lena C, Zangen A, Inghilleri M. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia in a patient with primary progressive aphasia logopenic variant. *Brain Stimulation.* Sayfa: 545–55, 2013.
 52. Manenti R, Bianchi M, Cosseddu M, Brambilla M, Rizzetti C, Padovani A at al. Anodal transcranial direct current stimulation of parietal cortex enhances action naming in Corticobasal Syndrome. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015.
 53. Ren J, Li H, Martin PI, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 51-181–189, 2014.
 54. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology.* 10: 567–572, 2003.
 55. Nishida K, Yoshimura M, Isotani T, Yoshida T, Kitaura Y, Saito A, Mii H, Kato M at al. Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clinical Neurophysiology.* 122-1718–1725, 2011.
 56. Caso F, Cursi M, Magnani G, Fanelli G, Falautano M, Comi G, Leocani L, Minicucci F. Quantitative EEG and LORETA: valuable tools in discerning FTD from AD? *Neurobiology of Aging.* 33-2343–2356, 2012.
 57. Gianotti LR, König G, Faber PL, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Kochi K, Schreier-Gasser U. Rivastigmine effects on EEG spectra and three-dimensional

- LORETA functional imaging in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 198(3):323-32, 2008.
58. Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Moreno-Ramos T, García-Ramos R, Porta-Etessam J, Carreras JL, Matias-Guiu J. Clinical course of primary progressive aphasia: clinical and FDG-PET patterns. *J Neurol*, 2014.
 59. Niethammer M, Tang CC, Feigin A, Allen PJ, Heinen L, Hellwig S, Amtage F at al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain*. 137; 3036–3046, 2014.
 60. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Voss HU, Casey BJ at al. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *BIOL PSYCHIATR*, 2014.
 61. Caroppo P, Camuza A, Septenvill AD, Couratie P, Lacomblez L, Auriacombe S, Flabeau O at al. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. 1-6, 2015.
 62. Labar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. Neuroanatomic Overlap of Working Memory and Spatial Attention Networks: A Functional MRI Comparison within Subjects. *NeuroImage*. 10, 695–704, 1999.

9. Etik Kurul Onayı

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 108400987-179
Konu: Etik Kurulu Kararı

30/03/2015

Sayın Güven TOPRAK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Transkranyal Manyetik Uyarımın Frontotemporal Lobar Demansın İzole Semptomları Üzerine Etkilerinin Araştırılması" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.


Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:

-Karar Formu (2 sayfa)

Tel: (0216)681 51 37
Faks: (0212)531 75 55
E-mail: ilknurfil@medipol.edu.tr

Adres: Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, 34810
Kavacık/BEYKOZ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transkranyal Manyetik Uyarımın Frontotemporal Lobar Demansın izole Semptomları Üzerine Etkilerinin Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Güven TOPRAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sinirbilim			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	03.03.2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.03.2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 165	Tarih: 30.03.2015		
	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 Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Tangül MÜDOK	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Emir YÜZBAŞIOĞLU	Protetik Diş Tedavisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Yrd. Doç. Dr. İknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak-Burun Boğaz	Özel Nisa Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		

* :Toplantıda Bulunma

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	GÜVEN	Soyadı	TOPRAK
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	21.10.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	14716328990
E-posta	guventprk@gmail.com	Tel	05075297373

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2016
Lisans	İstanbul Arel Üniversitesi Psikoloji Bölümü	2013
Lise	Halkalı Toplu Konut Lisesi	2004

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre
1	Nöropsikolog	Medipol Üniversite Hastanesi	2015 – Devam Ediyor

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint)	İyi
Matlab	orta
IBM SPSS Statistics	İyi
BrainVision Analyzer	orta
Loreta	orta
Brain Explorer	İyi

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer