



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖZLENEN APATİ VE
HALÜSİNASYONUN DİNLENİM DURUMU AĞ ÖZELLİKLERİ
VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

ZEYNEP YILDIZ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ZÜBEYİR BAYRAKTAROĞLU

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : Zeynep YILDIZ
Tez Başlığı : Parkinson Hastalığında Gözlenen Apati ve Halüsinasyonun
Dinlenim Durumu Ağ Özellikleri ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 11.01.2022

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

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Zübeyir BAYRAKTAROĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Süleyman YILDIRIM	İstanbul Medipol Üniversitesi
Dr.Öğr.Üyesi Hasan Onur KELEŞ	Ankara Üniversitesi
Prof.Dr. Hanefi ÖZBEK	İzmir Bakırçay Üniversitesi

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

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

Zeynep Yıldız

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na ve bana her alanda yol gösterici olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu ve Dr. Öğretim Üyesi Hasan Galip Bahçekapılı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Verilerimin analizi sırasında değerli görüş ve bilgilerinden yararlandığım arkadaşlarım Dr. Öğretim Üyesi Halil Aziz Velioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Farzin Hajebrahimi ve Dr. Taha Hanoğlu başta olmak üzere ekip arkadaşlarımın tamamına destekleri için teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında büyük bir özveri ve sabırla benden desteğini esirgemeyen çok sevgili arkadaşım Dr. Ali Behram Salar'a,

Bana ilham ve neşe veren sevgili Defne Toktemir'e,

Desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren, anneannem Hatice Kara, babam Engin Temel, annem Nigar Temel, ağabeyim Onur Temel, ablam Nihan Temel ve kardeşlerim Gözde Kara, Can Yıldız ve Hilal Yıldız'a ve eşim Kadir Yıldız'a anlayışları ve sonsuz sevgileri için çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını yakın zaman önce kaybettiğim sevgili dedem Ali Kara ve sevgili babannem Fatma Temel'e ithaf ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR VE İTHAF	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Parkinson Hastalığı	5
4.1.1. Tanımı ve tarihçe.....	5
4.1.2. Epidemiyoloji.....	7
4.1.3. Klinik özellikler	8
4.1.3.1. Motor bulgular	8
4.1.3.2. Motor olmayan bulgular.....	9
4.1.4. Parkinson hastalığında tanısal yaklaşım	13
4.2. Parkinson Hastalığında Apati.....	14
4.3. Parkinson Hastalığında Halüsinasyon.....	17
4.4. Parkinson Hastalığı ve Şizofreni.....	19
4.4.1. Şizofreni	21
4.4.1.1 Epidemiyoloji.....	24
4.4.1.2 Şizofreni hastalığında pozitif-negatif semptom ayrımı.....	24
4.5. Dinlenme Durumu Ağları	26
5. MATERYAL VE METOT	29

5.1. Amaç	29
5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer	29
5.3. Çalışmanın Katılımcıları	29
5.3.1. Dahil edilme kriterleri	29
5.3.2. Dışlanma kriterleri	29
5.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	30
5.5. Veri Toplama Araçları	30
5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi.....	30
5.5.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi.....	30
5.5.2.1. Kişisel güncel bilgiler ve oryantasyon	31
5.5.2.2. Sayı menzili testi	32
5.5.2.3. Stroop renk ve kelime testi.....	32
5.5.2.4. Sözel akıcılık testleri	33
5.5.2.5. Soyutlama becerileri testleri.....	33
5.5.2.6. Saat çizme testi.....	34
5.5.2.7. Görsel bellek alt testi.....	34
5.5.2.8. Mantıksal bellek alt testi	34
5.5.2.9. Öktem-sözel bellek süreçleri testi	35
5.5.2.10. Boston adlandırma testi.....	35
5.5.2.11. Benton yüz tanıma testi	36
5.5.2.12. Yesavage geriatrik depresyon ölçeği	36
5.5.2.13 Apati değerlendirme ölçeği (AES).....	36
5.5.2.14. Nöropsikiyatrik envanter.....	37
5.5.2.15. Mini mental durum testi (MMSE)	37
5.5.2.16. Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR).....	37
5.5.3. Parkinson hastalığı değerlendirme testleri	38

5.5.3.1. Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği	38
5.5.3.2. Hoehn Yahr Parkinson evreleme ölçeği.....	38
5.5.3.3. Miami Üniversitesi Parkinson hastalığı halüsinasyon ölçeği.....	39
5.5.3.4. REM uyku davranış bozukluğu tarama anketi (RBDSQ)	39
5.5.4. fMRG protokolü.....	40
5.5.5. fMRG veri analizi	40
5.7. Prosedür	43
5.8. İstatistiksel Analiz.....	43
6. BULGULAR	45
6.1. Demografik ve Klinik Veri Bulguları	45
6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları	47
6.2.1. Korelasyon analizi bulguları	50
6.2.1. Diskriminant analizi bulguları.....	51
6.3. fMRG Bulguları	53
7. TARTIŞMA	69
7.1 Nöropsikometri Bulguları	69
7.2 fMRG Bulguları	73
7.3 Çalışmanın Sınırlılıkları.....	80
8. SONUÇ	82
9. KAYNAKLAR	83
10. EKLER	110
11. ETİK KURUL ONAYI	149
12. ÖZGEÇMİŞ	150

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- ACG:** Anterior singulat girus
AES: Apati Değerlendirme Ölçeği
AH: Alzheimer hastalığı
ALFF: Spontan düşük frekans dalgalanmaları
APA: Amerikan Psikoloji Birliği
a-PH: Apatisi olan Parkinson hastaları grubu
BFRT: Benton Yüz Tanıma Testi
BNT: Boston Adlandırma Testi
BOLD: Kan oksijen düzeyine bağımlı sinyal
C: Bileşen
CAL: Kalkarin fissur ve ilgili korteksler
CBTC: Kortikobazal gangliyon-talamortikal
CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
CDT: Saat çizme testi
CEN: Merkezi Yürütücü İşlev Ağı
DAN: Dorsal Dikkat Ağı
DMN: Varsayılan Mod Ağı/Olağan Durum aAğı
DSM-V: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-V
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EPI: Eko Planar Görüntüleme
IFG: İnférieur Frontal girus
fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FWE: Famil wise error rate
GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği
ha-PH: Hem apatisi hem halüsinasyonları olan Parkinson hastaları grubu
h-PH: Halüsinasyonları olan Parkinson hastaları grubu
ICA: Bağımsız bileşen analizi
ICD-10: Uluslararası hastalık sınıflaması
LC: Levy cisimciği
LOC: Lateral
MMSE: Mini Mental Durum Testi

NIMH: Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
NPI: Nöropsikiyatrik Envanter
PCG: Posterior singulat girus
PCUN: Preküneus
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PH: Parkinson Hastalığı
POSTCG: Postsantral girus
p-PH: Ne apatisi ne halüsinasyonu olan Parkinson hastaları grubu
PreCG: Presantral girus
PTe: Planum Temporale
RBD: REM uyku bozukluğu
RDoc: Araştırma Alanı Kriterleri
REM: Hızlı göz hareketi
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SCWT: Stroop Renk ve Kelime Testi
SMA: Suplemer motor alan
SPL: Superior parietal lobül
TPO: Temporal Pol
TÜBİTAK: Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu
UKPDBB: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
UM-PDHQ: Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği
UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
VN: Görsel ağ
WBÖ: Weschler Bellek Ölçeği

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.2.1. Apati ve depresyon bulgularının dışlayıcı ve örtüşen bulguları (77)	15
Şekil 5.7.1. Araştırma prosedürü	43
Şekil 6.3.1. ICA bileşenleri.....	54
Şekil 6.3.2. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p<0,05$)	55
Şekil 6.3.3. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; preCG, ACG, SMA	55
Şekil 6.3.4. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC ve PHG	56
Şekil 6.3.5. h-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC	57
Şekil 6.3.6. h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p<0,05$)	58
Şekil 6.3.7. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC, intraCAL ve LING	58
Şekil 6.3.8. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; preCG ve postCG	59
Şekil 6.3.9. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG. SPL	60
Şekil 6.3.10. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p<0,05$)	61
Şekil 6.3.11. ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; intraCAL, LING ve supraCAL	61
Şekil 6.3.12. ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; preCG ve postCG	62
Şekil 6.3.13. ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PCUN, PCG PreCG.....	63
Şekil 6.3.14. ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; IFG, preCG ve postCG.....	63
Şekil 6.3.15. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p<0,05$)	64

Şekil 6.3.16. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; intraCAL ve LING.	65
Şekil 6.3.17. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG ve SPL.	65
Şekil 6.3.18. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG, PTe ve TPO.	66
Şekil 6.3.19. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG ve PostCG.	66
Şekil 6.3.20. p-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; preküneus	67



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1.1.1. James Parkinson'un PH'de motor olmayan bulgular ilişkin yaptığı ilk tanımlamalar.....	6
Tablo 4.1.3.1. PH'de motor ve non-motot bulgular	8
Tablo 4.1.4.1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası dışlama ve destekleme kriterleri.	14
Tablo 4.4.1.1. DSM-V tanı kriterleri.....	22
Tablo 4.4.1.2. ICD-10 Şizofreni Tanı Kriterleri.....	23
Tablo.6.1.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	45
Tablo 6.1.2. UMPDHQ Post-hoc karşılaştırmaları	46
Tablo 6.1.3. AES Post-hoc Karşılaştırmaları	46
Tablo 6.1.4. GDÖ Post-hoc Karşılaştırmaları	47
Tablo 6.1.5. RBDSQ Post-hoc Karşılaştırmaları.....	47
Tablo 6.2.1. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları. Ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir.	47
Tablo 6.2.2. Stroop Toplam Süre Post-hoc Karşılaştırmaları	48
Tablo 6.2.3. Stroop Hata Sayısı Karşılaştırmaları.....	49
Tablo 6.2.4. Fonemik Akıcılık Post Hoc Karşılaştırmaları	49
Tablo 6.2.5. Meyve-İsim Akıcılığı Post Hoc Karşılaştırmaları.....	50
Tablo 6.2.6. SBST Öğrenme Puanı Post-hoc Karşılaştırmaları	50
Tablo 6.2.7. Halüsinasyon, apati ve RBD bulgularının korelasyon analizi	50
Tablo 6.2.8. Apati, depresyon ve RBD bulgularının korelasyon analizi.....	51
Tablo 6.2.1.1. Öz değer istatistik tablosu	51
Tablo 6.2.1.2. Wilk's Lambda istatistik tablosu.....	52
Tablo 6.2.1.3. Wilks' Lambda Grup Ortalamalarının Eşitliği Testi	52
Tablo 6.2.1.4. Diskriminant Fonksiyonlarının Standartlaştırılmış Katsayıları	52
Tablo 6.2.1.5. Diskriminat Fonksiyonlarının Yapı Matrisleri.....	53

Tablo 6.2.1.6. Diskriminant Analizi Sınıflama Sonuçları	53
Tablo 6.3.1. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla 1C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	56
Tablo 6.3.2. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	56
Tablo 6.3.3. h-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla 3C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	57
Tablo 6.3.4. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	59
Tablo 6.3.5. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 10C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	59
Tablo 6.3.6. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 11C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	60
Tablo 6.3.7. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	62
Tablo 6.3.8. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	62
Tablo 6.3.9. ha-PH grubun h-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	64
Tablo 6.3.10. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	65
Tablo 6.3.11. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 10C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	66
Tablo 6.3.12. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	67
Tablo 6.3.13. p-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla 3C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları	67
Tablo 6.3.14. fMRI bulgularının özeti (Ok işareti kontrasta göre artmış aktiviteyi gösterir).	68

1. ÖZET

PARKINSON HASTALIĞI'NDA GÖZLENEN APATİ VE HALÜSİNASYONUN DİNLENİM DURUMU AĞ ÖZELLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ

Apati ve halüsinasyon Parkinson hastalığında sık bildirilen motor olmayan bulgulardır. Literatürde Parkinson hastalığında görülen apati ve halüsinasyonların fizyopatolojisini ortaya koymak için dinlenme durumu fonksiyonel beyin aktivitesini ve nöropsikolojik profillerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Dinlenme durumu ağları dışsal girdi olmadığında yüksek seviyeli işlevsel bağlantısallık gösteren beyin bölgelerini ifade etmektedir. Çeşitli fonksiyonlarla ilişkilendirilen farklı dinlenme durumu ağları tanımlanmıştır. Parkinson hastalığında izlenen apati ve halüsinasyon semptomlarının, hem klinik görünümünün hem de dinlenme durumu fonksiyonel beyin aktivitelerinin ayrıştığı hipotezlerini test etmek amacıyla katılımcıların dinlenme durumu fonksiyonel beyin aktiviteleri ve nöropsikolojik özellikleri incelenmiştir. Çalışmaya; 17 apatisi olan (a-PH), 14 halüsinasyonu olan (h-PH), 7 apatisi ve halüsinasyonu olan (ha-PH) ve 14 apatisi ve halüsinasyonu olmayan (p-PH) Parkinson hastası eşleme yapılarak dahil edilmiştir. Katılımcıların bilişsel işlevleri nöropsikometrik batarya ile, fonksiyonel beyin aktivitesi özellikleri ise dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile araştırılmıştır. Nöropsikometrik verilerin analizi sonucunda apati ve halüsinasyon skorlarının negatif yönde ve orta düzeyde ilişkili olduğu ve yürütücü işlevleri ölçen alt testlerde gruplar arasında anlamlı fark olduğu izlenmiştir ($p < 0.05$). Dinlenme durumu fonksiyonel beyin verilerinin analizlerinin sonucunda ise dinlenme durumu bileşenlerinin a-PH, h-PH, ha-PH ve p-PH grupları arasında farklılaştığı ve h-PH grubunun, a-PH grubuna kıyasla PHG, SMA, preCG, ACG ve LOC alanlarında istatistiksel açıdan anlamlı artmış aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.05$).

Anahtar Sözcükler: Apati, Bilişsel İşlevler, Dinlenme Durumu Ağları, Halüsinasyon, Parkinson Hastalığı.

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN APATHY, HALLUCINATION IN PARKINSON'S DISEASE AND THEIR RESTING STATE NETWORK FEATURES AND COGNITIVE FUNCTIONS

Apathy and hallucination are common non-motor symptoms of Parkinson's disease. There is a limited number of studies in the literature which aim to examine resting functional brain activity and neuropsychological profiles in order to reveal the pathophysiology of apathy and hallucination in Parkinson's disease. Resting-state networks have been defined as brain regions that show high levels of functional connectivity in the absence of external input. Different resting state networks associated with various functions have been identified. In this study, it has been hypothesized that both clinical manifestations and resting-state functional brain activities of apathy and hallucination in Parkinson's disease are differentiated. Resting-state functional brain activities and neuropsychological features of participants have been examined in order to validate the hypothesis. 17 Parkinson's disease patients with apathy (a-PH), 14 with hallucination (h-PH), 7 with both apathy and hallucination (ha-PH), and 14 with neither hallucination nor apathy (p-PH) are included by matching procedure. The mental functionality of the participants has been examined with a neuropsychometric battery while their functional brain activity features were studied with the resting-state functional magnetic resonance imaging method. Analysis of neuropsychometric data has shown a negative and statistically significant correlation between apathy and hallucination scores while the sub-tests for executive functions resulted in a statistically significant difference between groups ($p < 0.05$). Analysis of resting-state functional brain data has shown different activity patterns in resting-state components of a-PH, h-PH, ha-PH, and p-PH, and the h-PH showed statistically significant functional activity in the PHG, SMA, preCG, ACG and LOC compared to the a-PH ($p < 0.05$).

Key Words: Apathy, Cognitive Functions, Halusination, Parkinson's Disease, Resting State Networks.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinsonizm; tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterize olan klinik bir sendromdur (1). Parkinson hastalığı (PH) ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen nörodejeneratif tipte varyantıdır (1, 2). PH'de, yapısı değişen α -sinnüklein proteininin polimerleşerek oluşturduğu Lewy cisimciklerinin birikerek nöronal sinyal yollarını etkilediği bilinmektedir (2, 3). Bu lezyonların PH'de izlenen bradikinezi, rijidite, tremor, postural instabilite gibi motor semptomlarla ilişkili olduğu; özellikle de substantia nigradaki dopaminerjik nöronların fonksiyonlarını yitirmesi sonucu motor semptomları ortaya çıkardığı düşünülmektedir (2). Ancak PH öncelikle bir hareket bozukluğu olmasına rağmen, bu klinik tabloya REM uyku davranış bozukluğu, anosmi, kabızlık gibi motor olmayan semptomlar; depresyon, anksiyete, apati gibi duygudurumsal semptomlar; halüsinasyon, delüzyon gibi psikiyatrik semptomlar ve kognitif bozukluklar da eşlik edebilir (4–6). Bu bulgular PH teşhisinden önce ortaya çıkabilir ve altlarında yatan fizyopatolojik süreçler henüz tam olarak ortaya konmuş değildir (7).

Apati ve halüsinasyon PH'de sık bildirilen motor olmayan semptomlardandır. Apati; motivasyon eksikliği, ilgi kaybı, duygusal küntlük ve enerji azlığı temelli, amaca yönelik davranışın emosyonel, davranışsal ve kognitif bileşenlerindeki azalma olarak tanımlanmıştır (8–11). PH'de ortaya çıkan apatinin; hastalığın evresine ve komorbid nöropsikiyatrik koşullara bağlı olarak, birkaç farklı fizyopatolojik mekanizmayı içerdiği düşünülmektedir (12). Temelde frontal-subkortikal sistem disfonksiyonunun, özellikle de prefrontal korteks-bazal ganglion devresindeki hasarın apatiye yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (11, 13). PH'de apati semptomunun ortaya çıkmasında ise, ventral striatumdaki lezyonların ve frontostriatal döngüdeki dopamin eksikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (11, 14). PH'de sık bildirilen motor olmayan semptomlardan bir diğeri de halüsinasyondur. Halüsinasyon dışsal uyaran yokluğunda ortaya çıkan ve istemli kontrol altında olmayan gerçeklik algısıdır. Herhangi bir ya da birden fazla duyusal modalitede ortaya çıkabilmektedir (15). İlaçlar, yaş, hastalık süresi, kognitif bozukluk, uyku bozuklukları, renkli görmede bozukluk gibi birçok faktörün görsel halüsinasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). PH'de ortaya çıkan görsel halüsinasyonların altında yatan nedenler ekzojen (ilaçlar vb.) ve endojen faktörlerin (PH fizyopatolojisi vb.) etkileşimini içermektedir.

Ancak güncel teoriler; dopamin, serotonin ve asetilkolin salınımlarındaki düzensizleşme ve bağımsızlaşma, temporo-limbik yapılar ve neokortikal gri maddedeki anatomik değişiklikler, son olarak da yürütücü işlevler ve görsel işleme ile ilişkili alanlardaki fonksiyonel değişikliklere odaklanmaktadır (17). Ancak, PH'de motor olmayan bulguların etiyojisi henüz çok iyi anlaşılamamıştır.

Literatürde PH'de görülen apatinin ve halüsinasyonların fizyopatolojisini ortaya koymak için dinlenme durumu ağlarını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca PH'de görülen apatinin ve halüsinasyonun kognitif işlevlerle olan ilişkisi yeterince açıklanmamıştır. Oysa PH'de izlenen apati ve halüsinasyon, hastalığın seyri, tedaviye uyum, yaşam kalitesi ve artan bakım yükü gibi faktörler nedeniyle oldukça önem arz eden semptomları oluşturmaktadır. Bu tez çalışmasında, PH'de izlenen apati ve halüsinasyon semptomlarının bilişsel işlevlerle olan ilişkisi ve bu iki semptomun altında yatan dinlenme durumu beyin aktivitesinin özelliklerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Literatürde PH bulgularının heterojen yapısını incelemek ve bir çerçeve oluşturabilmek adına PH'nin alt tipleri tanımlanmaya çalışılmaktadır. Alt tipler, etiyojisi, prognoz, araştırma yöntemlerini iyileştirmek veya tedavileri yönlendirmek için yararlı araçlar olabilir. Ancak PH'nin alt tiplerini tanımlamak için izlenen yaklaşım, tremorun baskın olduğu veya olmadığı gibi çoğunlukla kardinal semptomların bir araya gelme eğilimini inceleme biçiminde olmuştur. Bu tez çalışmasında, bugüne kadar tanımlanan alt tiplere ek olarak; bir kutbunu halüsinasyon (pozitif semptom), bir diğer kutbunu ise apatinin (negatif semptom) oluşturduğu motor olmayan semptomlara ilişkin işlevsel bir sınıflama yapılması önerilmektedir. Önerilen sınıflama, parkinsoniyen halüsinasyonların ve apatinin iç uyaranların işlenmesi süreçlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu hipotezine dayanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Parkinson Hastalığı

4.1.1. Tanımı ve tarihçe

Parkinsonizm; tremor, rijidite, bradikinezi, ve postural anormallikler ile karakterize olan klinik bir sendromdur. PH ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen nörodejeneratif tipte varyantıdır (1).

Sylvius de la Boë (1680) istirahat tremorunu ve Sauvages de (1768) festinasyonu tanımlayarak parkinsonizme ilişkin ilk kayıtların oluşmasını sağlamışlardır (18). Çok daha öncelerinde ise, yaklaşık MÖ 1000'lerden kalma geleneksel Hint metinleri ve eski Çin kaynaklarında da PH'yi düşündüren açıklamalar mevcuttur (19). Ancak tıbbi anlamda PH ilk kez İngiliz hekim James Parkinson tarafından 1817 yılında 'Essay on the Shaking Palsy' isimli makalesinde tanımlanmıştır (20). Makale; üç hasta, sokakta tanıştığı 2 kişi ve uzaktan gözlemlendiği 1 kişi olmak üzere toplam 6 vakanın incelenmesi ile, sendromun sistematik olarak tanımlandığı betimleyici ilk çalışma olarak tarihe geçmiştir (20, 21). Charcot (1872) ise PH hastalarının mutlaka tremora sahip olmalarına gerek olmadığını fark etmiş, kardinal bulguları tanımlamış ve önceki tanımlamaları reddederek "Parkinson Hastalığı" teriminin kullanılmasını öneren ilk kişi olmuştur (22). Ayrıca öğrencileri ile birlikte PH'nin klinik spektrumunu tremor ve rijit/akinetik olmak üzere iki prototip olarak sınıflamıştır (23).

Çalışmalar ağırlıklı olarak; hastalığın dejeneratif doğası, gövdenin öne doğru eğildiği klasik Parkinson postürü, yürüme hızının koşma hızını geçtiği yürüyüş ve tremor gibi motor bulgulara odaklanmıştır (21, 24). Ancak bugün uyku-uyanıklık döngüsünde düzensizliklerin, otonom ve duyuşsal bozuklukların, bilişsel işlevlerde etkilenmenin, duygudurum ve algısal bozuklukların PH'nin tüm evrelerinde bulunabileceği ve motor olmayan bulguların yaşam kalitesi üzerinde en az motor bulgular kadar önemli bir etkiye sahip olabileceği iyi bilinmektedir (25). Her ne kadar James Parkinson hastalığı ilk kez tanımladığı makalesinde bazı motor olmayan bulgulara yer verse de; devamında yapılan önemli çalışmaların çoğunda motor olmayan bulgular gözden kaçırılmıştır (26). Tablo 4.1.1.1.'de James Parkinson'un açıkladığı motor olmayan bulgular orjinal metinden alıntılar şeklinde sunulmuştur.

Tablo 4.1.1.1. James Parkinson'un PH'de motor olmayan bulgular ilişkin yaptığı ilk tanımlamalar

Motor olmayan semptomlar	James Parkimson'un yaptığı ilk tanımlamalar
Uyku	<p>'In this stage, the sleep becomes much disturbed. The tremulous motion of the limbs occurs during sleep, and augment until they awaken the patient, and frequently with much agitation and alarm'</p> <p><i>Bu aşamada, uyku bozukluğu belirginleşti. Uyku esnasında uzuvlarda titremeler görülüyor ve bunlar hasta uyanana kadar artarak devam ediyor. Hastanın uyanışı genelde bir alarm hali ve ajitasyonla oluyor.</i></p>
Konstipasyon	<p>'The bowels, which had been all along torpid, now, in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power: the expulsion of the faeces from the rectum sometimes requiring mechanical aid...'</p> <p><i>Bir süredir tembelleşmiş olan bağırsaklar, çoğu zaman güçlü uyarıcı ilaçlara ihtiyaç duyuyor. Feçesin rektumdan çıkması için bazen mekanik müdahale gerekiyor.</i></p>
Konuşma bozukluğu	<p>'His words are now scarcely intelligible'</p> <p><i>Artık kelimeleri nadiren anlaşılabilir oluyor.</i></p>
Disfaji	<p>'...and he is not only no longer able to feed himself, but when the food is conveyed to the mouth, so much are the actions of the muscles of the tongue, pharynx, impeded by impaired action and perpetual agitation, that the food is with difficulty retained in the month until masticated; and then as difficultly swallowed. '</p> <p><i>'...ve kendi kendini besleme yetisinin kaybolmasının yani sıra; yemek ağzına verildiğinde bile devamlı ajitasyon ve hareket kabiliyetindeki bozulmanın sonucunda dil ve farinksteki kasların fonksiyonların sekteye uğramasından dolayı yemeği zorlukla yeterince çiğneyene dek ağzında tutuyor ve aynı zorlukla yutuyor.'</i></p>
Siyalore	<p>'The saliva fails of being directed to the back part of the fauces, and hence is continually draining from the mouth'</p> <p><i>Salyasını boğazının arka kısmına yönlendiremediği için salyası devamlı olarak ağzından akıyor.</i></p>
Enkontinans	<p>'The urine and faeces are passed involuntarily'</p> <p><i>İdrarı ve feçesi istemsiz olarak çıktı.</i></p>

James Parkinson'un PH'yi tanımlamasından sonra, PH fizyopatolojisinin açıklanmasında tarihsel açıdan önemli bir diğer adım da Lewy cisimciğinin (LC) keşfidir. 1912 yılında F.H Lewy, ilk kez PH'nin patolojik belirteci olan LC'yi, Parkinson hastalarının beyin sapında, substansia nigranın (SN) nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlamıştır (27, 28). Günümüzde hala SN'de dopaminerjik nöron kaybı ve bu nöronlarda LC varlığı PH tanısında kullanılmaktadır (29, 30).

Ehringer ve Hornykiewicz'in (1960) PH hastalarının striatumunda dopamin konsantrasyonlarının belirgin şekilde azaldığını keşfetmelerinden bir yıl sonra, PH hastalarında tedavi edici farmasotik ajan olarak levodopa denemeleri yapılmıştır. Enjekte edilen levodopanın PH hastalarında bradikineziyi iyileştirme yeteneği ilk olarak 1961'de gösterilmiş ve oral levodopa gelişiminin yolu açılmıştır (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ise; genetik mutasyonlar, ubikuitin-proteazom ve otofaji-lizozomal sistemler tarafından yanlış katlanmış proteinler, artan oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, enflamasyon, nöroimmunolojik ve nöroanatomik mekanizmalar ve fonksiyonel anormallikler üzerinde durmaktadır (32).

4.1.2. Epidemiyoloji

PH'nin popülasyonun 1000'de 1-2'sini etkilediği (33) ve 10-20 yıllık zaman diliminde progresif olarak ilerlediği düşünülmektedir (34). Başlangıç yaşının 65-70 yaş aralığında olduğu, çoğunlukla da 60 yaş sonrasında görüldüğü ve 60 yaş üstünde prevalansın %1 olduğu bildirilmiştir. Kırk yaşından önce başlangıç, kohortlardaki vakaların %5'inden azında görülürken, daha erken başlangıç genetik varyantlarda ortaya çıkmaktadır (33). Hastaların %5-10'unda semptomlar 20-40 yaş aralığında başlamaktadır. Bu vakalar erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır (35). Yirmi yaşından önce başladığı durumlarda ise juvenil parkinsonizm adını almaktadır. Sıklıkla sporadik olup %10 hastada pozitif aile öyküsü mevcuttur (35). Genel olarak vakaların %5-10'unda genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir (33). PH'nin erkeklerde kadınlara kıyasla biraz daha sık görüldüğü saptanmaktadır. Hastalığın prevalansı genellikle 100.000 kişide 100 ila 200 arasında kabul edilir ve yıllık insidansının 100.000'de 15 olduğu düşünülmektedir (33). PH'nin dünya üzerinde 4 milyondan fazla kişiyi etkilediği, 2030 yılına kadar da bu sayının ikiye katlanacağı öngörülmektedir (36).

4.1.3. Klinik özellikler

PH'de klinik semptomlar; motor ve motor olmayan bulgular olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Motor ve motor olmayan bulgular Tablo 4.1.3.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1.3.1. PH'de motor ve non-motor bulgular

Motor Bulgular	Motor olmayan Bulgular
Tremor, bradikinezi, rijidite, postural instabilite	Bilişsel bozukluk, bradifreni, dilinin ucunda fenomeni (TOT)
Hipomimi, dizatri, disfaji, siyalore	Depresyon, apati, anhedoni, yorgunluk, diğer davranışsal ve psikiyatrik sorunlar
Azalmış kol salınımı, ayaklarını yere sürüyerek yürüme, festinasyon, yatakta dönmede güçlük	Duyusal semptomlar: Anozmi, agozi, parestezi, ağrı
Mikrografi, günlük yaşam aktivitelerinde güçlük	Disotonomi (ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, üriner ve cinsel işlev bozukluğu, anormal terleme, sebore), kilo kaybı
Glabellar refleksi, blefarospazm, distoni, skolyoz, kamptokormi	

4.1.3.1. Motor bulgular

PH'nin; istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi ve postural instabilite olmak üzere dört kardinal motor bulgusu vardır (24, 37).

İstirahat Tremoru: İstemli kas kasılması olmadığı ve ekstremitenin yerçekimine karşı desteklendiği durumlarda ortaya çıkan tremordur. Stres veya genel hareketle (yürümek gibi) amplitüdü artarken, hedefe yönelik istemli harekette amplitüd azalmaktadır. PH vakalarının en sık doktora başvurma nedenlerinden birini oluşturur ve vakaların yaklaşık %75'inde ortaya çıkmaktadır. PH'de tremor 4-6 Hz frekansa sahip olup, istirahatte belirgindir. Genellikle tek taraflı olarak, ekstremitenin distalinde aralıklı olarak ortaya çıkmakta; ancak zamanla sürekli hal alıp, karşı ekstremiteye geçebilmektedir.

Rijidite: Agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı kasılmaya bağlı olarak ortaya çıkan tonus artışıdır. Harekete karşı direnç olarak tanımlanabilir. Genellikle dişli çark şeklinde, ekstremiteler, boyun ve gövdenin pasif hareketi sırasında tek taraflı ve tipik olarak varsa tremor ile aynı tarafta ortaya çıkmaktadır.

Akinezi/Bradikinezi: PH'nin en karakteristik klinik özelliğidir. Motor hareketin yavaşlığını ifade etmektedir. Bradikinezi, bazal ganglion hasarının sonucu olarak ortaya çıkar ve dopamin eksikliğinin derecesi ile en yüksek korelasyon gösteren kardinal bulgudur. Hareketleri planlama, başlatma ve yürütme ile ilgili güçlükleri; sıralı ve eş zamanlı görevleri yerine getirme ile ilgili zorlukları kapsamaktadır. Hastalığın ilk yıllarında, genellikle günlük yaşam aktivitelerinde ve hareketlerde yavaşlama ve tepki sürelerinde uzama olarak ortaya çıkmaktadır. Düğme ilikleme, mutfak eşyalarını kullanma gibi ince motor kontrolü gerektiren görevlerle ilgili zorlukları içerebilir. Bradikinezinin diğer belirtileri arasında spontan hareketlerde ve el kol hareketlerinde azalma, bozulmuş yutma nedeniyle siyalore, monotonik ve hipofonik dizartri, yüz ifadesi kaybı (hipomimi), azalmış göz kırpma ve yürürken kol salınımında azalma yer almaktadır. Diğer PH semptomlarında olduğu gibi bradikinezi de hastanın duygusal durumundan etkilenmektedir. Örneğin, heyecanlanan hareketsiz hastalar, bir topu yakalamak için hızlıca hareket edebilir; ya da birisi "ateş" diye bağırsa aniden koşabilir. Bu fenomen hareket paradoksu (kinesia paradoxa) olarak tanımlanmaktadır.

Postural İnstabilite: Postural reflekslerin kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. PH'nin dopaminerjik tedaviye en az cevap veren ve en fazla özürülük yaratan kardinal bulgusunu oluşturmaktadır. Postüral instabilitenin ilerlemesi ile birlikte yürümede festinasyon riski de artmaktadır. Değerlendirilmesinde çekme testi, 10-15 adım ilerleyip dönme ve blok oturmanın kontrol edilmesinden yararlanılabilir. Hoehn ve Yahr evrelemesine göre, postural instabilite 3. evreden itibaren ortaya çıkmaktadır.

4.1.3.2. Motor olmayan bulgular

PH bir hareket bozukluğu olmasına rağmen, Parkinson tablosuna motor bulguların yanında nöropsikiyatrik ve davranışsal bulgular, uyku bozuklukları, otonomik bulgular, duyuşsal bulgular gibi motor olmayan semptomlar da eşlik etmektedir. PH'de motor olmayan bulgulardan bazıları, motor bulgular henüz ortaya çıkmadan çok önce gözlenebilmektedir. (4). Özellikle olfaktör disfonksiyon, REM

uyku davranış bozukluğu, gündüz uykululuğu, depresyon, anksiyete, kabızlık ve erektil disfonksiyon erken motor olmayan bulgular olarak tanımlanabilir. Her ne kadar, bazıları hastalığın erken döneminde ortaya çıksa da; motor olmayan bulgular genellikle ilerleyen yaş ve hastalık süresi ile ilişkilidir (5). Ayrıca motor olmayan bulgular, motor bulgularda olduğu gibi dalgalanma paterni gösterebilmektedir ve genelde motor dalgalanmalar ile pozitif yönde ilişkilidir. Özellikle de davranışsal bulgular motor kapalı dönemlerde ortaya çıkma eğilimi göstermektedir. (38).

Motor olmayan bulgularla ilgili yapılan iki farklı çalışmada, çalışmaya dahil edilen PH hastalarının tamamına yakınının (6, 39) ve motor dalgalanmalara sahip PH hastalarınınsa tamamının motor olmayan bulgulara sahip oldukları gösterilmiştir (40). Bu bulgular PH'de motor olmayan bulguların sanılandan daha fazla yaygınlığa sahip olduğunun altını çizmektedir. Ayrıca motor olmayan dalgalanmaların motor dalgalanmalardan daha yüksek oranda yaşam kalitesinde düşüğe neden olduğu gösterilmiştir (40). Artan nüfus yaşam beklentisi de göz önünde bulundurulduğunda PH'nin motor olmayan işlev bozukluklarının tanımlanması önemli hale gelmiştir. Bu anlamda ilk sınıflamayı geliştirenlerden biri Braak ve arkadaşlarıdır (30).

Braak ve arkadaşları (2003) motor olmayan bulguları 6 aşamalı nöropatolojik bir süreç olarak ele almıştır (30). İlk evre olfaktör disfonksiyon olarak ortaya çıkabilen anterior olfaktör çekirdeğin dejenerasyonu, ikinci evre ise uyku homeostazındaki bozulmalar olarak ortaya çıkabilen patolojik sürecin beyin sapına ilerlemesi olarak tanımlanmıştır. Bu iki evre hastalığın klinik öncesi evrelerini temsil etmektedir. Bradikinezi, rijidite, tremor gibi motor bulguların ortaya çıktığı, substantia nigra ve diğer derin beyin çekirdeklerinin etkilendiği aşama, evre 3 ve 4 ile karakterizedir. Bu aşama PH'nin premotor bozukluktan motor bozukluğa geçiş eşiğinin aşıldığı ve genelde teşhis edildiği zamandır. Son olarak da bilişsel bozukluklar ve görsel halüsinasyonlar gibi nöropsikiyatrik belirtilerin ortaya çıkabildiği, patolojinin neokortekse ve limbik yapılara yayıldığı evre 5 ve 6 gelmektedir. Her ne kadar bu evreleme sistemi geleneksel görüşten farklı olarak nöropatolojik korelatları ile birlikte motor olmayan bulguları ilk sınıflama girişimlerinden biri olarak kabul edilse de; sadece lewy cisimciği dağılımına dayanması, klinik öncesi bulgulardan huzursuz bacak sendromu veya kabızlık oluşumuna ilişkin bir açıklama sağlamaması, evre 1 ve 2 için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulması gibi eksikliklere sahiptir (41).

Nöropsikiyatrik bulgular: Depresyon, anhedonia, apati, anksiyete, panik atak, halüsinasyon, delüzyon, ilüzyon, demans, kognitif disfonksiyon, dikkat etksizliği, obsesyonal/tekrarlayıcı davranış, konfüzyon ve delirium nöropsikiyatrik bulgular altında değerlendirilmektedir (30,34). Depresyon ve anhedoni PH’de en sık bildirilen duygudurum bozukluklarından (42, 43). Farklı tanı kriterlerine bağlı olarak depresyon PH hastalarının %10-45’ini etkileyebildiği bildirilmiştir (43). PH hastalarında gözlenen apatinin ise depresyon ve yorgunluktan bağımsız olarak ayırt edici bir semptom olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (44, 45). Ancak psikomotor yavaşlama, bradikinezi ve hipomimi gibi motor bulgular; depresyon, anhedoni ve apati semptomlarının fark edilmesini güçleştirmektedir. Anksiyete bozukluklarının ise PH’de klinik öncesi risk faktörleri arasında olabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur (46, 47). Anksiyete yaygın olarak panik atak ve yaygın anksiyete bozukluğu olarak ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (48). Nadiren yüksek doz levodopa tedavisinin yan etkisi olarak mani semptomları da bildirilmiştir (49). Striatal alanlar özellikle putamen ve kaudat çekirdek PH ile ilişkili duygudurum bozukluklarının en çok çalışıldığı alanlardır (50). Görsel halüsinasyonlar PH’de en sık görülen psikotik semptomu oluşturmaktadır. Parkinson hastalarının %40’ında, genellikle iyi huylu olan görsel halüsinasyonlar saptanırken; sanrılar, paranoid düşünce ve deliryum gibi semptomlar hastalık ilerledikçe daha sık hale gelmektedir (15). Deliryum ayrıca, ilerlemiş demansta ortaya çıkabilir veya eşzamanlı enfeksiyon veya dopaminerjik ilaçlar tarafından da indüklenebilmektedir (48). Demans, Parkinson hastalarının %40’ında görülmekte olup, bu oran sağlıklı bireylerdekenden yaklaşık altı kat daha fazladır (51). PH’de izlenen demans tablosu özellikle görsel/uzamsal işlevlerde ve bellek işlevlerinde bozulma ile karakterizedir.

Uyku bozuklukları: Huzursuz bacaklar ve periyodik ekstremite hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), REM uykusu atoni kaybı, non-REM uykusu hareket bozuklukları, aşırı gündüz uykululuğu, canlı rüyalar, insomnia ve uykuda nefes alma zorluğu uyku bozuklukları altında değerlendirilmektedir. (4, 42, 48). PH hastalarının neredeyse tamamının uyku bozukluklarına sahip oldukları ve bu yakınmaların genellikle hastalık seyrinin erken dönemlerinde başladığı gösterilmiştir (52). Uyku bozukluğunun nedenleri çok faktörlüdür, ancak beyin sapı ve talamokortikal yollardaki uyku düzenleme merkezlerinin patolojik dejenerasyonu

önemli görünmektedir (53, 54). Huzursuz bacak sendromu çoğunlukla gece saatlerinde, istirahat ile ortaya çıkan ve hareketle düzelen hoş olmayan bir hisle ilişkili bir hareket bozukluğudur. RBD, REM uykusu sırasında normal iskelet kası atonisinin kaybıyla karakterize bir parasomnia olarak tanımlanmaktadır. RBD'nin, PH hastalarının yaklaşık üçte birinde görüldüğü bildirilmiştir (55). Uyku sırasında konuşma, bağırma, ve anormal hareketler olarak ortaya çıkar ve genellikle bu belirtiler yatak partneri tarafından rapor edilmektedir (48).

Otonom bulgular: Acil idrar yapma isteği, noktüri ve sık idrara çıkma gibi mesane bozuklukları, terleme, orostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon ve hiperseksüelitate gibi cinsel işlev bozuklukları ve göz kuruluğu otonom bulgular arasında değerlendirilir (4, 42, 48). Otonom bulgular; ileri yaş, hastalık süresi ve kognitif işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (56). Otonom bulguların altında yatan fizyopatoloji henüz yeterince açıklanmamıştır. Ancak otonom işlevlere aracılık eden dorsal vagal çekirdek, nucleus ambiguus ve kaudal raphe çekirdeği gibi çekirdeklerin dejenerasyonu ile ilişkili olarak otonom bulguların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (57).

Gastrointestinal bulgular: Tükürük birikmesi (siyalore), agözi, disfaji, tıkanma, reflü, kusma, mide bulantısı, konstipasyon, yetersiz bağırsak boşalması ve fekal inkontinans gastrointestinal bulgular başlığı altında değerlendirilir (4, 42). Gastrointestinal bulgular arasında yapılan çalışmalar özellikle konstipasyona odaklanmıştır. Çünkü konstipasyon PH'de en sık görülen motor olmayan bulgulardan biridir ve hastalığın erken dönemlerinde gelişebilir (58). PH'de hem merkezi sinir sisteminde hem de kalın bağırsakta dopaminerjik nöronlarda ciddi kayıp olmasına rağmen, konstipasyonun dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermediği bildirilmiştir (59).

Duyusal bulgular: Ağrı, parestezi ve olfaktör disfonksiyonlar duyuusal bulgular başlığı altında değerlendirilir (4, 60). PH hastalarının %46-76'sında ağrı yakınmasının mevcut olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. PH'de ağrı hem birincil hem de ikincil nedenlerle ortaya çıkabilir (61). Kas-iskelet ağrısı, radiküler/nöropatik ağrı, distonik ağrı, santral veya primer ağrı, viseral ağrı, oral ağrı ve genital ağrı olarak tanımlanmaktadır (62). Olfaktör disfonksiyon PH hastalarının %90'ını etkilemektedir ve prelinik bir belirteç olabileceği iddia edilmektedir (62-65). PH'nin erken dönemlerinde görülen yaygın bir bulgu olmasına rağmen çoğu zaman hastalar

tarafından fark edilmeyebilir. 5-10 yıllık takiplerde hiposminin artmış PH riskinin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Olfaktör bulbus ve anterior olfaktör çekirdekdeki ekstrapiridal nöronların erken dejenerasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (30).

Diğer bulgular: Yorgunluk/halsizlik, çift görme ve kontrast duyarlılığı gibi görme bozuklukları, sebore, kilo kaybı ve kilo artışı (tedaviye bağlı gelişebilir) PH'de izlenen diğer motor olmayan bulgulardır (4, 48, 60).

4.1.4. Parkinson hastalığında tanısal yaklaşım

PH tanısı belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tablonun değerlendirilmesi sonucu koyulur (67, 68). Tanı için; tremor, rijidite, bradikinezi ve postural anormallikler olmak üzere kardinal bulguların hepsinin bir arada bulunması gerekmez.

Başlangıçta bulgular asimetrik olarak ortaya çıksa da zamanla bilateral tutulum izlenir. Ancak tutulum, semptomların ilk başladığı tarafta daha belirgin olma eğilimi gösterir. Özellikle ince motor hareketlerde beceriksizlik, hafif güçsüzlükler, merdiven çıkmada zorluk biçiminde postural dengesizlikler, yüz ifadelerinde azalma, hipofoni, yürümede ve yürürken ortaya çıkan kolların spontan hareketinde yavaşlama şeklinde motor bulgular hastalığın ilk yıllarında gözlenebilmektedir. (69). Ancak motor bulguların ortaya çıkmasından çok önce (on yıldan daha uzun süre); anosmi, REM uyku davranış bozukluğu (RBD), konstipasyon, depresyon ve anksiyete gibi motor olmayan bulguların varlığı literatürde bildirilmiştir (4, 48, 60, 70).

PH tanısı için en sık olarak Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı kriterleri (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank – UKPDBB) kullanılmaktadır (71). Bu kriterlere göre temel semptom olan bradikineziye; 4-6 Hz istirahat tremoru, kas rijiditesi veya postural instabiliteden (derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan) en az birinin eşlik etmesi gereklidir. Ayrıca en az 3 destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterin de olmaması koşulu aranmaktadır. Dışlayıcı ve destekleyici kriterler Tablo 4.1.4.1.'de sunulmuştur. Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorders Society - MDS) ise yeni tanı kriterleri önermiştir. Bu tanı kriterlerine göre PH tanısı için; bradikineziye, rijidite veya tremordan en az birinin eşlik etmesi gereklidir. UKPDBB'den farklı olarak postural instabilite ana bulgulardan çıkarılmıştır (72).

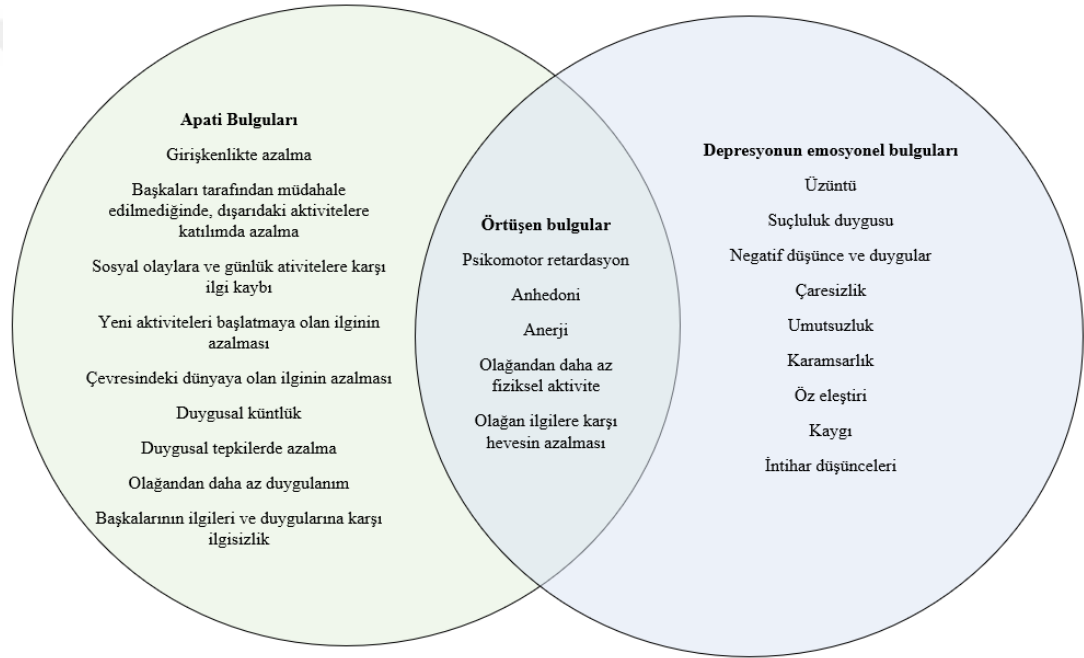
Tablo 4.1.4.1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası dışlama ve destekleme kriterleri.

Dışlama Kriterleri	Destekleyici Kriterler (PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir)
Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi	Tek taraflı başlangıç
Tekrarlayan kafa travması öyküsü	İstirahat tremorunun
Kesin ensefalit öyküsü	Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü	L-Dopa'ya iyi yanıt (%70- 100)
Okulojirik krizler	L-Dopa'ya bağlı şiddetli diskinezi
Birden fazla akrobada etkilenme	Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
Süreğen remisyon	On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir
Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi	
Supranükler bakış felci	
Serebellar belirtiler	
Erken ağır otonom tutulum	
Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)	
Babinski belirtisi	
BT'de serebral tümör veya	
Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınmaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)	
MPTP(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin)'ye maruz kalma	

4.2. Parkinson Hastalığında Apati

Apati; motivasyon eksikliği, ilgi kaybı, duygusal küntlük ve enerji azlığı temelli amaca yönelik davranışın emosyonel, davranışsal ve kognitif bileşenlerindeki azalma olarak tanımlanmıştır (45, 73). Apatinin nörolojik bozukluklarda hem semptom hem de sendrom olarak ortaya çıkabileceği iddia edilmiştir (8). Apatinin sendrom olarak tanımlanabilmesi için davranışsal alan, bilişsel alan ve duygusal alan olmak üzere üç farklı alanda bozukluğun tanımlanması gereklidir. Davranışsal alandaki bozukluk; günlük aktivitelerde başkalarına bağımlılığı ve çaba eksikliğini, bilişsel alandaki bozukluk; yeni deneyimlere olan ilginin kaybolmasını ve sorunları hakkında

kaygılanmamayı, duygusal alandaki bozukluk ise küntleşmiş duygulanımı içerir. Öte yandan apatinin depresyondan bağımsız ayrı bir sendrom mu yoksa sadece depresyon belirtisi olup olmadığı belirsizliği literatürde hala devam etmektedir (74). Fakat depresyon yokluğunda apatinin, apati yokluğunda da depresyonun ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (44, 73). Ayrıca apati ve depresyon tablolarında bazı belirti ve semptomlar örtüşmesine rağmen, klinik kanıtlar bu iki tabloyu ayırt etmeye yardımcı olmaktadır (74, 75). Apatide hastanın duygudurumu nötrken, depresyonda hasta açıkça negatif duygudurumundan muzdariptir (76). Şekil 4.2.1.'de depresyon ve apatinin farklılaştığı ve örtüştüğü belirtiler gösterilmiştir.



Şekil 4.2.1. Apati ve depresyon bulgularının dışlayıcı ve örtüşen bulguları (77)

Apati PH hastalarının %17'si ile %70'i arasında görülen sık bildirilen motor olmayan semptomlardan biridir (44, 78–80). Ancak PH'de ortaya çıkan apati gelişimin altında yatan fizyopatolojik mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır (81). Bunun nedenlerinden biri PH hastalarında apati değerlendirmesinin; maske yüz, distoni, bradikinezi gibi motor bulgular sebebiyle zorlaşması olabilir. Bu sebeple apati değerlendirme ölçeklerinin hem hastanın kendisine hem de hasta yakınına uygulanmasının daha güvenilir sonuçlar sağlayabileceği düşünülmüştür (74). Bir diğer nedense apatinin çok boyutlu doğasıdır. Güncel bir çalışmada apati, hem klinik

görünümleri hem de fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının bulguları göz önünde bulundurularak; emosyonel/afektif apati, bilişsel apati ve oto-aktivasyon apatisi olarak sınıflanmıştır. (81). Bu açıdan, apatinin alt tiplerinin tanımlanması ve bu alt tiplerin her biri için özel derecelendirme araçlarının kullanılması, amaçlı davranışların azalmasına neden olan farklı yönlerin tek bir hasta düzeyinde çözümlenmesine yardımcı olacağı düşünülebilir (82, 83).

PH'de apatinin fizyopatolojik temelleri net olarak bilinmemekle birlikte; olası etiyopatolojik mekanizma için mezokortikolimbik sistemdeki ve orbitomedial ve ventromedial prefrontal korteks, amigdala ve nuc. accumbens ağından oluşan ödül sistemindeki işlevsel bozukluklar önerilmiştir (74). Özellikle bu ağlardaki dopaminerjik iletimde ortaya çıkan bozukluklar apatik davranışın altında yatan mekanizmada kritik role sahiptir. Ayrıca serotonerjik, kolinerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemlerinin, amigdala, ventral striatum ve prefrontal korteksi birbirine bağlayan devrelerin işlevselliği için önemli olduğu da bildirilmiştir. PET çalışmalarında, striatum, serebellum ve prefrontal, temporal, parietal ve limbik loblarda apati ile serebral metabolizma arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (84–87). Öte yandan literatürde apati ile prefrontal, temporal, parietal ve limbik alanlardaki metabolik aktivite arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren bazı çalışmalar da vardır (84, 86).

Apatisi olan PH hastalarının araştırıldığı sınırlı yapısal görüntüleme çalışmalarında sol nucleus accumbens (88), insular korteks, frontal ve parietal loblarda atrofinin arttığı (89) ve temporal loblarda gri madde kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (73). Apatisi olan PH hastalarının dinlenme durumu ağ aktivitelerini ölçmek için yapılan bir res-fMRI çalışmasında, apatisi olan PH hastalarında sol striatal ve frontal alanlar arasındaki fonksiyonel bağlantının azaldığı ve sol frontal lobun alt bölümlerinin fonksiyonel bağlantısallığı ile apati arasında negatif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (14). Başka bir res-fMRI çalışmasında ise, apatinin sağ orbital girus ve bilateral singulat alanlardaki bölgesel serebral fonksiyonel aktivite ile pozitif korelasyon gösterdiği ve sol parietal ve bilateral serebellum aktivitesi ile apatinin negatif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

Nöropsikolojik çalışmaları, yürütücü işlevlerdeki bozulmanın apatinin en tutarlı nöropsikolojik bağlantısı olduğunu göstermektedir (44). Yürütücü işlevlerdeki

bozulmalar; dikkatin yeni uyaranlara yönlendirilmesinde güçlüklerle, planlamada problemlere, iç ve dış uyaranların manipüle edilmesinde zorluklara neden olmaktadır. (11). Bu bozulmalar bilişsel ilgilerde azalma, yeni ilgi alanları aramama, bunlardan zevk almama ve oto-aktivasyon eksikliklerine yol açabilir. Oto-aktivasyon dış uyaran olmadığında da zihinsel işlemeyle kendiliğinden başlatabilme olarak tanımlanmaktadır. Oto-aktivasyon problemlerinde kişi dış dünya ile kendi içsel durumu (içsel duygu ve düşünceler) arasında ilişki kurmada zorlanabilmektedir (91).

4.3. Parkinson Hastalığında Halüsinasyon

Halüsinasyon dışsal uyaran yokluğunda ortaya çıkan ve istemli kontrol altında olmayan gerçeklik algıları olarak tanımlanmıştır. PH hastalarının %22'si ile %38'i arasında görülmektedir (16). PH hastalarının, halüsinasyonların yanında gerçek algısal uyaranların yanlış yorumlanması olarak tanımlanan illüzyonları da deneyimleyebildiği hatta illüzyonlar ve halüsinasyonların beraber görsel algısal bozukluklar ekseninde bir spektrum oluşturabileceği düşünülmüştür (15). PH'de halüsinasyonlar ilk kez 1883'te Parrant tarafından demansı olan PH hastalarında; illüzyonların, halüsinasyonların ve delüzyonların da dahil olduğu psikotik sendrom olarak tanımlanmıştır. Daha sonra halüsinasyonların, özellikle demans, şiddetli depresyon veya konfüzyonel durumları olan PH hastalarında ortaya çıktığı rapor edilmiştir (15). PH'de ortaya çıkan halüsinasyonları, yalnızca levodopanın neden olduğu psikoz ile açıklamanın bugün doğru bir yaklaşım olmadığı kabul edilmektedir (15). Çalışmalar bilişsel işlevlerdeki bozuklukların ve uyku-uyanıklık döngüsündeki düzensizliklerin PH'de ortaya çıkan halüsinasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir (15, 92, 93). Ayrıca Lewy cisimcikli demans ile ilgili yapılan çalışmalar da halüsinasyonların dopaminerjik ilaç maruziyetinden ayrı bir fizyopatolojik sürece sahip olduğu görüşünü desteklemektedir (94).

PH'de halüsinasyonlar genellikle görsel modalitede ve insan, hayvan veya her ikisini birden içeren şekillerde ortaya çıkma eğilimi göstermektedir. Bu görüntüler tekrarlayıcı tipte, çoğunlukla hareketli ve çok kısa sürelidir (95, 96). Parkinsoniyen halüsinasyonların genellikle akşam veya gece, loş ışıkta veya dikkatin azaldığı dönemlerde aniden ortaya çıktıkları belirlenmiştir (16). Çoğu zaman duygusal açıdan nötrdür ancak içgörünün kaybedildiği ya da dalgalandığı durumlar da bildirilmiştir (16). Sıklıkla cansız objelerin canlı varlıklar veya canlı varlıkların parçaları olarak

algılandığı içerikler rapor edilmiştir. Periferik görme alanından geçen bir hayvanın (nadiren insanın) kısa vizyonu şeklinde tanımlanan geçiş halüsinasyonları ve gerçekte kimsenin görülmediği halde birinin yakınlarında olarak algılanması olarak tanımlanan varlık halüsinasyonları da PH’de bildirilen halüsinasyon içerikleridir (16). Bunlar basit ya da ılımlı halüsinasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Görsel halüsinasyonlar kadar sık olmasa da işitsel, dokunsal ve koku modalitelerinde de halüsinasyonlar bildirilmiştir (97). Birden fazla modalitedeki halüsinasyonların aynı anda ortaya çıktığı karma tipte halüsinasyonlar genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (98).

PH’de ortaya çıkan halüsinasyonlar nöropatoloji, nörogörüntüleme ve nöropsikoloji verileri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Nöropatoloji ve nörogörüntüleme çalışmalarının halüsinasyonları genel olarak retina düzeyinde ve kortikal düzeyde incelediği söylenebilir. Halüsinasyonları olan PH hastalarında, fovea çevresinde dopaminerjik inervasyonda ve retinal dopamin konsantrasyonunda azalma gibi retinal disfonksiyonlar gösterilmiştir (99–101). Kortikal düzeyde yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında lingual girus ve superior parietal lobül gri cevher hacminde azalma bildirilmiştir (102, 103). Görsel halüsinasyonları olan PH hastalarında yapılan bir PET çalışmasında ise sağ fusiform girusta hipoperfüzyon ve sağ superior ve medial temporal girusta hiperperfüzyon gözlenmiştir (104).

Son dönemde, görsel halüsinasyonları açıklamak için yapılan fMRG çalışmaları yukarıdan aşağıya (top-down processing) ve aşağıdan yukarıya (bottom-up processing) işleme süreçlerindeki bozulmaların altını çizmektedir (105–107). Ventral dikkat ağının (VAN) sorumlu olduğu düşünülen aşağıdan yukarıya süreçlerdeki bozulma, görsel duyuşal işlevlerin ve primer görsel işleme alanlarındaki bozulmayı işaret etmektedir. Dorsal dikkat ağının (DAN) sorumlu olduğu düşünülen yukarıdan aşağıya süreçlerdeki bozuklukların ise kusurlu dikkat süreçlerine yol açtığı ve bu disfonksiyonun görsel halüsinasyonların birincil nedenini oluşturabileceği düşünülmektedir (100, 103). PH’de görsel yanlış algıları açıklamak için dikkat ağları üzerinden bir model önerilmiştir (105). Bu modele göre, varsayılan mod ağı/olağan durum ağı (default mode network-DMN) ve VAN’daki artmış aktivite DAN tarafından kontrol edilemediği için hatalı algı ve halüsinasyonların üretilmesine neden olmaktadır. Modelde dışsal uyaranlar DAN’ı aktive ederken, DMN’yi devre dışı bırakmaktadır. DAN dışsal uyarının önemi ile ilişkili olarak kontrollü dikkati

yönlendirmektedir (105, 108). Belirsiz bir algı varlığında ise DAN yeterince aktive olamamaktadır ve belirsiz duyuusal uyarıların yorumlanması için VAN DMN'ye aşırı bağımlı hale gelmektedir. Belirsiz algı nedeni ile ortaya çıkan görsel yanlış algılar normalde DAN ile düzeltilmektedir. Ancak bu süreçlerdeki bozulma düzeltilmenin önüne geçerek görsel yanlış algıları güçlendirmektedir. Collerton ve arkadaşları ise PH'de ortaya çıkan görsel halüsinasyonların görsel dikkatten sorumlu aşağıdan yukarı işleme ve görsel algıdan sorumlu yukarıdan aşağı işleme mekanizlarındaki bozukluktan kaynaklandığını iddia etmektedir (107).

Literatürde bazal ganglionların görsel halüsinasyonların gelişiminde rol oynadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (105, 109). Superior frontal alanlar striatumdan girdi almaktadırlar ve parietal lob ile prefrontal alanlar ile oluşturdukları karşılıklı bağlantılar sayesinde görsel dikkati düzenlemektedirler. (110). Bazal gangliyonlar ve frontal bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantılar nedeniyle, bazal gangliyonlar ve fronto-striatal devreler arasındaki etkileşimlerin görsel halüsinasyonların patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (110). Kompleks görsel algının posterior kortikal bölgelere ek olarak frontal alanlardaki aktiviteye de bağılı oluşu, halüsinasyonların dikkat süreçlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu iddiasını destekler niteliktedir. Bazı çalışmalar da bununla tutarlı olarak frontal alanlardaki artmış fonksiyonel aktivitenin görsel halüsinasyonlar ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (111, 112).

Nöropsikoloji çalışmaları ise kaynak izleme, dikkat, inhibisyon ve seçici bellek işlevlerindeki eksikliği vurgulamaktadır (113–115). Ayrıca bilişsel işlevlerdeki yaygın bozulma halüsinasyonlar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (16, 116)

4.4. Parkinson Hastalığı ve Şizofreni

Son yıllarda zihinsel hastalıkların araştırılmasına yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlardan biri olan NIMH araştırma alanı kriterleri (RDoC), zihnin doğasını anlayabilmek için normalden anormale, süreci etkilediği düşünülen insana ilişkin faktörlerin tamamı ile ilgili bilgileri birleştirmeyi hedeflemektedir (117). Böylece, psikolojik/biyolojik sistemlerde değişen derecelerdeki işlev bozukluklarının tanımlanması ile normalin ve anormalin doğasının ortaya koyulabileceği düşünülmektedir (118). Bu yaklaşımda psikopatoloji normal işleyişin sürekliliği boyunca iki ucu temsil etmektedir. Bizim çalışmamızda da PH'de ortaya çıkan

halüsinasyon ve apati, normal algının doğasını anlamada ve en temelde zihnin inşasını açıklamada bir model olarak kullanılabilmesi fikri ile ele alınmıştır. Ayrıca şizofreni klinik belirtilerinin sınıflamasında kullanılan pozitif-negatif semptom ayırımına benzer şekilde; apati negatif semptom, halüsinasyon ise pozitif semptom olarak sınıflanarak, PH hastalarının nöropsikiyatrik bulgularında benzer bir ayrışma olup olmadığı incelenmiştir. Böylece RDoC yaklaşımına benzer şekilde, normal algıyı inşa eden içsel ve dışsal uyarıların işlenmesi sırasında ortaya çıkan fonksiyonel bozukluğun, bir spektrumda ele alınan normalliğin iki kutbunu oluşturup oluşturmadığı sorusu yanıtlanmaya çalışılmıştır.

PH ve şizofreni dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkili iki ayrı klinik tanıdır. Şizofreni hiperdopaminerjik bir durumla bağlantılıyken, PH ise nigrostriatal yolda dopamin işlevinin azalması ile ilişkilidir (118). Ayrıca dopamin agonisti tedavinin psikotik semptomlara, dopamin antagonisti tedavinin ise ekstra-piramidal semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (119). Bununla beraber bazı çalışmalar, PH ve şizofreninin bazı ortak fizyopatolojik mekanizmaları paylaşabileceğini iddia etmektedir. Bir çalışmada dopaminerjik frontal korteks/striatum-bazal ganglion sisteminin hipoaktivitesinin PH ve şizofrenide ortaya çıkan bilişsel bozuklukların fizyopatolojisinin temelini oluşturduğu gösterilmiştir (120). Ancak bu ortak mekanizma PH’de ve şizofrenide iki farklı şekilde etkilenmektedir. PH’de fronto-striatal işlev bozukluğu gözlenirken, şizofrenide hipokampal işlev bozukluğu bulunmuştur (120). Şizofrenide gözlenen dopaminerjik sistem bozukluğunun, “dopamin hipotezi” olarak da bilinen şizofreni fizyopatolojisinde yer aldığı ve negatif-pozitif semptomların altında yatan fizyopatolojiyi açıkladığı gösterilmiştir (121). Daha spesifik olarak, pozitif semptomların varlığı mezolimbik dopaminerjik sistemdeki dopamin hiperaktivitesi ile; negatif semptomların ve bilişsel eksikliklerin varlığı ise prefrontal korteksin hipoaktivitesi ile açıklanmaktadır (122). PH’de bu çerçevede çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, bazal ganglionlardaki düşük dopamin seviyelerinin PH’nin karakteristik motor semptomlarına yol açtığı (123), frontal kortekste düşük dopamin seviyelerinin ise bilişsel eksikliklerin ortaya çıkmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (124).

4.4.1. Şizofreni

Şizofreni; düşünce, algılama, duygulanım, motor ve bilişsel becerilerde bozukluklar ile tanımlanan, kişilerarası ilişkilerde ve günlük işlevlerin sürdürülmesinde sorunlara neden olan, farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, etiyojisi henüz tam olarak açıklanmamış çok etkenli zihinsel bir hastalıktır (125). En yaygın şekliyle, ergenliğin sonlarında veya erken yetişkinlik döneminde paranoid delüzyonlar ve işitsel halüsinasyonlar ile kendini gösterir. Bozukluğun tanımlanan belirtileri geçen yüzyılda nispeten çok az değişmiştir (125).

Şizofreniyi işaret eden ilk kayıtlara, M.Ö. 2000 yıllarına ait Mısır yazılı metinlerinde rastlanmıştır. Daha sonra M.Ö 1400 yıllarında Hinduizm'e ait kutsal bir metin olan Rhatra Veda'da; öz bakımda azalma, toplumdan izole yaşam, çıplak dolaşma, zehirleneceğinden korkma, tanrı olduğunu düşünme gibi şizofreni hastalarında görülen bazı belirtilerin detaylı olarak tarif edildiği görülmüştür (126). Hipokrat M.Ö. 400 yıllarında, dezorganize davranışa ve düşünce içeriğinde bozukluklara sahip olan hastalar için ilk defa “paranoia” terimini kullanmıştır (127). M.S. 100'lerde Kapadokyalı hekim Arateus ve M.S. 200'lerde Soranus, şizofreni tanısını karşılayabilecek bazı vakalar tarif etmişlerdir. İbn-i Sina'nın 1025 yılında tamamladığı El-Kanun fi't-Tıb (Tıbbın Kanunu) adlı eserinde “jununmufrut” olarak tanımladığı klinik tablo, modern şizofreni tablosu ile büyük ölçüde uyumlu görülmektedir (128).

On yedinci yüzyılda Thomas Willis, on sekizinci yüzyılda ise Philippe Pinel, John Haslam ve George Man duygulanımda küntleşme ve düşünce içeriğinde bozulmanın olduğu bir tablodan bahsetmişlerdir (129). On dokuzuncu yüzyılda Benedict Agustin Morel “Traite Des Maladies Mentales” adlı kitabında “demence precoce” terimini ilk kez kullanmıştır (130). Dominique Esquirol “halüsinasyon” terimini, Ewald Hecker dezorganize davranışı ve dağınık düşünceleri tanımlamak için “hebefrenik” terimini ve Kahlbaum, mutizm ve katı postürü tanımlamak için “katatoni” terimini kullanmışlardır (131).

Emil Krapelin ise pozitif ve negatif semptom sınıflamasının temellerini atarak, bu tabloları “dementia praecox” başlığı altında toplamıştır. Ancak Kraepelin'e göre şizofreni tablosunda bunama bulgusu olmalıdır ve hastalığın erken başlangıçlı olması gereklidir. Bleuler ise hastalığın her zaman erken yaşta başlamayabileceğini öne

sürerek, zihin bölünmesi benzetmesinin daha uygun bir yaklaşım olacağını iddia etmiş ve; böylece bölünmüş anlamına gelen “schizein” ve akıl anlamına gelen “phren” kelimelerinin birleşiminden oluşan şizofreni kelimesi kullanılmaya başlanmıştır (132, 133). Kurt Schneider, günümüzde de “Schneider belirtileri” adıyla da bilinen, bir süre tanı koymada da kullanılan şizofreniye özgü semptomlar üzerine çalışmıştır. Schneider; sesler duyma, algı bozuklukları, düşüncelerin okunması, çalınması, yayınlanması, beden kontrolünün yitilmesi gibi belirtileri birinci sıra semptomlar olarak sınıflamıştır (134).

Modern tanı sisteminde, şizofreni ilk defa Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı “Uluslararası Hastalık, Yaralanma ve Ölüm Nedenleri El Kitabında” yer almıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952’de yayımlanan DSM-I sınıflamasında; şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar şeklinde tanımlanmıştır. DSM-II sınıflamasında “reaksiyon” terimi çıkarılmıştır. DSM-III’te ise ilk kez dahil etme ve dışlama kriterlerine yer verilmiştir. DSM-V’te, “Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar” grubu altında “şizofreni” başlığında (Tablo 4.4.1.1.) ve DSÖ’nün yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması’nda (IC-10) “Şizofreni, Sizotipal ve Sanrılı Bozukluklar” grubunun altında sınıflandırılmıştır (Tablo 4.4.1.2.).

Tablo 4.4.1.1. DSM-V tanı kriterleri

<p>A. Aşağıdaki belirtilerden ikisi, en az bir aylık sürenin (tedavi edilmişse daha az bir süre) önemli bir bölümünde bulunur. Bunlardan en az biri 1., 2. ya da 3. belirti olmalıdır.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Delüzyonlar2. Halüsinasyonlar3. Dezorganize konuşma4. Dezorganize davranış ya da katatoni5. Negatif belirtiler <p>B. Bu bozukluğun başladığı zamandan beri önemli bir sürede iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok alanda işlevsellik seviyesi, bozukluk başlamadan önceki düzeye göre belirgin olarak azalmıştır.</p> <p>C. Bu bozukluğun bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evrede, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, prodromal ya da rezidüel evrelerde, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütündeki iki ya da daha fazla belirtinin eşik altı biçimleriyle ortaya çıkabilir.</p> <p>D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da bipolar bozukluk dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eş zamanlı olarak major depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerinin olduğu</p>

sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir madde ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerle birlikte, belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aydır (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Tablo 4.4.1.2. ICD-10 Şizofreni Tanı Kriterleri

F 20.0 - F 20.3

Paranoid, hebefrenik, katatonik ve ayırmamış şizofreni için ortak tanı kriterleri

G1. Aşağıda (1) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az birisinin ya da (2) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az ikisinin en az bir ay boyunca devam etmiş olan psikoz atağında zamanın çoğunda görülmüş olması.

(1) Aşağıdakilerden en az birisi

a) Düşüncenin yankılanması, sokulması veya çekilmesi ya da düşüncenin yayınlanması

b) Kontrol edilme, etkilenme veya edilgenlik (passivity) hezeyanları ki, bunlar ekstremiteler hareketlerine veya özel düşünce ve eylemlere, duyumlara ait olabilir, Ayrıca hezeyanlı algılama

c) Hastanın davranışına kumanda eden veya hasta hakkında kendi aralarında tartışan işitsel halüsinasyonlar veya vücudun bazı kısımlarından gelen başka tipte halüsinasyon sesler.

d) Olması tamamen gayri mümkün (örneğin havayı kontrol etmek veya başka dünyalardan gelenlerle ilişki içinde olmak gibi) ve kültüre uygunsuz nitelikte devamlı hezeyanlar

(2) veya aşağıdakilerden en az ikisi.

e) Herhangi bir afektif içeriği olmayan hezeyanlarla (geçici ya da yarı şekilli) veya sürekli aşırı değerlilik fikirleriyle birlikte giden en az bir ay süreyle her gün görülen herhangi bir modalitedeki (işitsel, görsel, dokunsal v.b) devamlı hallüsinasyonlar.

f) Neolojizm; ilgisiz yada inkoherent bir konuşmaya neden olan düşüncenin devamlılığındaki kopuşlar.

g) Balmumu yumuşaklığı, negativizm, mutizm, postür alma (posturing), stupor, galeyana hali (excitement) ve balmumu yumuşaklığı (waxy flexibility) ile giden katatonik davranış.

h) Apati, konuşma fakirliği emosyonel cevaplarda uygunsuzluk veya körelme (nöroleptik tedavisine veya depresyona bağlı değildir.) gibi "negatif" belirtiler.

G2. En sık kullanılan dışlama kriteri: Eğer hasta manik epizod (F 30) veya depresif epizod (F 32) kriterlerini karşılırsa yukarıdaki 61.1 ve 61.2 kriterlerinin mizaç bozukluğu gelişmeden daha önce bulunması gerekir.

G3. Bozukluk; organik beyin hastalığına (F0'da bahsedilen şekilde), alkol veya ilaç entoksikasyon, bağımlılık yada yoksunluğuna bağlı değildir.

Tartışma: Bu anormal nitelikteki subjektif yaşantı ve davranışların tespitini yaparken, kültürel ve alt-kültürel etkiler, yada zekanın normalden daha düşük seviyelerde bulunması nedeni ile ifade ve davranışın etkilenip değişmesine bağlı ortaya çıkabilecek yanlış pozitif değerlendirmelerden sakınmak gerekir.

Özellikle araştırma yönünden şizofrenik bozukluğun gidişindeki bazı özel paternlerin, 5. bir karakter kullanarak belirlenmesi arzu edilir. Gidiş en azından bir yıllık bir gözlem süresi aradan geçmeden kodlanmamalıdır.

4.4.1.1 Epidemiyoloji

Tanı kriterlerinin farklılığı ve araştırmalarda kullanılan farklı yöntemler sebebi ile literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Şizofreni prevalansı uluslararası olarak %1'e yakındır. İnsidans ise 10.000 kişide 1,5 civarındadır (135). Bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre, şizofreninin medyan sıklığı 15.2/100.000'iken, farklı toplumlarda 7.7-43/100.000 değerleri arasında değişkenlik göstermektedir (136). Türkiye'de yaşam boyu şizofreni yaygınlığı, Binbay'ın (2011) 56 araştırmayı dahil ettiği meta-analiz çalışmasında %0,8 olarak bulunmuştur (137).

Şizofreni tanısını, erkeklerin kadınlara kıyasla 1.4:1 oranında daha fazla aldığı bildirilmiştir. Şizofrenide başlangıç tipik olarak ergenlik dönemindedir, ancak erkeklerde kadınlara göre daha erkendir (138). Ayrıca prognoz kadınlarda erkeklere göre daha olumludur (139). Şizofreni her toplumda ve her sosyoekonomik seviyede görülmekle birlikte; düşük sosyoekonomik düzeylerde, kent yaşamında, göçmenlerde (140) ve bekarlarda daha sık bildirilmektedir (141). Esrar kullanımı istatistiki olarak anlamlı olduğu bildirilen risk faktörlerindedir (142). Şizofreni hastalarının yaşam süresinin topluma göre %20 daha kısa olduğu bildirilmiştir (143).

4.4.1.2 Şizofreni hastalığında pozitif-negatif semptom ayrımı

Çoğu klinisyen ve araştırmacı, şizofreni hastalığının heterojen bir yapısı olduğu konusunda hemfikirdir (131). Kraepelin'in her ne kadar bazen "üniter bir konumu" temsil ettiği düşünülse de Dementia Praecox ve Paraphrenia isimli çalışmasında, bozukluğun alt tiplere ayrılması gerektiğine ve çeşitli alt tiplerin frontal veya temporal alanlar gibi farklı serebral lokalizasyonları yansıtabileceğine dair olan iddiasını açık bir şekilde belirtmiştir (144, 145). Bu sebeple, şizofreni hastalığında pozitif ve negatif semptomlar arasındaki ilk ayrımın Kraepelin (1919) tarafından yapıldığı söylenebilir (146). Kraepelin pozitif ve negatif semptom terimlerini kullanmamasına rağmen; yoğun kayıp ve eksikliklerle ortaya çıkan belirtiler ve yıkıcı belirtiler olmak üzere iki semptom sınıfı tanımlamıştır (144). Kraepelin'in çalışmasındaki bu örtük ayrım, şizofreni semptomlarını temel ve ikincil olarak ayıran Bleuler'in (1950) yazılarında daha açık hale gelmiştir. Bleuler'in görüşüne göre temel belirtiler; duygulanımda

bozukluk, düşünce akışında bozukluk, ambivalan duygulanım ve otizmden oluşmaktadır. İkincil belirtiler ise tamir mekanizmalarının birer sonucu olarak ortaya çıktığını düşündüğü halüsinasyon, delüzyon ve katatoniden oluşmaktadır. Bunlara ek olarak her hastada düşünce içeriğinde bozulma olmalıdır ve bilinç, oryantasyon ve bellek işlevlerinde bozukluk gözlenmemelidir (132). Daha sonra, Crow (1980) bu ayrımın aslında fizyopatoloji ve etiyoloji çalışmalarını kolaylaştıracak bir şizofreni tipolojisi yaratmak için kullanılabileceğini öne süren ilk kişi olmuştur (147) ve şizofreninin tip 1 ve tip 2 olarak adlandırdığı iki ana sendroma ayrılabilceğini öne sürmüştür. Tip 1 şizofreni, belirgin pozitif semptomlar, normal beyin yapısı, tedaviye görece iyi yanıt ve muhtemelen dopaminerjik olan altta yatan nörokimyasal bir mekanizma ile karakterize edilirken; tip 2 şizofreni, belirgin negatif semptomlar, bilgisayarlı tomografik (BT) taramada görülen yapısal beyin anormallikleri, bozulmuş bilişsel işlevler ve tedaviye görece kötü yanıt ile karakterize edilmiştir (148). Crow, şizofreni hastalarının klinik belirtilerini pozitif ve negatif semptomlar olarak sınıflayabilmek için özel bir yöntem geliştirmemiştir. Ancak, Andreasen ve diğerleri, yalnızca bozukluğun klinik fenomenolojisine dayanan pozitif-negatif ayrımının çalışılmasını kolaylaştıracak bir dizi ölçüt önermiştir (149). Strauss şizofreninin belirtilerini pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve ilişkilendirme bozuklukları olarak üç başlığa ayırmıştır (150). Carpenter'da yine üç başlık kullanmıştır: Psikotik semptomlar, negatif semptomlar ve bilişsel semptomlardır (151).

Şizofreninin fenomenolojisi hakkındaki mevcut düşünce, pozitif ve negatif belirtiler arasında ayrım yapmanın altını çizmektedir (126). Bleuler, "Şizofreniler Grubu" adlı kitabında alt tiplerin önemini vurgulamış, Kleist-Leonhard Ekolü, şizofreni alt tipleri için, yine farklı beyin lokalizasyonlarına dayanan ayrıntılı bir sistem önermiştir. Ancak pozitif negatif belirtilerin hiyerarşik veya evrimsel bir model bağlamında, farklı beyin işlev bozuklukları ile ilişkili olarak sınıflama Hughlings-Jackson tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada; negatif belirtiler, beynin bazı bölgelerine verilen hasar yoluyla işlev kaybını temsil ederken, pozitif belirtiler, bu işlevi engelleyen bazı spesifik, daha yüksek kortikal alana verilen hasar yoluyla işlevin serbest bırakılmasını yansıtmaktadır. Hughlings-Jackson, modeli hem nörolojik hem de psikiyatrik bozukluklara uygulanmıştır (149). Bu modelde, pozitif semptomları oluşturan psikotik belirtilerin salıverme fenomeni olduğu, apati ve afektif küntleşme

gibi negatif semptomların ise yaygın işlev kaybını yansıttığı düşünülmektedir. Hughlings-Jackson'ın beyin işlevine ilişkin kavramsal modeli, çoğu nörolojik veya çoğu psikiyatrik sendrom için kesin olarak geçerli olmasa da, pozitif-negatif belirtiler arasındaki ayrımın, tanımlayıcı fenomenoloji için yararlı olduğu konusunda genel bir kanı vardır (131,152).

4.5. Dinlenim Durumu Ağları

Sinirbilim araştırmaları, beyin işlevselliğinin nasıl organize olduğuna odaklanmaktadır. Tarihsel olarak fonksiyonel lokalizasyon çalışmalarını Pierre Paul Broca'nın lezyon-semptom haritalama çalışmalarına dayanmaktadır (153). Devamında gelişen nörogörüntüleme teknikleri ile fonksiyon lokalizasyon ilişkisi fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yaygın olarak kullanılan fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olan fMRG kan oksijen seviyesi bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent-BOLD) sinyalin değişimini ölçmektedir. BOLD sinyali ise değişen oksijen ihtiyacına bağılı olarak ortaya çıkan oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranının paramanyetik ve diamanyetik özelliklerinin yarattığı değişimi ifade etmektedir. Bu değişim fMRG tarafından kaydedilmektedir (154). Beyin fMRG çalışmalarında en sık kullanılan paradigma bilişsel, duysal veya motor görev esnasındaki BOLD sinyalinin kontrol durumuna göre değişimini gözlemlemektir (155). Görece daha yeni bir yaklaşım ise görev olmadığında beyin aktivitesini ölçümlemektir. Bu yaklaşım dinlenim-fMRG yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntem görev dışındaki fonksiyonel beyin aktivitesinin şebeke tipindeki organizasyonun araştırılmasına olanak sağlamaktadır (156). Beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı araştırmak için kullanılan birçok istatistiksel ve matematiksel model olmakla birlikte, en fazla kullanılan yaklaşımlar tohum temelli (seed based) analizler ve bağımsız bileşen analizidir (independent component analysis – ICA) (156–158).

Biswal ve arkadaşları dinlenim durumu beyin aktivitesini ilk kez sol ve sağ motor alanlar arasındaki fonksiyonel senkronizasyonu tanımlayarak göstermişlerdir (159). Devamında yapılan çalışmalarda, anatomik olarak farklı beyin bölgelerinin nöronal aktivasyon desenlerinin zamansal olarak bağılı olduğu başka beyin ağları da tanımlanmıştır. Dinlenim durumu ağlarının ortak özelliği hemodinamik sinyallerinin düşük frekanslı salınımlardan (~0.01–0.1 Hz) oluşmasıdır (159–161). Dinlenim

durumu ağırları farklı şekillerde sınıflanabilmekle beraber; yaygın olarak görev esnasındaki aktivitesinin değişimine göre görev negatif ve görev pozitif ağırlar ve işlevlerine göre duysal, motor ve nörobilişsel ağırlar olarak ayrılmaktadır (157,162). Görev negatif ağırlar dış uyarı yokluğunda, dinlenim durumundayken aktive olan ağırları ifade ederken; görev pozitif ağırlar ise dış uyarı varlığında, görev esnasında aktive olan ağırlardır. Bu iki ağırlar birbirine karşıt olarak çalışmaktadır (157). Görev negatif ağırlar DMN olarak da alandırılmaktadır. DMN; posterior singulat korteks (PCC), preküneus (PCUN), medial prefrontal korteks (mPFC), inferior parietal lobül (IFL) medial temporal lob (MTL) ve inferior temporal lobtan (ITL) oluşmaktadır. DMN en iyi tanımlanmış dinlenim durumu ağırlarından biri olarak görülmektedir. DMN aktivitesi içsel otobiyografik bellek, geçmişi düşünme, geleceği hayal etme, zihin kuramı gibi endojen süreçlerle ilişkili olarak yorumlanmıştır (162–164). Yeni çalışmalar DMN'nin farklı alt sistemleri içerebileceğini göstermektedir. Tanımlanan alt sistemlerden biri olan MTL alt sisteminin bellek süreçlerinde rol oynadığı; mPFC alt sisteminin ise kişi ile ilişkili zihinsel simülasyonlarda rol oynadığı iddia edilmektedir (165). Başka bir organizasyonda ise orta hat yapıları (mPFC ve PCC) ana sistemi oluşturmakta ve ana sistemin yanında iki alt sistem tanımlanmıştır (166).

Duysal ve motor ağırlar görsel ağırlar, işitsel ağırlar ve duysal-motor ağırlardan oluşmaktadır. Görsel ağırların görsel bilginin işlenmesi ve görsel dikkat ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Primer görsel ağırların kalkanin korteks (CAL), lingual girus (LING) ve lateral genikulat çekirdeklerden, sekonder görsel ağırlar ise lateral oksipital korteks (LOC) gibi primer olmayan görme alanlarından oluşmaktadır. İşitsel ağırlar; Heschl girus (HG), temporal pol (TPO) ve planum temporale (pTE) gibi primer ve sekonder işitme alanlarından oluşmaktadır. Duysal-motor ağırlar ise presantral girusta yer alan primer motor alan ve postsantral girusta yer alan primer somatasensoryel alanlardan oluşmaktadır (164). Nörobilişsel ağırlar ise DMN, dikkat çekicilik ağırları (SN) ve yürütücü kontrol ağırları (ECN) kapsamaktadır. SN duysal ve duygusal bilgilerin regülasyonundan ve filtrelenmesi ile ilişkili olup dorsal anterior singulat korteks ve orbital fronto-insular korteks alanlarını içermektedir (167). ECN çalışkan bellek, bilgileri manipüle etme, dikkat kontrolü gibi bilişsel süreçlerle ilişkilidir ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) ve posterior parietal korteksi (PPC) kapsamaktadır (167). Ayrıca iki farklı dikkat süreci ile ilişkili olarak ventral dikkat ağırları

(VAN) ve dorsal dikkat ağı (DAN) tanımlanmıştır. VAN aktivitesi aşağıdan yukarıya dikkat süreçleri ile ilişki bulunmuşken, DAN aktivitesinin ise yukarıdan aşağıya dikkat süreçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. VAN temporoparietal alanlar ve ventral frontal korteks içindeki beyin bölgelerinden oluşurken, DAN intraparietal sulkus ve frontal göz alanlarını içermektedir (168,169). Tanımlanan bu ağların fonksiyonları ve/veya anatomik karşılıkları konusunda henüz tam bir fikir birliği olmasa da; endojen ve ekzojen uyaranların işlenmesini dinamik olarak kontrol ettikleri söylenebilir.



5. MATERYAL VE METOT

5.1. Amaç

Bu çalışmada, PH'de izlenen apati ve halüsinasyonun karşılaştırmalı olarak fonksiyonel beyin ağları üzerinden incelenmesi ve nöropsikometrik korelatlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), Fonksiyonel Görüntüleme ve Kognitif Afektif Nörobilim Laboratuvarında (fINCAN) yürütülmüştür. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.08.2019 tarihinde 605 sayı no ile onay alınmıştır.

5.3. Çalışmanın Katılımcıları

Çalışmaya, İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'ne başvuran, PH hastalığı tanısı alan, gönüllü olur formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden, 52 katılımcı dahil edilmiştir. Bu katılımcılar aynı zamanda "Parkinson Demansının Erken Teşhisinde Kullanılabilecek İnvaziv Olmayan, Yenilikçi ve Kombinotoryal Biyobelirteçler", (başvuru sahibi Prof. Dr. Süleyman Yıldırım) başlıklı TÜBİTAK projesine dahil olan katılımcılardır. Katılımcıların tedavileri aynı şekilde sürdürülmüş, müdahil olunmamıştır. Katılımcıların günlük toplam levodopa ve eşdeğer dozları hesaplanmıştır.

5.3.1. Dahil edilme kriterleri

UKPDSBB kriterlerine göre PH tanısı almak.

5.3.2. Dışlanma kriterleri

Çalışma için onay vermemek.

Parkinson plus sendromları şüphesi (piramidal-serebellar muayene bulguları, yukarı bakış paralizisi, otonom disfonksiyon vb.) olması.

Öz geçmişinde alkol/madde bağımlılığı, inme, kafa travması, intoksikasyon, epileptik nöbet öyküsü olması.

5.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya apatisi olan PH hastaları (a-PH), halüsinasyonu olan PH hastaları (h-PH), apatisi ve halüsinasyonu olan PH hastaları (ha-PH) ve apatisi ve halüsinasyonu olmayan (p-PH) PH hastaları dahil edilmiştir. Klinik değerlendirmelerinde apati bulgusu olan, nöropsikiyatrik envanterde (Neuropsychiatric Inventory-NPI) apati bulgusu olan ve Apati Değerlendirme Ölçeği'nden (Apathy Evaluation Scale - AES) 36 puan ve üzeri alan hastalar a-PH grubuna, klinik değerlendirmelerinde halüsinasyon bulgusu olan, NPI'da halüsinasyon bulgusu olan ve Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği'nden (University of Miami Parkinson's Disease Hallucinations Questionnaire - UM-PDHQ) 3 puan ve üzeri puan alan katılımcılar h-PH grubuna, apati ve halüsinasyon kriterlerinin her ikisini de karşılayan katılımcılar ha-PH grubuna, apati ve halüsinasyon bulguları olmayan katılımcılar p-PH grubuna dahil edilmiştir.

5.5. Veri Toplama Araçları

5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği epikriz raporları, hastalardan alınan detaylı anamnez ve araştırmacı tarafında geliştirilen demografik veri formu ile demografik veriler kaydedilmiştir.

5.5.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi

Bilişsel işlevler nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirilmiştir. Nöropsikometrik bataryada kullanılan testler eğitim durumuna göre değişiklik göstermektedir. Nöropsikometrik değerlendirme ortalama iki saat sürmektedir.

Nöropsikolojik test bataryası:

- Kişisel/Güncel Bilgiler ve Oryantasyon Değerlendirmesi
 - Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) Kişisel ve aktüel bilgiler
 - WBÖ Oryantasyon
- Dikkat Değerlendirmesi
 - WMS R Sayı menzili
 - İleri sayı menzili
 - Geri sayı menzili
- Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

- Stroop Renk ve Kelime Testi (Stroop Color Word Test-SCWT)
- Sözel Akıcılık Testleri
- Semantik akıcılık
 - Fonemik akıcılık
 - Meyve-isim akıcılığı
- Soyutlama becerileri testleri
 - Atasözleri
 - İkili benzerlikler
- Saat çizme testi (Clock Drawing Test-CDT)
- Bellek Değerlendirilmesi
 - WBÖ Görsel Bellek
 - WBÖ Mantıksal Bellek
 - Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)
- Dil İşlevlerinin Değerlendirilmesi
 - Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test-BNT)
- Vizuo-konstrüktif İşlevlerin Değerlendirilmesi
 - Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test-BFR)
- Duygudurum Değerlendirilmesi
 - Yesavege Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)
 - Apati Değerlendirme Ölçeği (AES)
- Davranışsal Bulguların Değerlendirilmesi
 - Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory - NPI)
- Bilişsel Durumun Genel Değerlendirilmesi
 - Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination-MMSE)
- Demans Düzeyinin Değerlendirilmesi
 - Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating-CDR)

5.5.2.1. Kişisel güncel bilgiler ve oryantasyon

WBÖ alt testleridir (170,171). Katılımcının kişisel ve güncel bilgileri hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan 6 soru ve katılımcının zamansal ve mekansal

oryantasyonunu değerlendirmeyi amaçlayan 6 soru olmak üzere toplam 12 sorudan oluşmaktadır. Sorular eğitim durumuna göre değişmektedir.

5.5.2.2. Sayı menzili testi

WBÖ alt testleridir (170,171). Sayı dizileri işitsel dikkat ve kısa süreli bellek kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir (172). Düz sayı dizisi ve ters sayı dizisi olmak üzere dikkatin basit ve karmaşık formu ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Düz sayı dizisi performansı daha çok dikkati sürdürme becerisini gösterirken, ters sayı dizisi çalışan bellek performansını göstermektedir. Düz sayı dizisi 3 basamaklı rastgele sayı dizilerinden başlamakta ve 8 basamaklı sayı dizilerinde bitmektedir. Her basamakta 2 farklı sayı dizisi bulunmaktadır. Sayıların her biri saniyede bir sayı olacak şekilde okunmaktadır. Seri tamamlandıktan sonra da katılımcıdan söylenen sayı dizilerinin doğru sırayla tekrar etmesi istenmektedir. Katılımcı diziyi doğru tekrar edilebilirse sonraki basamağa geçilmektedir. İki sayı dizisinde arka arkaya hata yapılırsa test sonlandırılmaktadır. Doğru tekrar edilen en yüksek basamaklı düz sayı dizisi hastanın ileri sayı menzilini oluşturmaktadır. Ters sayı dizisinde ise birer saniyede bir sayı hızında okunan sayı dizisinin ters sırayla, yani sondan başa tekrar edilmesi istenmektedir. Düz sayı dizisinde olduğu gibi iki sayı dizisinde arka arkaya hata yapılırsa test sonlandırılmaktadır. Doğru tekrar edilen en yüksek basamaklı ters sayı dizisi hastanın geri sayı menzilini oluşturmaktadır.

5.5.2.3. Stroop renk ve kelime testi

Stroop renk ve kelime testi (Stroop Color and Word Test-SCWT), deneysel ve klinik amaçlar için yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden biridir. Kognitif esneklik, dikkat, bilgi işleme hızı, çalışma belleği gibi frontal işlevlerle ilişkilidir. 1935 yılında J.R. Stroop tarafından geliştirilen testin (173), Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise Bilnot Bataryası kapsamında yapılmıştır (174). Stroop'a göre, SCWT bilişsel müdahaleyi engelleme yeteneğini değerlendirmektedir. Test; mavi, kırmızı, yeşil renklerdeki 60 kutu ve ifade ettiği renk ile mürekkep renginin uyumlu olmadığı (örneğin yeşil mürekkep ile yazılmış kırmızı rengi) 60 tane mavi, kırmızı ve yeşil kelimelerinden oluşmaktadır. Katılımcılara üç görev verilmektedir. İlk görevde katılımcılardan gördükleri renkli kutulardaki renkleri adlandırmaları istenmektedir. İkinci görevde ifade ettiği renk ile mürekkep renginin uyumlu olmadığı kelimelerin

okunması istenmektedir. Katılımcının kelime listesini okuma süresi kaydedilmektedir. Üçüncü görevde ise katılımcılardan, ifade ettiği renk ile mürekkep renginin uyumlu olmadığı kelimelerin mürekkep renklerini söylemeleri istenmekte ve süre kaydedilmektedir. Bu görevde katılımcı daha otomatikleşmiş bir görev olan okumayı engellemeli ve daha az otomatikleşmiş bir görev olan mürekkep rengini adlandırmayı gerçekleştirmelidir. Daha otomatikleştirilmiş süreci engellemedeki bu zorluğa Stroop etkisi denir (173). Mürekkep rengini söyleme süresi testi bitirme süresini, mürekkep rengini söyleme süresi ile kelime okuma süresi arasındaki fark ise süre farkını oluşturmaktadır. Ayrıca hata sayısı ve spontan düzeltme sayısı kaydedilmektedir.

5.5.2.4. Sözel akıcılık testleri

Sözel akıcılık testlerinde, sözcük bilgisi, uzun süreli bellek işlevleri, çalışma belleği, dikkat işlevleri, bilgi işleme hızı, uygunsuz uyarının inhibe edilmesi gibi işlevleri değerlendirilmektedir. Bu bakımdan sözel akıcılık testleri; dil işlevlerinin, yürütücü işlevlerin ve bellek işlevlerinin değerlendirildiği kompleks bir testtir (172). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 1994 yılında yapılmıştır (175). Sözel akıcılık testlerinden biri olan semantik akıcılık testinde katılımcıya bir kategori (hayvan) verilmekte ve katılımcının 1 dakika içerisinde verilen kategoride olabildiğince fazla kelime üretmesi istenmektedir. Fonemik akıcılık testinde katılımcıya farklı harfler (K, A, S) verilmekte ve katılımcıdan 1 dakika içerisinde olabildiğince fazla, verilen harflerle başlayan özel isim olmayan kelimeler söylemesi istenmektedir. Meyve isim akıcılığında ise katılımcılardan 1 dakika içerisinde bir insan ismi bir de meyve ismi söyleyerek isim-meyve çiftleri oluşturmaları istenmektedir. Toplam kelime sayısı, kategori dışı kelime sayısı ve perseverasyon sayısı kaydedilmektedir.

5.5.2.5. Soyutlama becerileri testleri

Soyutlama becerileri atasözü yorumlama ve ikili benzerlikler testleri ile değerlendirilebilir. Atasözü yorumlamada katılımcıya verilen atasözlerinin somut olarak mı anlaşıldığı yoksa soyut anlamıyla mı yorumlandığı incelenmektedir. Kelime çiftleri testinde ise katılımcılara “Köpek-Aslan”, “Hava-Su” gibi 10 tane kelime çifti verilir ve bu kelime çiftlerinin arasındaki ilişkinin söylenmesi istenmektedir. Somut yanıt verilmesi, ikincil benzerlik kurulması veya fark söylenmesi soyut düşünme becerisinin bozulduğu şeklinde yorumlanmaktadır (176).

5.5.2.6. Saat çizme testi

Saat çizme testi (Clock drawing test-CDT), hastadan bir saat çizmesinin istendiği sözlü olmayan bir tarama aracıdır. Sayıların dairenin etrafına yerleştirilmesi görsel-uzaysal becerileri, sayısal sıralama ise planlama becerilerini gerektirmektedir. Daha sonra hastadan saatin ibrelerini saat on biri on dakika geçeyi gösterecek şekilde çizmesi istenmektedir. Test ayrıca uzun süreli dikkati, hafızayı, işitsel işlemlemeyi, motor programlamayı, motor planlamayı ve engellenme toleransını da değerlendirmektedir. Bu testin avantajları arasında kısa sürede bitmesi, uygulama ve puanlama kolaylığı, dil ve kültürel önyargıların olmaması yer almaktadır (177).

5.5.2.7. Görsel bellek alt testi

WBÖ alt testlerinden biridir. Bu testte görsel bellek, görsel algı ve görsel motor yetenekler değerlendirilmektedir (171). Test ayrı kartlarda sunulan, artan karmaşıklıkta dört geometrik desen içermektedir. Kartlar katılımcıya 8-10 sn. gösterilmektedir. Katılımcıdan verilen süre boyunca kartlardaki deseni aklında tutması ve kart gösterimi bittikten sonra aynı deseni çizmesi istenmektedir. İlk çizim katılımcının anlık kayıt puanını oluşturmaktadır. 30-40 dakika geçtikten sonra bu defa şekiller gösterilmeden katılımcıdan aklında kalanları çizmesi istenmektedir. İkinci çizimden aldığı puan ise uzun süreli bellek performansını göstermektedir. Daha sonrasında her bir şekil için tanıma kartları gösterilmekte ve katılımcının çeldiriciler arasından doğru şekli tanıması istenmektedir. İlk resim 0'dan 3'e kadar, ikinci resim 0'dan 5'e kadar ve üçüncü resim 0'dan 7'ye kadar puanlanabilmektedir. Testten alınabilecek maksimum puan 15'tir.

5.5.2.8. Mantıksal bellek alt testi

WBÖ alt testlerinden biridir. Sözel epizodik belleği ölçmek için tasarlanmıştır. Bellek işlemlemesine ait kodlama, depolama ve geri çağırma süreçlerini ölçmektedir (171). Tematik olarak bağımsız iki hikayeden oluşmaktadır. Yirmi beş maddeden oluşan hikayeler okunduktan sonra, katılımcıdan aklında kalanları söylemesi istenmektedir. Bu, anında geri çağırma puanını oluşturmaktadır. Otuz dakika sonra katılımcıdan aklına kalanları bir daha söylemesi istenmektedir. Bu, ise gecikmeli geri çağırma puanını oluşturmaktadır. Her doğru ayrıntıya bir puan verilmektedir. Daha sonra tanıma soruları sorulmaktadır. Mantıksal bellek, kavramsal organizasyon ve

şema oluşumu gibi bir dizi üst düzey bilişsel işleve bağlı olduğundan, belleğin anlatı niteliğindeki doğasını ortaya koyduğu düşünülmektedir.

5.5.2.9. Öktem-sözel bellek süreçleri testi

Sözel bellek süreçleri testi (SBST) bellekle ilişkili birçok parametreyi ölçebilen bir kelime öğrenme listesidir (178). Bu testin güvenilirlik ve geçerlik çalışması 1992 yılında Öktem tarafından yapılmıştır. Testin A, B ve C olmak üzere farklı kelime dizilerinden oluşan 3 formu vardır. Bu çalışmada A formu kullanılmıştır. Testte birbiri ile ilişkisi olmayan 15 farklı kelime (nehir, ev, anne vb.) yer almaktadır. Bu kelimeler birer saniye ara ile katılımcıya okunmakta ve her deneme bittiğinde katılımcıdan aklında kalanları söylemesi istenmektedir. Katılımcının ilk denemede aklında kalanları söylediği kelime sayısı anlık kayıt skorunu oluşturmaktadır. Devamında kelime dizisi toplam 10 kere daha okunmakta ve her deneme bitiminde katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenmektedir. 10 deneme boyunca söylediği aklında kalan kelime sayısının toplamı öğrenme puanını oluşturmaktadır. Denemeler tamamlandıktan 30 dk sonra katılımcılardan aklında kalan kelimeleri bir daha söylemesi istenmektedir. Bu da kendiliğinden geri getirme puanını oluşturmaktadır. Hatırlayamadığı kelimeler için tanıma listesinden yararlanılmakta, tanıdığı kelimeler de tanıma skorunu oluşturmaktadır.

5.5.2.10. Boston adlandırma testi

Boston adlandırma testi (Boston naming test-BNT) dil işlevlerinden biri olan adlandırma becerisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (179). BNT uyaranları sık ve nadir kullanılan kelimelerden oluşan, değişen zorluklardaki nesnelere çizgi resimlerinden oluşmaktadır. Resimler katılımcılara gösterildikten sonra, katılımcıların gördükleri resimleri adlandırması istenmektedir. Yirmi saniye içinde spontan yanıt verilmez ise, iki tür ipucu (bir fonemik, bir semantik) verilebilmektedir. Kendiliğinden üretilen doğru yanıt sayısı, fonemik ipucu sayısı, semantik ipucu sayısı, hiç adlandırılmayan madde sayısı, sadece işlevin söylendiği madde sayısı, semantik/leksikal parafazi ve diğer tepki yanıtları kaydedilmektedir. Kendiliğinden üretilen doğru yanıt sayısı 1 puan olarak değerlendirilmektedir.

5.5.2.11. Benton yüz tanıma testi

Benton yüz tanıma testi (Benton face recognition test-BFRT) yüz tanıma becerisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (180,181). Türkiye’de testin standardizasyonu, geçerlilik ve güvenilirliği Keskinçelik tarafından yapılmıştır. Kısa ve uzun olmak üzere iki formu vardır. Kısa formda 13 madde, uzun formda ise 22 madde bulunmaktadır. Testte öncelikle hedef yüz fotoğrafı gösterilmektedir. Ardından katılımcıdan, farklı aydınlatma koşulları altında ve farklı perspektiflerle fotoğraflanan 6 yüz arasından, hedef resmi eşleştirmesi istenmektedir. İlk 6 maddede tek eşleştirme yapılırken, 7. maddeden itibaren 3 eşleştirme yapılması gerekmektedir. Yapılan her doğru eşleştirme 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Kısa formdan alınan puan uzun form puanına dönüştürülmektedir. Ayrıca normların yaş ve eğitim düzeyi için düzeltme faktörleri vardır. Kısa formdan alınabilecek maksimum puan 27, uzun formdan alınabilecek maksimum puan 54’tür.

5.5.2.12. Yesavage geriatrik depresyon ölçeği

Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilen GDÖ yaşlı nüfusta depresyonu değerlendirme amacıyla geliştirilmiş öz bildirim dayalı bir ölçektir (182). Ölçek, katılımcılardan geçen hafta nasıl hissettiklerine ilişkin olarak evet veya hayır şeklinde yanıt vermelerinin istendiği 30 maddeden oluşmaktadır. Otuz maddenin onu negatif, yirmisi ise pozitif maddedir. Depresyon bulgusu ile uyumlu cevaplar 1, depresyon bulgusu ile uyumlu olmayan cevaplar 0 olarak puanlanmaktadır. Alınabilecek minimum puan 0, maksimum puan 30’dur. 0-9 puan arası normal, 10-19 puan arası ılımlı depresyon bulgusu ve 20-30 puan arası şiddetli depresyon bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

5.5.2.13 Apati değerlendirme ölçeği (AES)

AES, Marin (1991) tarafından amaçlı davranıştaki azalma olarak tanımlanan apatinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (183). 18 sorudan oluşmaktadır. Yanıtlar 4’lü likert skala (hiç – çok az – biraz – çok) ile verilmektedir. Ölçekten alınabilecek minimum puan 18 maksimum puan 72’dir. Ölçekten alınan puan arttıkça apati bulgusunun arttığı gösterilmektedir. Travmatik beyin hasarı ve edinilmiş beyin hasarı olan hastalarda yapılan çalışmalarda kesme puanı 34 olarak belirlenmiştir (184–186). Çalışmada ölçekten 36 ve üzeri puan alan katılımcılar a-PH grubuna atanmıştır.

5.5.2.14. Nöropsikiyatrik envanter

Nöropsikiyatrik envanter (Neuropsychiatric inventory – NPI), Cummings ve arkadaşları (1994) tarafından demansla ilgili ortaya çıkan davranışsal semptomları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması ve uyarlaması 2005 yılında yapılmıştır (187). Değerlendirme hastaya bakım veren kişi ile yapılmaktadır. NPI; hezeyanlar, halüsinasyonlar, ajitasyon/agresyon, depresyon/disfori, anksiyete, elasyon/öfori, apati/kayıtsızlık, disinhibisyon, irritabilite/labilite, anormal motor davranış, uyku/gece davranışları, iştah ve yeme değişimleri olmak üzere 12 davranışsal alt alandan oluşmaktadır. Bakım verene her alt alan için bir tarama sorusu sorulmaktadır. Eğer bu soruya verilen yanıtta söz konusu alt alan ile ilgili sorun olduğu anlaşılırsa, alt alanla ilgili tüm sorular bakım verene sorulmaktadır. Semptomların sıklığı 4 puanlık, semptomların şiddeti 3 puanlık ve semptomların neden olduğu sıkıntı ise 5 puanlık ölçek ile değerlendirilmektedir. Semptomun sıklığına ve şiddetine ilişkin puanların çarpılması ile alt alanın toplam puanı elde edilmektedir. (188)

5.5.2.15. Mini mental durum testi (MMSE)

Mini mental durum değerlendirmesi (Mini mental state examination-MMSE), klinik çalışmalarda ve genel uygulamada bilişsel bozulmayı saptamak için yaygın olarak kullanılan bir tarama testidir. Bilişin yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan alanlarını değerlendiren hızlı ve kolay ölçüm yöntemlerinden biridir. Okur yazar olmayanlar için modifiye formu geliştirilmiştir. 2002 yılında Türkçe standardizasyonu yapılmıştır (189). Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. MMSE puanı 24 ve altı kognitif bozulma olarak kabul edilmektedir..

5.5.2.16. Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR)

Klinik demans değerlendirme ölçeği (Clinical dementia rating scale-CDR), demans teşhisi konan hastaları evrelemek amacıyla Hughes ve arkadaşları (1982) tarafından geliştirilen bir derecelendirme ölçeğidir (190). Demans hastalarının bilişsel, davranışsal ve işlevsel yönlerini değerlendiren, yapılandırılmış ve klinisyen tarafından derecelendirilen bir ölçümdür. Bir zihinsel durum muayenesi veya envanteri yerine, değerlendirici, mevcut tüm bilgilere dayanarak altı alt eksenle evreleme yapmaktadır.

Alt eksenler bellek, oryantasyon, yargılama ve problem çözüme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı ve hobiler ve kişisel bakım becerilerinden oluşur. Günümüzde kullanılan puanlama sistemi Morris ve arkadaşları (1993) tarafından geliştirilmiştir. Kişisel bakım becerileri alt eksen hariç, diğer eksenler 0 – 0,5 – 1 – 2 – 3 puanları ile değerlendirilmektedir. Kişisel bakım alt alanı ise 1 – 2 – 3 puanları ile değerlendirilmektedir. Daha sonra bu puanların birleştirilmesi ile global CDR puanı belirlenmektedir. Global CDR puanının belirlenmesinde bellek alt ekseninin ağırlığı diğer alt eksenlere kıyasla daha fazladır. Global CDR puanınının 0 olması normal yaşlılık, 0,5 olması hafif bilişsel bozukluk, 1 olması erken evre demans, 2 olması orta evre demans ve 3 olması ileri evre demans olarak yorumlanmaktadır.

5.5.3. Parkinson hastalığı değerlendirme testleri

BPHDÖ, PH evresi Hoehn Yahr Parkinson Evreleme Ölçeği, halüsinasyon durumu Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği (UM-PDHQ) ve REM uykusu, REM Uyku Davranış Bozukluğu Tarama Anketi (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire-RBDSQ) ile değerlendirilmiştir.

5.5.3.1. Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği

Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (Unified Parkinson's disease rating scale-UPDRS) PH'nin belirti ve semptomlarını azaltmak için kullanılan ilaçlara verilen yanıtı izlemek için nörologlar tarafından ilk kez 1987 yılında geliştirilmiş bir derecelendirme aracıdır. 2003 yılında Hareket Bozuklukları Derneği tarafından düzenlenmiş ve son düzenleme Parkinson Hastalığı'nda Değerlendirme Ölçeği Çalışma Komisyonu'nun eleştirileri göz önünde bulundurularak 2008'de yapılmıştır (191). Mental durum, davranış ve ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve tedavi komplikasyonları alt başlıklarından oluşmaktadır. İlk üç bölüm 0-4 (0= normal/problemsiz, 1=hafif problemler, 2=orta problemler, 3=ciddi problemler) derecelendirme ölçeği ile puanlanmaktadır. Dördüncü bölümde evet-hayır soruları ve derecelendirme soruları bulunmaktadır. Toplam 42 sorudan oluşmaktadır. Artan puanlar PH klinik bulgularının şiddetine işaret etmektedir.

5.5.3.2. Hoehn Yahr Parkinson evreleme ölçeği

Ölçek 1967 yılında Hoehn ve Yahr tarafından geliştirilmiş, 1983 yılında Larsen ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. PH'ye bağlı fonksiyonel bozuklukların

evrelendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Hastalığın ilerlemesini tanımlamaya yardımcı olmaktadır. BPHDÖ ile birlikte kullanılmaktadır. Hasta ve bakım verenlerin verdiği öykü ve klinik muayene sonucunda evreleme yapılmaktadır. PH ilerlemesinin beş aşamasını tanımlamaktadır. Birinci evre, en erken aşamadır. PH semptomları hafiftir ve vücudun sadece bir tarafında görülmektedir. Minimal düzeyde veya hiç işlevsel bozulma yoktur. İkinci evre PH'nin erken aşamalarına işaret etmektedir. Bilateral tutulum veya dengede bozulma olmaksızın orta hat semptomları ile karakterizedir. İkinci evre, birinci evreden aylar veya yıllar sonra gelişebilmektedir. Üçüncü evre orta aşama olarak kabul edilmekte ve denge kaybı ve hareket yavaşlığı ile karakterizedir. Düşmeyi önlemek için gerekli olan hızlı, otomatik ve istem dışı ayarlamaların yapılamaması nedeniyle denge bozulmakta ve bu aşamada düşmeler görülebilmektedir. Ancak hasta günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonelliğini sürdürmektedir. Dördüncü evrede hasta bazı günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duymaktadır. Beşinci evre en ileri aşamayı işaret etmektedir. Beşinci evredeki PH hastaları yardım almadan sandalyeden veya yataktan kalkamayabilir, ayakta dururken veya dönerken düşme eğilimi gösterebilir, yürürken donabilir veya tökezleyebilmektedirler. (192).

5.5.3.3. Miami Üniversitesi Parkinson hastalığı halüsinasyon ölçeği

Miami Üniversitesi Parkinson hastalığı halüsinasyon ölçeği (UM-PDHQ), yapılandırılmış bir görüşme ile klinisyen tarafından uygulanan bir ankettir (193). PH hastalarında ortaya çıkan halüsinasyonun şiddetini ve niteliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Halüsinasyonun şiddetini belirlemek için için; modalite, sıklık, süre, içgörü ve duygusal yük gibi durumları tanımlaya yönelik 6 soru ve halüsinasyonun niteliğini gösteren 14 soru olmak üzere toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Halüsinasyon şiddetinden alınabilecek minimum puan 0 ve maksimum puan 14'tür. Çalışmamızda UM-PDHQ ölçeğinden 3 puan ve üzeri alan katılımcılar h-PH grubuna dahil edilmiştir.

5.5.3.4. REM uyku davranış bozukluğu tarama anketi (RBDSQ)

RBDSQ, katılımcıların uyku davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilen bir kendini değerlendirme aracıdır (194). Anket evet-hayır sorularını içeren 10 maddeden oluşmaktadır. Anketten alınabilecek en yüksek puan 13'tür. İlk dört madde

rüyaların sıklığı, içeriği ve uyku davranışları ile ilişkisini ölçmektedir. Beşinci madde yatak partnerine zarar verip vermediğini sorgulamaktadır. Altıncı madde uykudaki motor davranışı değerlendiren dört alt maddeden oluşmaktadır. Yedinci ve sekizinci maddeler gece uyanmaları, dokuzuncu madde uyku bozukluğu ve onuncu madde ise herhangi bir nörolojik bozukluk olup olmadığına odaklanmaktadır.

5.5.4. fMRG protokolü

Katılımcıların fonksiyonel ve anatomik manyetik rezonans görüntüleme kayıtları 3 Tesla (T) Philips Ingenia CX (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) cihazı ile kaydedilmiştir. Anatomik görüntüler için, tüm kafa ve boynu içine alan T1 ve T2-ağırlıklı görüntüleme sekansları ile yüksek çözünürlüklü 1 mm³ izotropik sagittal 190 kesit alınmıştır (FOV: 240 x 240). İki çekim toplam 12 dakika sürmüştür. Fonksiyonel dinlenme durumu verisi single-shot echo planar görüntüleme (EPI) sekansı ile 3 mm izotropik 48 kesit, 300 dinamik çekim kaydedilmiştir. (TR/TE: 2000/30 ms, FA: 52°; matriks: 80x80) ve 10 dakika sürmüştür. Fonksiyonel çekimler sırasında katılımcıların hareketsiz bir şekilde, gözlerini açık tutarak bir noktaya bakışlarını sabitlemeleri, sayı saymak gibi spesifik ve tekrarlayıcı bir zihinsel görevle meşgul olmamaları istenmiştir. Görüntüleme çalışmalarında süre uzadıkça MR cihazı içerisinde yatar pozisyonda bulunan katılımcıların uyanıklık düzeyleri azalmaktadır. Beyin işlevsel görüntüleme verilerinin uyanıklık düzeylerinden etkilenmemesi için katılımcıların uyanıklık düzeylerinin yüksek olduğu çalışmanın başlangıç aşamasında fonksiyonel görüntüleme yapılmıştır. Anatomik görüntülemelerin yapıldığı çekimin kalan aşamalarında katılımcıların gözlerini kapatarak dinlenmeleri sağlanmıştır. MRG çekimleri hazırlık aşamaları ile birlikte ortalama 30 dakikada tamamlanmıştır.

5.5.5. fMRG veri analizi

fMRG yöntemi ile elde edilen verilerin ön işleme aşamalarında ve dinlenme durumu ağlarının analizinde Linux Mint 18.3 işletim sistemi üzerinde FMRIB FSL ver. 6.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) yazılım paketi kullanılmıştır (195). MR cihazından alınan DICOM formatındaki ham veriler NIFTI formatına dcm2niix (ver. V1.0.20170724) yazılım aracı ile dönüştürülmüştür. Anatomik kafa görüntülerinden beyin dokusunun ayrıştırılması için fsl_anat scripti kullanılmıştır. Bu yazılımla anatomik görüntülerde beyin dokusunun ayrıştırılması (Brain Extraction) ve bias field

correction yapılmıştır. Sonraki aşamada fonksiyonel görüntülerin işlenmesi için yine FSL yazılım paketinde bulunan FEAT aracı kullanılmış ve katılımcı düzeyinde kafa hareketi nedeniyle ile eşleşmeyen fonksiyonel beyin görüntülerinin birbirine hizalanması, katılımcının kendi yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüleriyle fonksiyonel beyin görüntülerinin karşılaştırılması, doğrusal ve doğrusal olmayan dönüşümlerle fonksiyonel ve anatomik görüntülerin MNI 152 standart beyin şablonuna karşılaştırılması aşamaları gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel verilerdeki gürültü sinyallerinin ayrıştırılması ve temizlenmesi için FSL'nin MELODIC aracı (sürüm 3.14) ile katılımcı düzeyinde fonksiyonel veriler bağımsız bileşen analizi (ICA - independent component analysis) ile zamansal olarak birbirinden bağımsız aktivite gösteren bileşenlere ayrılmıştır. Bu bileşenler arasından gürültü sinyali içeren bileşenler FSL FSLEyes yazılım aracıyla görselleştirilerek manuel olarak belirlenmiştir. ICA bileşenlerinden frekans spektrumunda gücün yüksek frekanslarda ($> 0,1$ Hz) yoğunlaştığı, zaman grafiğinde hızlı, dikensi değişimlerin hakim olduğu ve gri madde dışında alanlarda sinyallerin gözlemlendiği bileşenler artefakt olarak işaretlenmiştir. Manuel olarak işaretlenen artefakt bileşenlerine ait beyin aktivitesi dışında sinyaller `fsl_regfilt` komutuyla fonksiyonel veriden çıkartılmıştır. Temizlenen fonksiyonel veriler `applywrap` komutu ile daha önce katılımcı için hesaplanan dönüşümler kullanılarak MNI 152 standart düzlemine aktarılmıştır. 20 bileşenli grup ICA analizi yapılmıştır. Genel Doğrusal Model (General Linear Model - GLM) kullanılarak gruplar arasında zamansal dinamikler açısından farklılık gösteren dinlenim durumu ağları belirlenmiştir (196).

FSL GLM aracında matris oluşturulurken 16 kontrast belirlenmiştir:

C1: a-PH ortalama aktivite

C2: h-PH ortalama aktivite

C3: ha-PH ortalama aktivite

C4: p-PH ortalama aktivite

C5: a-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C6: a-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği

bileşenler

C7: a-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C8: h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C9: h-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C10: h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C11: ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C12: ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C13: ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C14: p-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

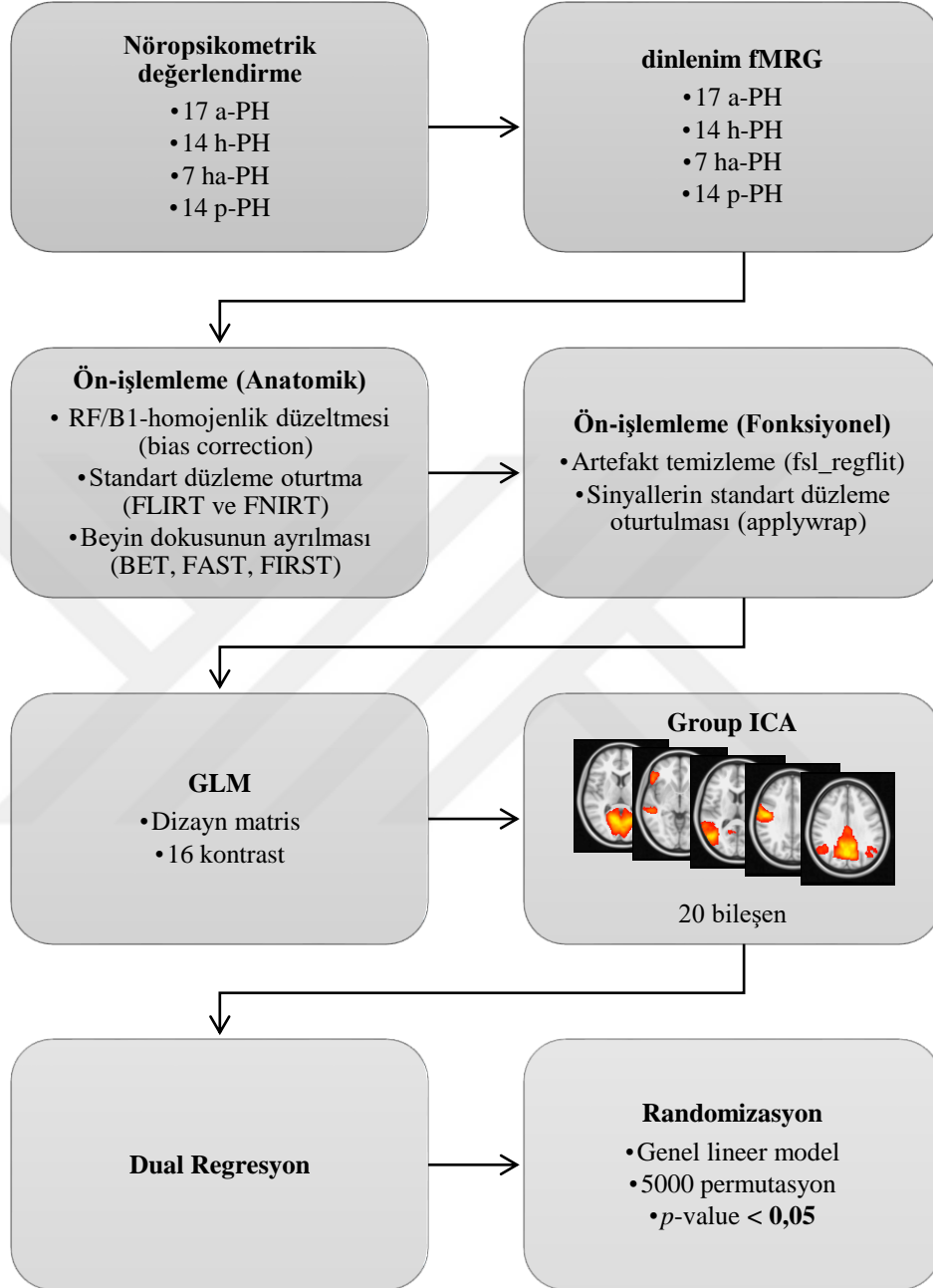
C15: p-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

C16: p-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla yüksek aktivite gösterdiği bileşenler

Bileşenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında T-test kullanılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkları saptayabilmek için 5000 permütasyon ile FSL dual_regression komutu çalıştırılmıştır. TR ve volume farklılıkları kovaryant olarak atanarak kontrol edilmiştir. Karşılaştırmalar için anlamlılık düzeyi FWE-düzeltilmiş $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal yapısal atlas ile lokalizasyonlar belirlenmiştir.

5.7. Prosedür

Çalışmanın prosedürü Şekil 5.7.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 5.7.1. Araştırma prosedürü

5.8. İstatistiksel Analiz

Davranışsal ve demografik verilerin istatistiksel analizleri SPSS (IBM Inc., ABD) 25.0 yazılımı ile Windows işletim sistemi üzerinde yapılmıştır. Shapiro-Wilk Test'e ve basıklık, eğiklik değerlerine göre normallik kriterini karşılayan değişkenlerde

parametrik testler, karşılamaayan değişkenlerde ise parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri için frekans, yüzde hesaplamaları yapılmış, ortalama ve standart sapmaları gösterilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda gruplar arası fark t-testi ve bağımsız gruplarda Tek Yönlü ANOVA testi ile hesaplanmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile incelenmiş, varyansın homojen dağıldığı durumlarda Tukey testi, homojen dağılmadığı durumlarda Games-Howel testinden yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılmadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U test yapılmıştır. Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi için anlamlılık değeri $p < 0,0125$ olarak belirlenmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Grupların eşlenmesini test etmek için diskriminat analizi uygulanmıştır. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Araştırmaya apatisi olan 17 PH hastası, halüsinasyonu olan 14 PH hastası, apatisi ve halüsinasyonu olan 7 PH hastası ve apatisi ve halüsinasyonu olmayan 14 PH hastası olmak üzere toplam 52 katılımcı dahil edilmiştir.

6.1. Demografik ve Klinik Veri Bulguları

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran PH tanılı hastalar klinik bulgular ve nöropsikometrik değerlendirme sonucunda yaş, eğitim seviyesi, hastalık süresi, UPDRS puanı, HYE evresi, MMSE puanı, CDR evresi ve NPI puanları açısından eşleme yöntemi ile 4 gruba atanmıştır. Katılımcıları demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1.1.'de gösterilmiştir. Grupların yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, hastalık süresi, UPDRS, MMSE, GDÖ, NPI puanları, CDR ve HYE evrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Edinburg el tercihi anketi ile katılımcıların el tercihleri ölçülmüştür. Katılımcıların hepsinde sağ el baskındır.

Tablo.6.1.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri. Yaş, eğitim, hastalık süresi, UM-PDHQ, AES, UPDRS, HYE, MMSE, CDR, GDÖ, NPI ve RBDSQ puanları için ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. HYE ve CDR evreleri için medyan değerleri sunulmuştur.

	a-PH (n=17)	h-PH (n=14)	ha-PH (n=7)	p-PH (n=14)	p-değeri
Yaş	70,7 ± 7,7	70 ± 9,6	69,1 ± 7,5	69,7 ± 9,5	0,941
Cinsiyet (K/E)	8/9	8/6	5/2	5/9	0,428
Eğitim	6,2 ± 5,1	5,2 ± 3,7	6 ± 4,5	5,2 ± 5,4	0,91
Hastalık süresi (ay)	75,5 ± 50,8	102,4 ± 52,7	73,7 ± 9,5	91,7 ± 57,9	0,45
UM-PDHQ	0,1 ± 0,3	7,7 ± 3,1	7,4 ± 2,2	0	<0,001*
AES	42,7 ± 8,9	23,2 ± 3,06	42,4 ± 6	22,4 ± 3,2	<0,001*
UPDRS	41,3 ± 10,8	49,1 ± 19,4	48,4 ± 21,9	39,5 ± 17,4	0,384
HYE	3	3	3	3	0,393
MMSE	19,9 ± 2,7	21 ± 2,8	19,5 ± 3,4	21,8 ± 4,7	0,37
CDR	1	1	1	1	0,115
GDÖ	12,6 ± 8,2	6,2 ± 3,3	17,5 ± 5,1	9,5 ± 7,9	0,004*
NPI sıklık*şiddet	14,6 ± 12,98	19,3 ± 15,16	17,7 ± 18,65	13,3 ± 16,1	0,733
NPI sıkıntı	7,7 ± 6,17	11,2 ± 8,4	11 ± 8,5	6,7 ± 7,1	0,34
RBDSQ	3,5 ± 2,2	5,4 ± 2,3	3,4 ± 2,2	3 ± 1,5	0,02*

Çalışma grupları, AES ve UM-PDHQ ölçeklerinden alınan puanlar doğrultusunda oluşturulduğu için, beklendiği üzere UM-PDHQ ($F_{(3-48)}=74,36$, $p<0,001$) ve AES puanlarında ($F_{(3-48)}=46,67$, $p<0,001$) gruplar arasında anlamlı fark kaydedilmiştir. UM-PDHQ için hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 =0,82$) ve AES için hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 =0,74$) bu farkların yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc testlerinde h-PH grubunun a-PH ve p-PH gruplarına kıyasla ve ha-PH grubunun p-PH ve a-PH gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek UM-PDHQ ortalamasına sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6.1.2.). AES puanları için yapılan Post-hoc karşılaştırmalarında a-PH grubunun h-PH ve p-PH gruplarına kıyasla ve ha-PH grubunun h-PH ve p-PH gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek AES ortalamasına sahip olduğu kaydedilmiştir (Tablo 6.1.3).

Tablo 6.1.2. UMPDHQ Post-hoc karşılaştırmaları

UM-PDHQ		Ort ± SS	p-değeri	
Games-Howell	h-PH	7,8 ± 3,1	<0,001*	
	a-PH	ha-PH	7,4 ± 2,4	0,001*
		p-PH	0	0,482
	h-PH	ha-PH	7,4 ± 2,4	0,99
		p-PH	0	<0,001*
	ha-PH	p-PH	0	0,001*

Tablo 6.1.3. AES Post-hoc Karşılaştırmaları

AES		Ort ± SS	p-değeri	
Games-Howell	h-PH	23,2 ± 3,1	<0,001*	
	a-PH	ha-PH	42,4 ± 6	1
		p-PH	22,4 ± 3,2	<0,001*
	h-PH	ha-PH	42,4 ± 6	<0,001*
		p-PH	22,4 ± 3,2	0,911
	ha-PH	p-PH	22,4 ± 3,2	<0,001*

GDÖ puanlarında gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F_{(3-48)}=5,05$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 =0,23$) bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında a-PH grubunun, h-PH grubuna kıyasla, ha-PH grubunun ise h-PH grubuna kıyasla anlamlı anlamlı derecede yüksek depresyon puanına sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 6.1.4).

Tablo 6.1.4. GDÖ Post-hoc Karşılaştırmaları

GDÖ			Ort ± SS	<i>p</i> -değeri
Games-Howell	a-PH	h-PH	6,21 ± 3,3	0,035
		ha-PH	17,5 ± 5,1	0,318
		p-PH	9,5 ± 7,9	0,718
	h-PH	ha-PH	17,5 ± 5,1	0,002
		p-PH	9,5 ± 7,9	0,483
		ha-PH	p-PH	9,5 ± 7,9

RBDSQ puanlarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($F_{(3-48)}=4,65$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2=0,22$) bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında h-PH grubunun RBDSQ puanının, p-PH grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 6.1.5).

Tablo 6.1.5. RBDSQ Post-hoc Karşılaştırmaları

RBDSQ			Ort ± SS	<i>p</i> -değeri
Tukey-HSD	a-PH	h-PH	5,4 ± 2,3	0,078
		ha-PH	3,4 ± 2,2	0,944
		p-PH	3,07 ± 1,5	0,931
	h-PH	ha-PH	3,4 ± 2,2	0,170
		p-PH	3,07 ± 1,5	0,021
		ha-PH	p-PH	3,07 ± 1,5

6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları

Nöropsikolojik değerlendirme bulguları Tablo 6.2.1.'de özetlenmiştir. Gruplar arasında Stroop Toplam Süre, Stroop Hata Sayısı, Fonemik Akıcılık, Meyve-İsim Akıcılığı ve SBST öğrenme puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 6.2.1. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları. Ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir.

	a-PH (n=17)	h-PH (n=14)	ha-PH (n=7)	p-PH (n=14)	<i>p</i> -değeri
Kişisel/Aktüel Bilgiler	4,4 ± 1,4	3,6 ± 1,3	3,71 ± 0,9	3,9 ± 1,8	0,404
Oryantasyon	3,8 ± 1,3	2,6 ± 1,9	3,8 ± 1,2	3,2 ± 1,5	0,155
İleri Sayı Menzili	4,7 ± 0,7	4,1 ± 0,9	4,2 ± 0,9	4,7 ± 1,3	0,313
Geri Sayı Menzili	2,3 ± 1,1	2,7 ± 0,6	2,4 ± 1,3	2,8 ± 1,2	0,518

Stroop Toplam Süre	158,7 ± 29,7	112,8 ± 31,2	136 ± 23,9	134,1 ± 30,1	0,038*
Stroop Hata Sayısı	29,4 ± 16,4	28,5 ± 20,9	6 ± 10,7	7 ± 9,2	0,009*
Stroop Spontan Düzeltme	2,2 ± 2,1	4,4 ± 2,9	3 ± 3	4,6 ± 5,1	0,473
Stroop Enterfeans Süresi	76,6 ± 29,7	73,5 ± 42,3	72,2 ± 18,7	82,6 ± 21,2	0,917
Semantik Akıcılık	11,7 ± 4,1	11,4 ± 3,7	12,1 ± 3,1	11 ± 4,9	0,935
Fonemik Akıcılık	11,9 ± 6,6	12,3 ± 5,4	17,2 ± 6	25,5 ± 13,1	0,042*
Meyve-İsim Akıcılığı	2,6 ± 1,9	3,4 ± 2,2	2,6 ± 1,4	5 ± 2,8	0,039*
Atasözü Yorumlama	2,4 ± 1,3	1,7 ± 0,9	2,2 ± 1,5	1,9 ± 1,1	0,369
İkili Benzerlikler	6,5 ± 1,7	6,2 ± 1,8	6,2 ± 2,9	7,5 ± 2,6	0,45
Saat Çizimi	2,2 ± 1,7	1,7 ± 1,2	2,2 ± 1,3	2,5 ± 1,5	0,639
Görsel Anlık Bellek	3,8 ± 2,1	1,8 ± 2,2	4,5 ± 2,3	4,7 ± 4,6	0,136
Görsel USB	1,9 ± 1,6	0,7 ± 1,8	3,17 ± 2,6	3,2 ± 4	0,124
Görsel Bellek Tanıma	0,8 ± 0,9	1,3 ± 1,0	1,1 ± 1,1	1,2 ± 1,2	0,691
Mantıksal Anlık Bellek	6,3 ± 3	7,9 ± 3,6	8,5 ± 5,8	10,2 ± 4,5	0,177
Mantıksal USB	5,6 ± 3,46	7,5 ± 4,24	6,5 ± 4,5	9,5 ± 5,5	0,276
SBST Anlık Bellek	2,7 ± 1,5	2,1 ± 0,9	3 ± 1	2,7 ± 1,8	0,507
SBST Öğrenme Puanı	50,3 ± 15,3	38,6 ± 13,2	64,4 ± 22,6	54 ± 24,9	0,03*
SBST USB	3,5 ± 3	3,5 ± 3,7	4,2 ± 3,9	4,6 ± 3,5	0,808
SBST Tanıma	4,3 ± 3,3	5,6 ± 3,6	6,4 ± 3,5	5,3 ± 2,9	0,506
SBST Toplam Hatırlama	10 ± 3,8	9,2 ± 3,8	10,7 ± 4,6	10 ± 4,0	0,862
Boston Adlandırma	19,3 ± 6,3	20,8 ± 5,3	20,5 ± 4,9	21,4 ± 6	0,798
Yüz Tanıma	38,1 ± 4,9	36 ± 6,2	41,3 ± 4,5	38,9 ± 4,8	0,194

Stroop Toplam Süre puanının en az iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği gözlenmiştir ($F_{(3-25)}=3,25$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2=0,02$), bu farkın düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında a-PH grubunun Stroop toplam süresinin, h-PH grubuna kıyasla anlamlı derecede uzadığı bulunmuştur (Tablo 6.2.2.).

Tablo 6.2.2. Stroop Toplam Süre Post-hoc Karşılaştırmaları

Stroop Toplam Süre		Ort ± SS	p-değeri
Tukey-HSD	h-PH	112,8 ± 31,2	0,023*
	a-PH	136 ± 23,9	0,517
	p-PH	134,1 ± 30,1	0,331
	h-PH	136 ± 23,9	0,544
	p-PH	134,1 ± 30,1	0,511
	ha-PH	134,1 ± 30,1	0,999

Stroop Hata Sayısı değişkeninin en az iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği gözlenmiştir ($F_{(3-24)}=4,84$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2=0,37$), bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında a-PH grubun Stroop hata sayısının, p-PH grubuna kıyasla arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 6.2.3.).

Tablo 6.2.3. Stroop Hata Sayısı Karşılaştırmaları

Stroop Hata Sayısı		Ort \pm SS	<i>p</i> -değeri	
a-PH	h-PH	28,5 \pm 20,9	1	
	ha-PH	6 \pm 10,7	0,054	
	p-PH	7 \pm 9,2	0,017*	
h-PH	ha-PH	6 \pm 10,7	0,154	
	p-PH	7 \pm 9,2	0,13	
Games-Howell	ha-PH	p-PH	7 \pm 9,2	0,998

Fonemik akıcılık değişkeninin en az iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği gözlenmiştir ($X^2_{(3)}=8,22$ $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2=0,24$) bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc analizleri için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U karşılaştırması yapılmıştır ($p<0,0125$). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 6.2.4.).

Tablo 6.2.4. Fonemik Akıcılık Post Hoc Karşılaştırmaları

Fonemik Akıcılık		Sıra Ortalaması	<i>p</i> -değeri	
Bonferroni Düzeltilmeli Mann-Whitney U	a-PH	h-PH	13,9	0,972
		ha-PH	20,5	0,153
		p-PH	25,2	0,02
h-PH	ha-PH	20,5	0,215	
	p-PH	25,2	0,018	
ha-PH	p-PH	25,2	0,27	

Meyve-isim akıcılığı değişkeninin en az iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği gözlenmiştir ($F_{(3-46)}=3,02$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2=0,16$), bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında, a-PH grubunun Meyve-isim akıcılık puanının, p-PH grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. (Tablo 6.2.5.).

Tablo 6.2.5. Meyve-İsim Akıcılığı Post Hoc Karşılaştırmaları

Meyve-İsim Akıcılığı		Ort ± SS	<i>p</i> -değeri	
Tukey-HSD	a-PH	h-PH	3,4 ± 2,2	0,806
		ha-PH	2,6 ± 1,4	1
		p-PH	5 ± 2,8	0,036*
	h-PH	ha-PH	2,6 ± 1,4	0,9
		p-PH	5 ± 2,8	0,267
	ha-PH	p-PH	5 ± 2,8	0,162

SBST öğrenme puanı değişkeninin en az iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği gözlenmiştir ($F_{(3-48)}=3,25$, $p<0,05$). Test sonucunda hesaplanan etki büyüklüğü ($\eta^2 =0,16$), bu farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Post-hoc karşılaştırmalarında, h-PH grubunun SBST öğrenme puanının, ha-PH grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 6.2.6.).

Tablo 6.2.6. SBST Öğrenme Puanı Post-hoc Karşılaştırmaları

SBST Öğrenme Puanı		Ort ± SS	<i>p</i> -değeri	
Tukey-HSD	a-PH	h-PH	38,6 ± 13,18	0,327
		ha-PH	64,4 ± 22,6	0,357
		p-PH	54 ± 24,92	0,99
	h-PH	ha-PH	64,4 ± 22,6	0,025*
		p-PH	54 ± 24,92	0,152
	ha-PH	p-PH	54 ± 24,92	0,635

6.2.1. Korelasyon analizi bulguları

Apati bulgusu AES, halüsinasyon bulgusu ise UM-PDHQ formu ile ölçülmüştür. Korelasyon analizleri a-PH, h-PH ve ha-PH grupları için yapılmıştır. Korelasyon analizi bulguları Tablo 6.2.7.'de gösterilmiştir. Analiz sonucunda AES skorları ve UM-PDHQ skorları arasında negatif yönde orta düzeyde ($r = -0,499$, $p<0,05$), UMPDHQ skorları ve RBDQ skorları arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r = 0,346$, $p<0,05$), AES skorları ve GDÖ skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r = 0,441$, $p<0,05$) ve AES skorları ve RBDQ skorları arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($r = -0,378$, $p<0,05$) ilişki bulunmuştur.

Tablo 6.2.7. Halüsinasyon, apati ve RBD bulgularının korelasyon analizi

		<i>r</i> *	<i>p</i> değeri
UMPDHQ	AES	- 0,499	0,001
	RBDQ	0,346	0,034

Tablo 6.2.8. Apati, depresyon ve RBD bulgularının korelasyon analizi

Pearson Correlation		r*	p değeri
AES	GDÖ	0,441	0,006
	RBDQ	-0,378	0,019

*Pearson korelasyon katsayısı

6.2.1. Diskriminant analizi bulguları

Grupların apati ve halüsinasyon bulgularına göre doğru eşlenip eşlenmediğini test etmek amacıyla diskriminant analizi kullanılmıştır. Faktörlerin normalliği basıklık ve eğiklik değerlerine göre incelendiğinde, normallik kriterlerinin karşılandığı görülmüştür. Eşit varyans kovaryans varsayımının testi için Box's M istatistiği sonuçları incelendiğinde, kovaryans matrislerinin birbirine eşit olmadığı bulunmuştur (Box's M=64,941, F=9,721, p=0,000). Bu sonuç varyans kovaryans matrislerinin homojen dağılmadığını göstermektedir. Bu sebeple doğrusal diskriminant analizi yerine karesel diskriminant analizi kullanılmıştır. Uç değerler kontrol edilmiştir. Çoklu bağlantı varsayımı için, toplu grup-içi matris tablosu incelendiğinde 0,7'den yüksek korelasyon değeri olmadığı görülmüştür. Böylece diskriminant analizinin yapılabilmesi için gerekli olan ön koşullar karşılanmıştır. Diskriminant analizinde bağımlı değişken olarak PH grupları (4 seviye: a-PH, h-PH, ha-PH, p-PH), faktör olarak ise AES ve UMPDHQ puanları atanmıştır. Diskriminant fonksiyonlarının önemliliğini belirlemek için kanonik korelasyon, özdeğer ve Wilks' Lambda istatistik sonuçları incelenmiştir (Tablo 6.2.1.1. ve tablo 6.2.1.2.).

Tablo 6.2.1.1. Öz değer istatistik tablosu

Fonksiyon	Öz değer	Varyans %	Kümülatif %	Kanonik Korelasyon
1	5,209	67,5	67,5	0,916
2	2,510	32,5	100,0	0,846

Birinci fonksiyon toplam varyansın %67,5'ini, ikinci fonksiyon ise toplam varyansın %32,5'ini açıklamaktadır. Kanonik korelasyon değeri, gruplar ile diskriminant fonksiyonları arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Kanonik korelasyon katsayıları incelendiğinde birinci fonksiyonun gruplarla olan ilişkisi ikinci fonksiyona göre daha güçlüdür. Kanonik korelasyon kat sayısının karesi kümelerin ayrışmasında fonksiyonun

yüzelik gücünü ifade etmektedir. Fonksiyonların kanonik katsayılarının kareleri alındığında, birinci fonksiyonun ayırma gücünün %83, ikinci fonksiyonun ayırma gücünün ise %71 olduğu bulunmuştur.

Grup ortalamalarının farklılaşıp farklılaşmadığını ve açıklanamayan varyansın tespiti için Wilk's Lambda istatistiği sonuçları incelenmiştir (Tablo 6.2.1.2.). Bu sonuçlara göre, birinci diskriminant fonksiyonu gruplar arasındaki farklar açısından toplam varyansın %5'ini, ikinci diskriminant fonksiyonu ise %28'ini açıklayamamaktadır. Ki-kare değerleri ise anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, grupların diskriminant fonksiyonlarına göre ayrılabilirdiğini göstermektedir.

Tablo 6.2.1.2. Wilk's Lambda istatistik tablosu

Fonksiyon	Wilks' Lambda	Ki-Kare	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi
1 through 2	0,046	147,919	6	0,000
2	0,285	60,272	2	0,000

UMPDHQ ve AES skorlarının grupları anlamlı olarak ayırıp ayırmadığını test etmek için Wilk's Lambda ve F istatistikleri hesaplanmıştır (Tablo 6.2.1.3.).

Tablo 6.2.1.3. Wilks' Lambda Grup Ortalamalarının Eşitliği Testi

	Wilks' Lambda	F	S.d 1	S.d 2	Anlamlılık düzeyi
UMPDHQ	0,177	74,357	3	48	0,000
AES	0,255	46,673	3	48	0,000

Fonksiyonda UMPHQ, ikinci fonksiyonda ise AES grupların ayrılmasında önemli bulunmuştur (Tablo 6.2.1.4.). Grupların ayrışmasında değişkenler ile diskriminant fonksiyonlarının ilişkisi incelendiğinde, birinci fonksiyonda UMPHQ ve ikinci fonksiyonda AES değişkenleri anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.2.1.5.).

Tablo 6.2.1.4. Diskriminant Fonksiyonlarının Standartlaştırılmış Katsayıları

	Fonksiyon	
	1	2
UM-PD HQ	0,924	0,389
Apati	-0,457	0,892

Tablo 6.2.1.5. Diskriminat Fonksiyonlarının Yapı Matrisleri

	Fonksiyon	
	1	2
UM-PDHQ	0,89*	0,456
Apati	-0,388	0,922*

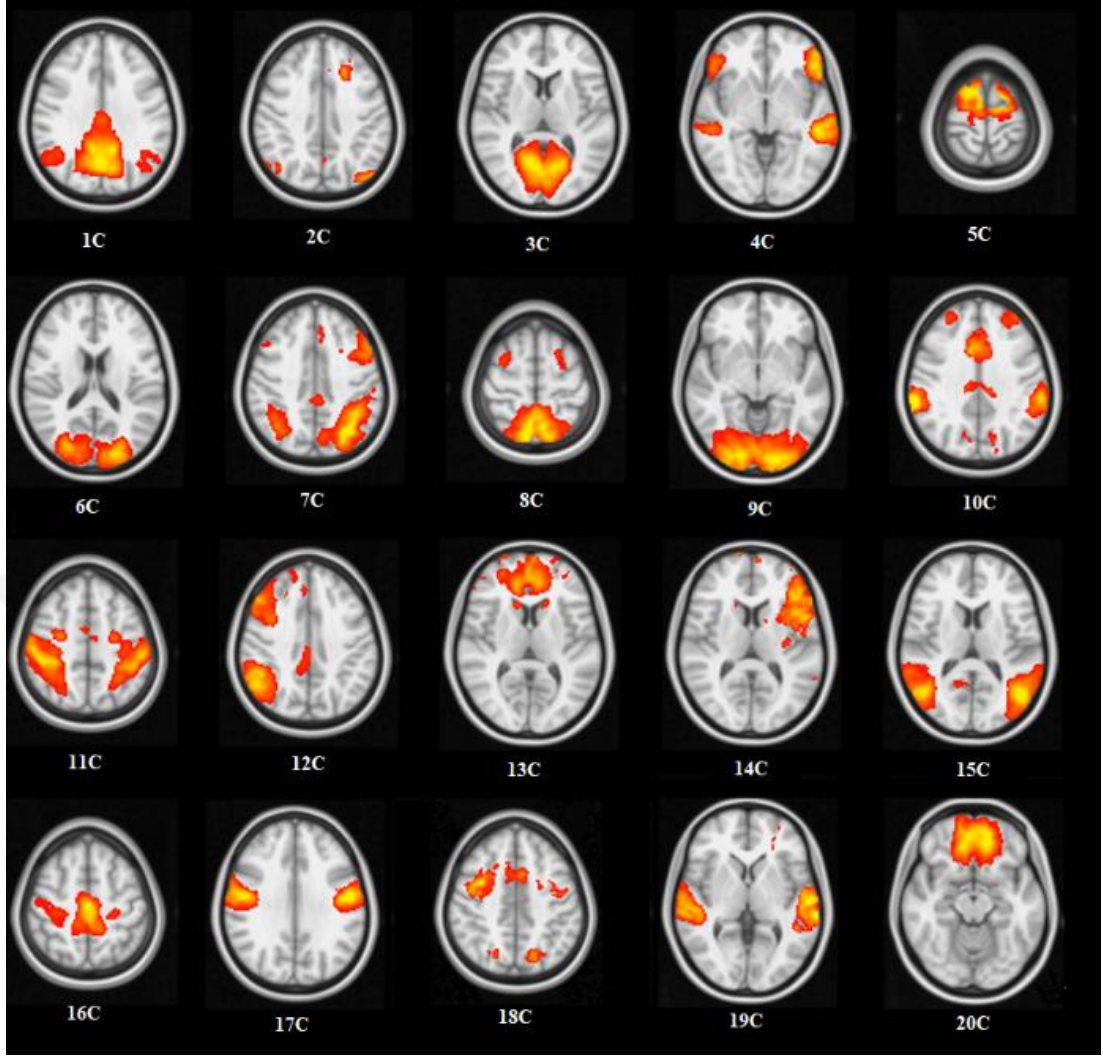
Diskriminant analizinin genel doğru sınıflama oranı %94,2 (yüksek düzeyde ayırma gücü) bulunmuştur (Tablo 6.2.1.6.).

Tablo 6.2.1.6. Diskriminant Analizi Sınıflama Sonuçları

		Tahmini Kümeler				Toplam
		p-PH	h-PH	a-PH	ha-PH	
Gerçek kümeler	p-PH	13	0	1	0	14
	h-PH	0	14	0	0	14
	a-PH	2	0	15	0	17
	ha-PH	0	0	0	7	7
Oran %	p-PH	92,9	0	7,1	0	100
	h-PH	0	100	0	0	100
	a-PH	11,8	0	88,2	0	100
	ha-PH	0	0	0	100	100

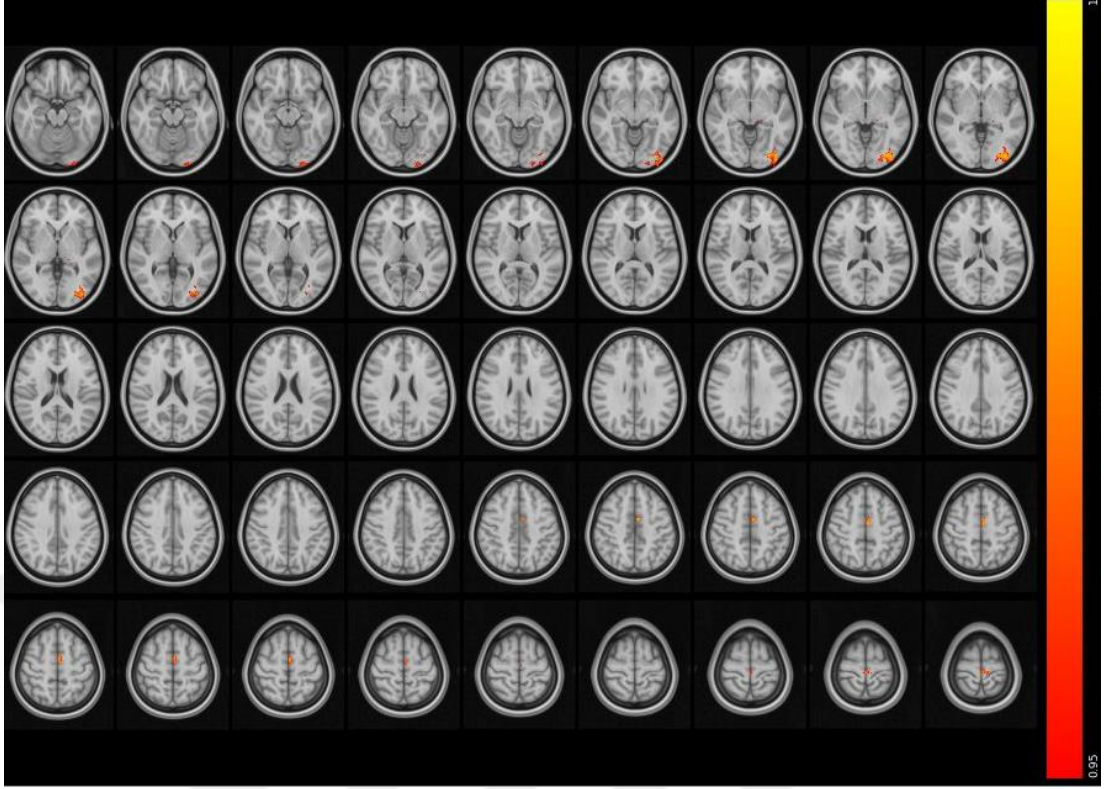
6.3. fMRG Bulguları

20 bileşenli (C) ICA analizi sonucunda oluşturulan bileşenler şekil 6.3.1’de gösterilmiştir. Bileşenler belirlendikten sonra gruplara özgü uzamsal haritaları ve temporal dinamikleri tanımlamak için dual regresyon modeli kullanılmıştır. Dual regresyon sonucu kontrastlar arasında gözlenen gruplar arası anlamlı farklar şekillerle özetlenmiştir. Küme koordinatları tablolarda gösterilmiştir.

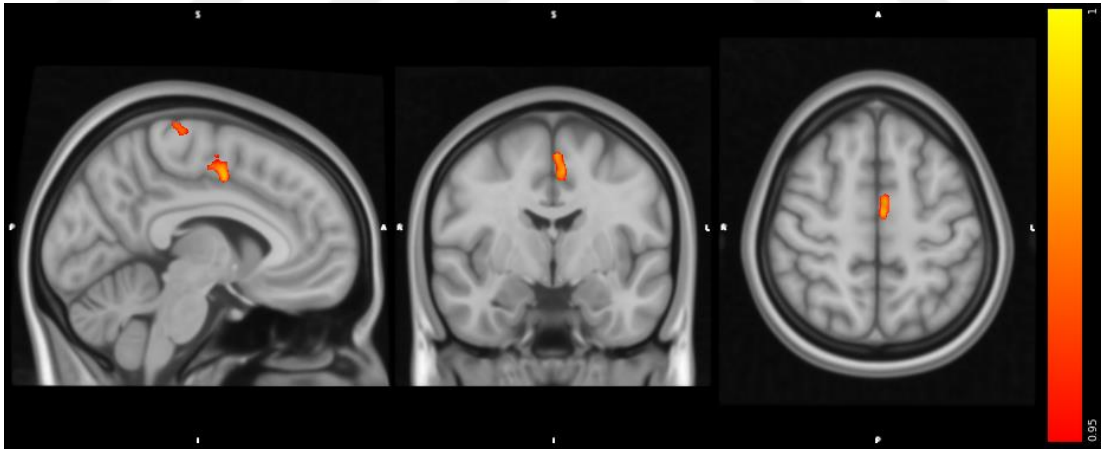


Şekil 6.3.1. ICA bileşenleri

Analizler sonucunda h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla suplemer motor alan (SMA), PreCG, anterior singulat girus (ACG), parahipokampal girus (PHG) ve LOC istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$). h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar Şekil 6.3.2’de özetlenmiştir.



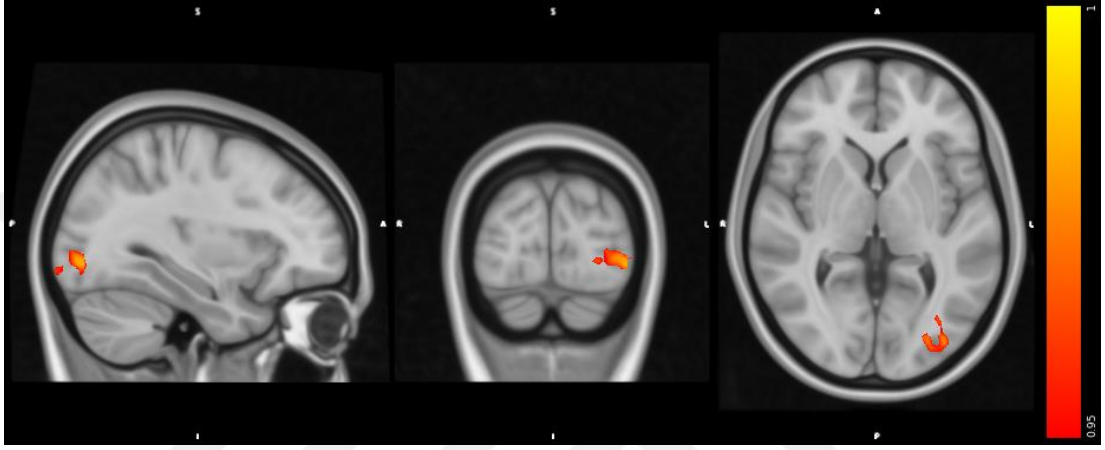
Şekil 6.3.2. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p < 0,05$)



Şekil 6.3.3. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; preCG, ACG, SMA

Tablo 6.3.1. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla 1C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
3	150	0.014	48	61	59	53.2	40	37.7
2	69	0.027	46	50	71	53	50	28.6

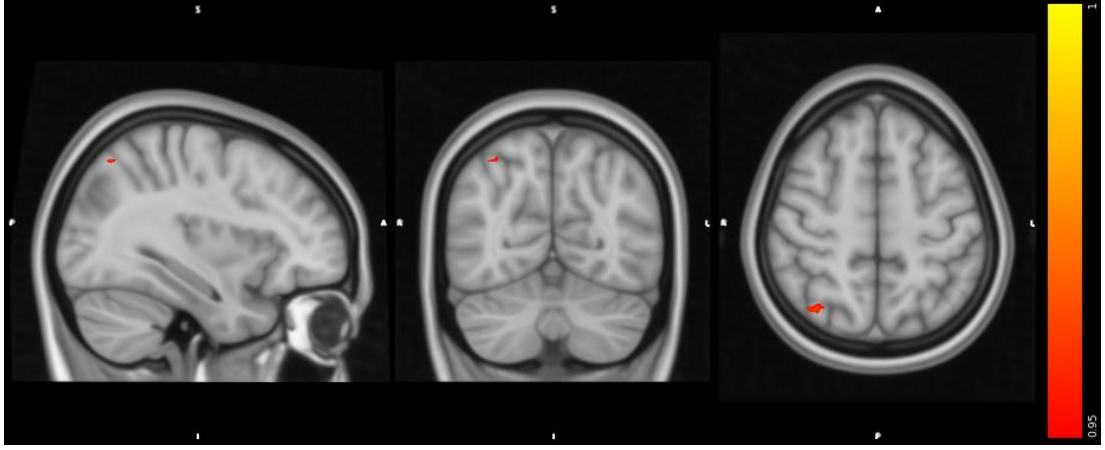


Şekil 6.3.4. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC ve PHG

Tablo 6.3.2. h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
3	502	0.014	64	21	35	39.2	81.4	66.9
2	14	0.038	54	47	33	46	52.3	66

Analizler sonucunda h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla LOC alanında istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 6.3.5.).

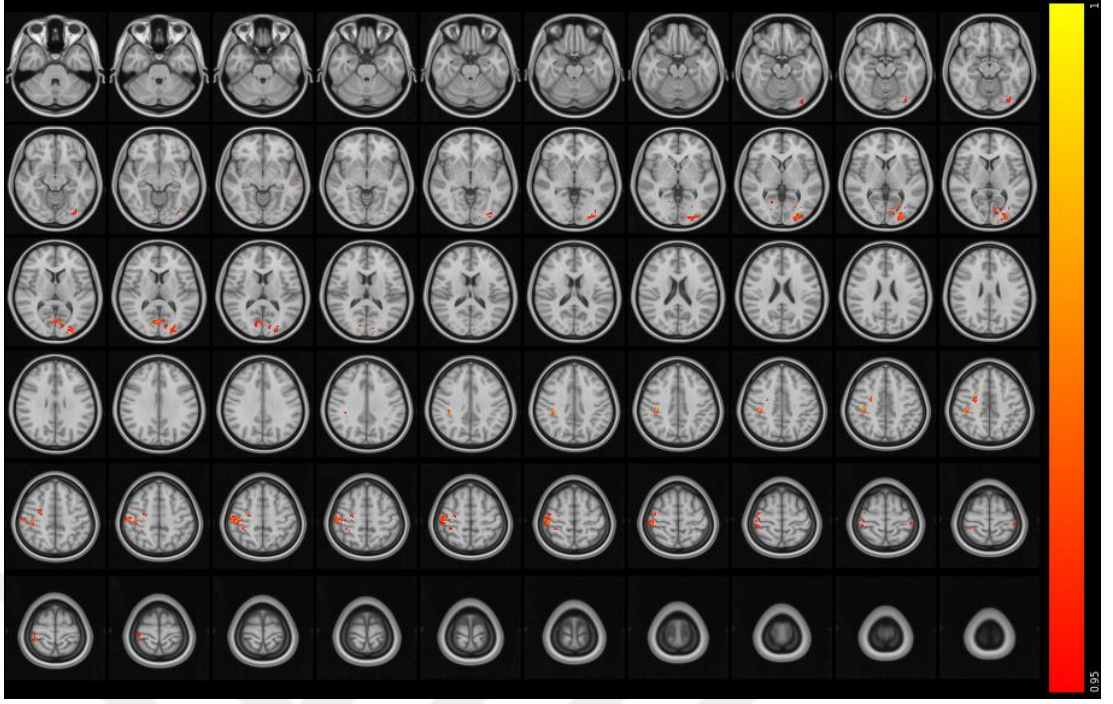


Şekil 6.3.5. h-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC

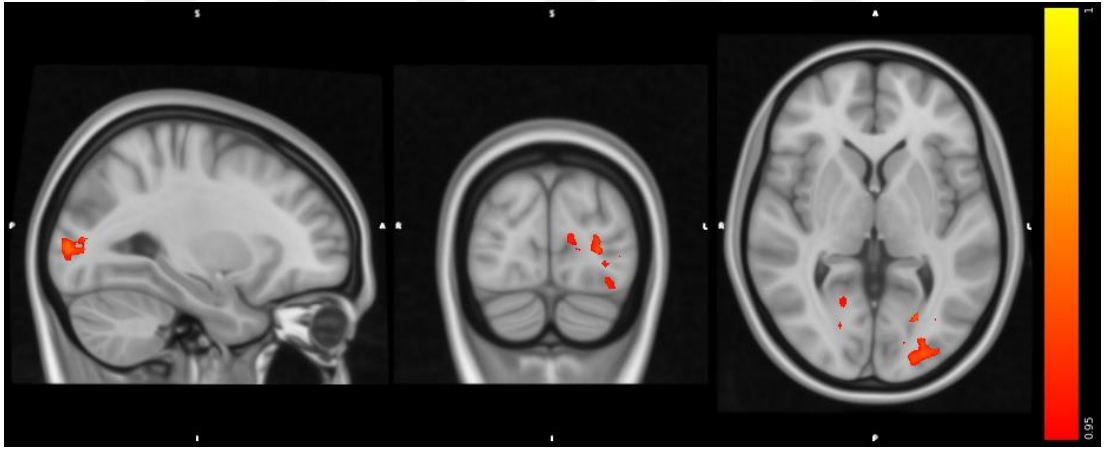
Tablo 6.3.3. h-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla 3C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
1	14	0.036	30	29	63	71.9	70.5	37.6

Analizler sonucunda h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla PreCG, PostCG, superior parietal lobül (SPL), LOC, intrakalkarin korteks (intraCAL) ve (LING) istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$). h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar Şekil. 6.3.6.’da özetlenmiştir.



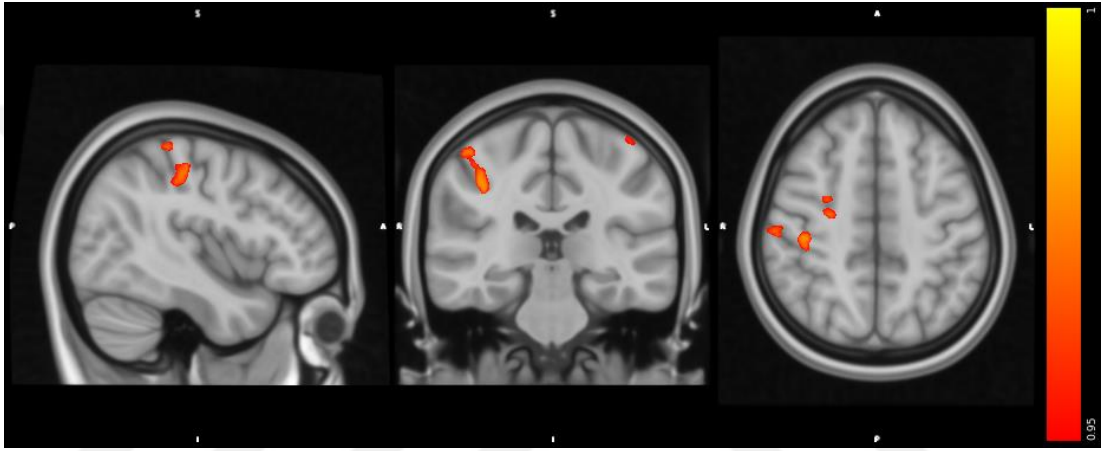
Şekil 6.3.6. h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p < 0,05$)



Şekil 6.3.7. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; LOC, intraCAL ve LING

Tablo 6.3.4. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

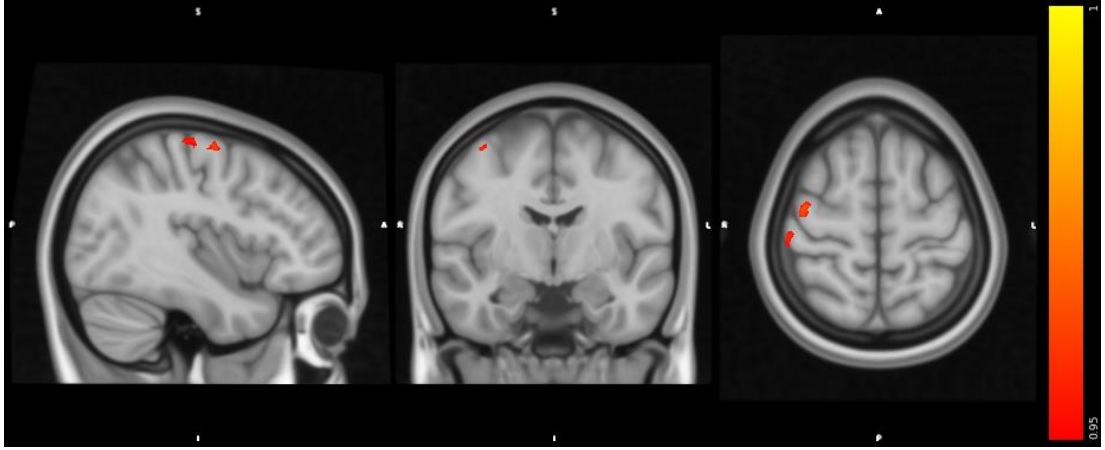
Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
7	374	0.028	58	22	38	40.5	80.1	64.4
6	163	0.026	54	27	38	53.6	74.2	59.9
5	47	0.042	50	21	41	49.2	79	59.6
4	12	0.042	36	31	37	64.2	68	62.5



Şekil 6.3.8. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; preCG ve postCG

Tablo 6.3.5. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 10C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
4	497	0.02	25	50	59	77.2	50.6	38.2
3	102	0.029	32	58	58	68.5	41.9	39.6
2	31	0.039	67	49	68	33.4	51.4	31

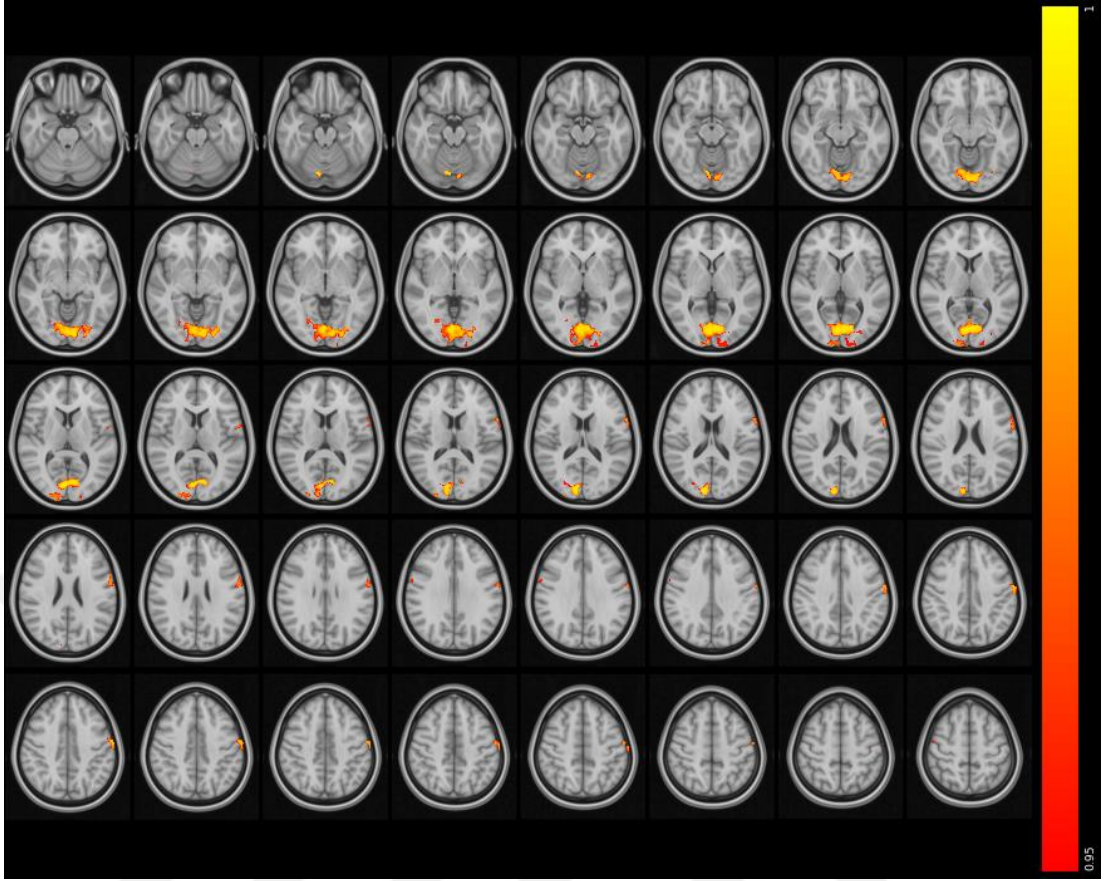


Şekil 6.3.9. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG. SPL

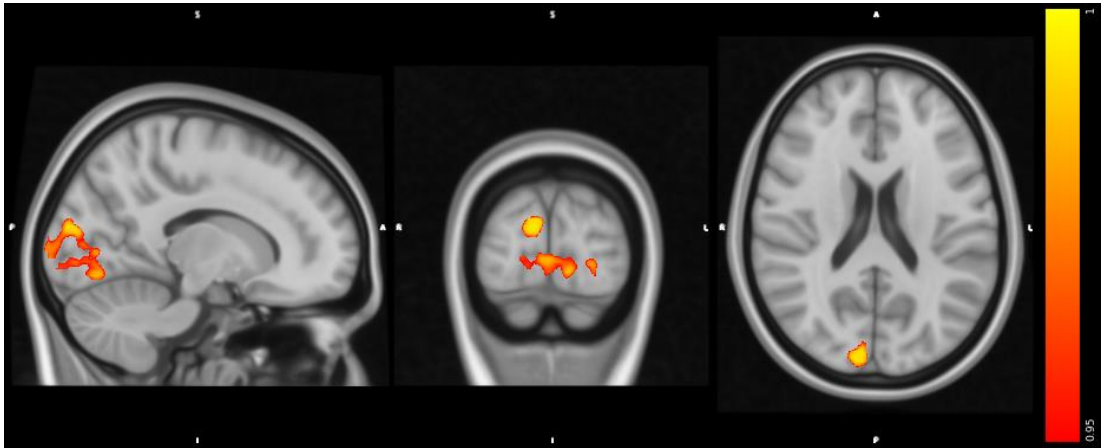
Tablo 6.3.6. h-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 11C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
5	80	0.03	27	44	70	73.9	52.3	30.8
4	38	0.033	23	57	66	75.8	42.6	34
3	30	0.041	20	50	66	80.5	50.8	34.8

Analizler sonucunda ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla PreCG, PostCG, intraCAL, supraCAL ve LING’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$). h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar Şekil 6.3.10’da özetlenmiştir.



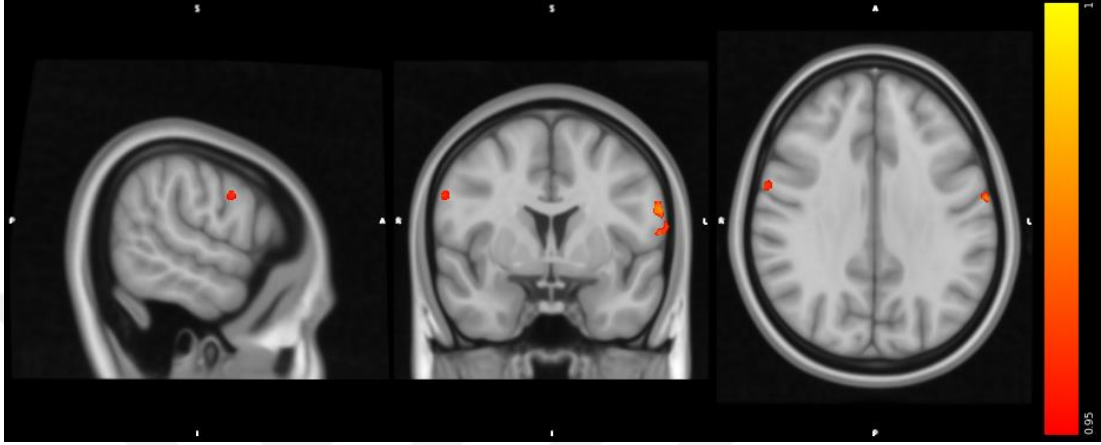
Şekil 6.3.10. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p < 0,05$)



Şekil 6.3.11. ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; intraCAL, LING ve supraCAL

Tablo 6.3.7. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
3	2621	0.004	43	23	38	55.5	79.1	63.7

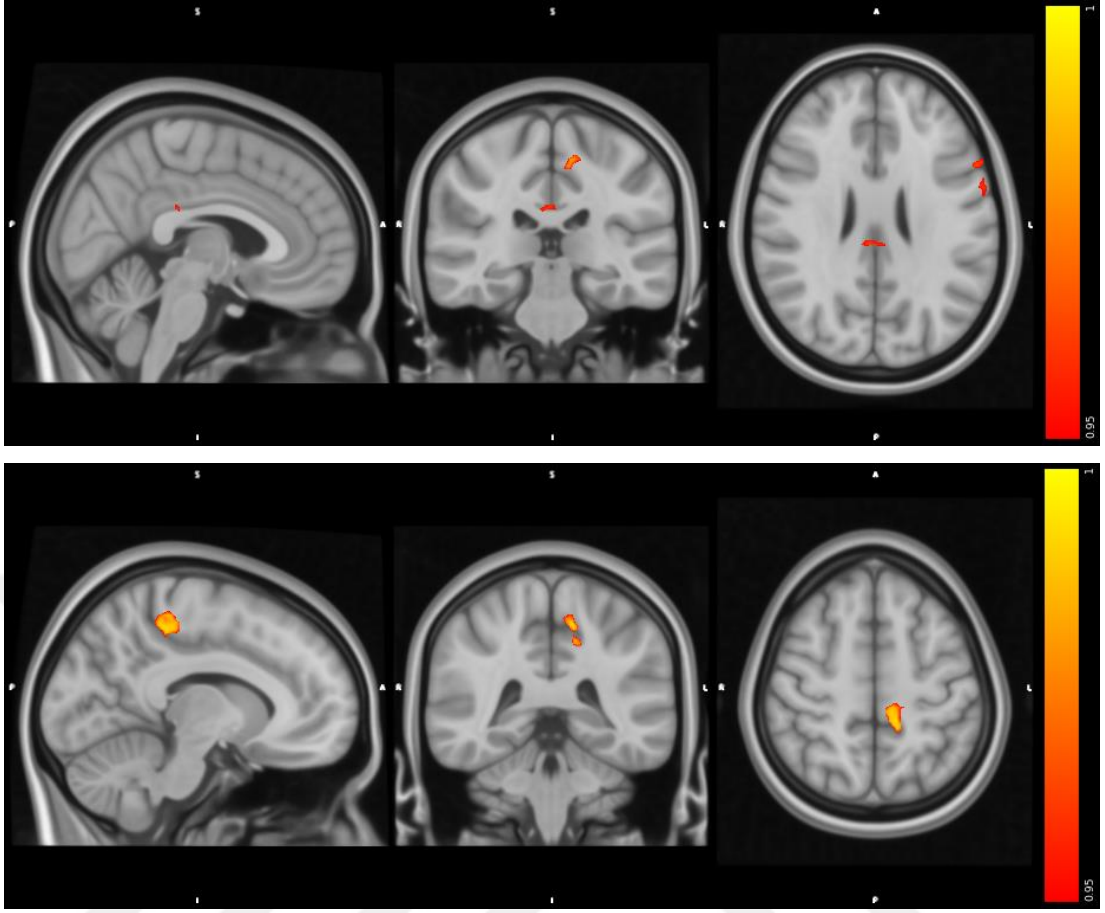


Şekil 6.3.12. ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; preCG ve postCG

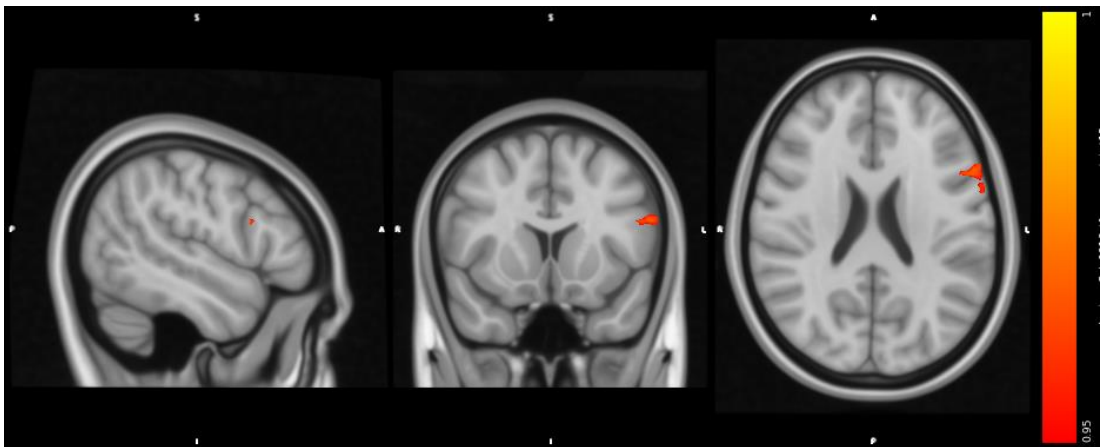
Tablo 6.3.8. ha-PH grubun a-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
4	399	0.011	76	59	56	24.5	39.3	48.6
3	61	0.024	20	59	65	78.5	42.6	33.5
2	20	0.036	14	63	52	85.1	36.5	48.2

Analizler sonucunda ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla PCUN, PostCG, posterior singulat girus (PCG), inferior frontal girus (IFG) ve PreCG’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 6.3.13 ve Şekil 6.3.14).



Şekil 6.3.13. ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktiviyeye gösterdiği alanlar; PCUN, PCG PreCG

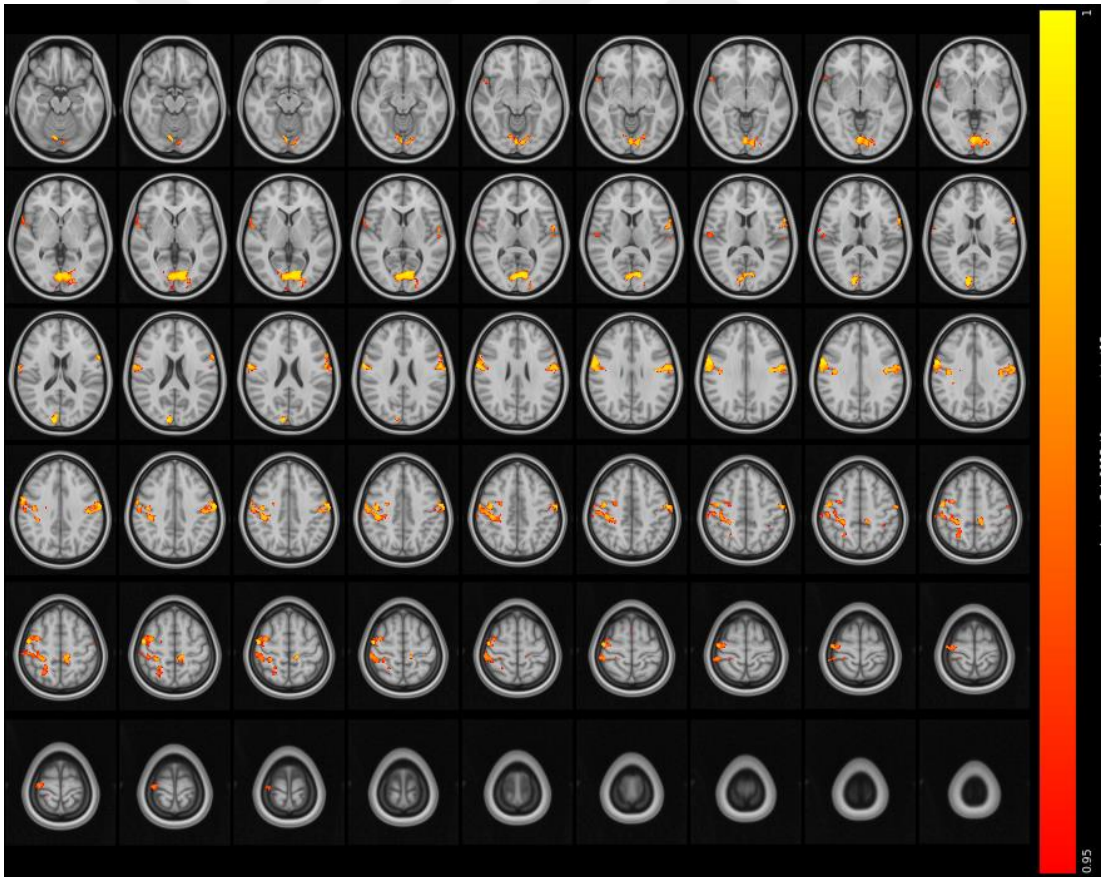


Şekil 6.3.14. ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktiviyeye gösterdiği alanlar; IFG, preCG ve postCG

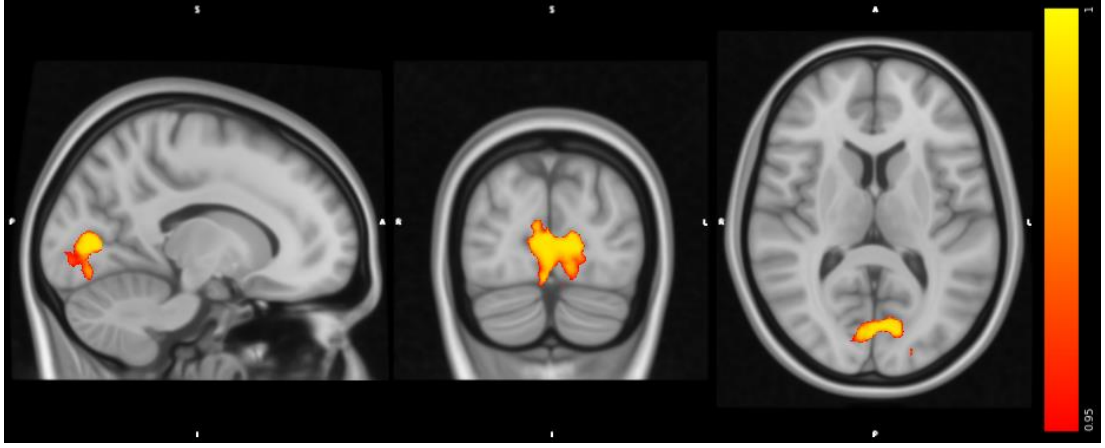
Tablo 6.3.9. ha-PH grubun h-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
6	199	0.007	50	45	61	49.4	54.5	38.5
5	105	0.031	73	70	48	25.6	32.5	52.8
4	82	0.022	77	58	56	23.9	42.5	43.5
3	21	0.031	20	59	65	80.2	41.1	35.3
2	20	0.036	45	48	50	56	51.9	50.7

Analizler sonucunda ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla LING, intraCAL, PTe, PostCG, PreCG, SPL ve TPO’da istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$). ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar Şekil 6.3.15’te özetlenmiştir.



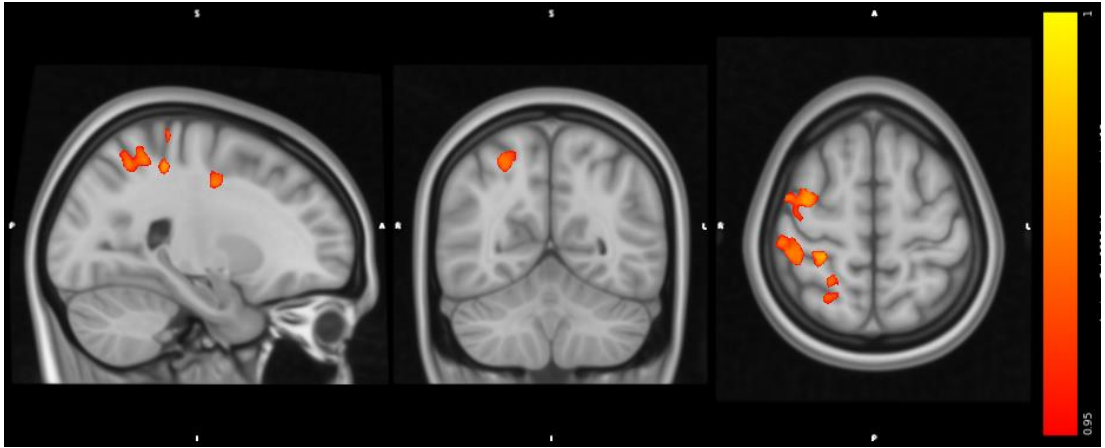
Şekil 6.3.15. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanların özeti ($p < 0,05$)



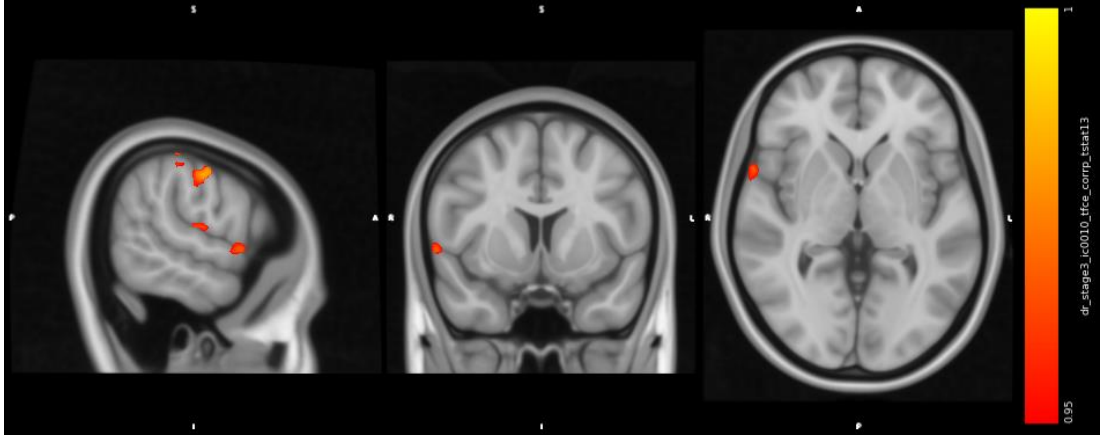
Şekil 6.3.16. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; intraCAL ve LING.

Tablo 6.3.10. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 8C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
3	1536	0.004	49	25	38	53.6	78.2	63.2
2	14	0.043	35	27	38	64.4	74	62.4



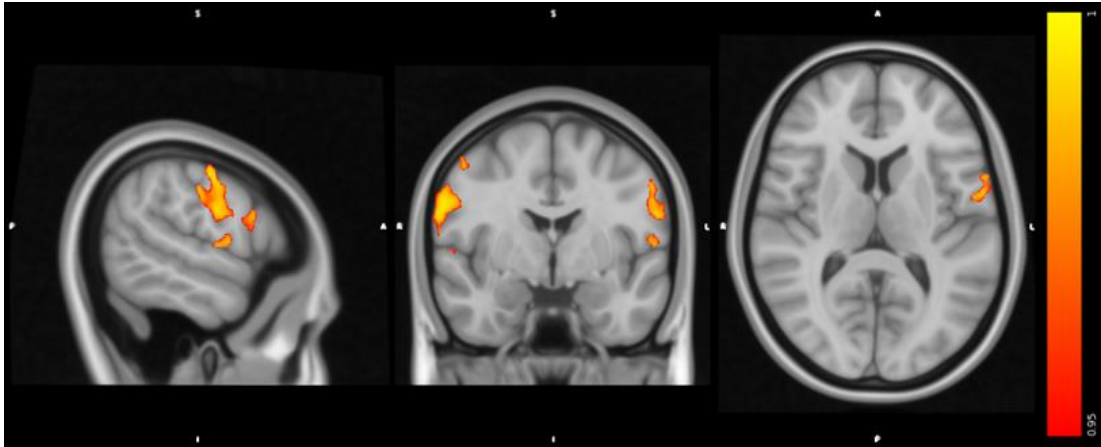
Şekil 6.3.17. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG ve SPL.



Şekil 6.3.18. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG, PostCG, PTe ve TPO.

Tablo 6.3.11. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 10C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
7	1229	0.992	25	49	56	75.6	52.8	38.6
6	504	0.983	26	61	64	73.5	41.6	34.6
5	64	0.971	75	55	57	25.7	45.6	44.7
4	42	0.97	16	55	42	84	44.3	58
3	31	0.968	15	67	35	85.1	33.1	64.2
2	11	0.955	64	42	61	35.9	57.5	38.9

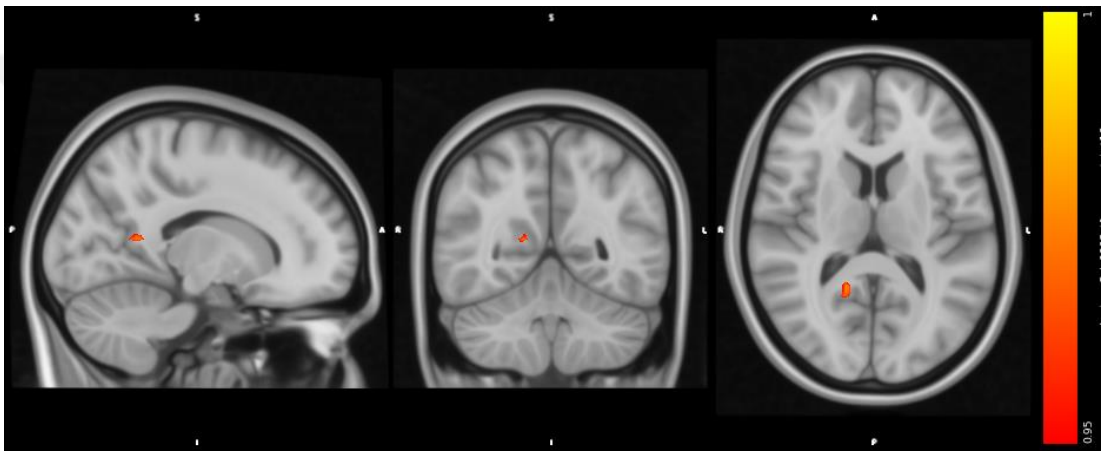


Şekil 6.3.19. ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; PreCG ve PostCG

Tablo 6.3.12. ha-PH grubun p-PH grubuna kıyasla 16C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
3	1254	0.002	14	63	52	82.2	39.4	47.8
2	1046	0.003	76	59	55	27	40.3	48.8
1	161	0.001	51	47	64	49.9	54	36.7

Analizler sonucunda p-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla PCUN anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 6.3.20.).



Şekil 6.3.20. p-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış aktivite gösterdiği alanlar; preküneus

Tablo 6.3.13. p-PH grubun ha-PH grubuna kıyasla 3C’de istatistiksel olarak anlamlı aktivite gösterdiği alanların küme koordinatları

Küme dizini	Vokseller	p değeri MAX	Cope-Max X (vox)	Cope-Max Y (vox)	Cope-Max Z (vox)	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)
1	19	0.023	37	38	42	63	63.3	57.8

Tablo 6.3.14. fMRI bulgularının özeti (Ok işareti kontrasta göre artmış aktiviteyi gösterir).

		PHG	IFG	SMA	PreCG	PTe	TPO	PostCG	ACG	PCG	SPL	PCUN	intraCAL	supraCAL	LING	LOC
p-PH >	a-PH															
	h-PH															
	ha-PH											↑				
a-PH >	p-PH															
	h-PH															
	ha-PH															
h-PH >	p-PH				↑			↑			↑		↑		↑	↑
	a-PH	↑		↑	↑				↑							↑
	ha-PH															↑
ha-PH >	p-PH				↑	↑	↑	↑			↑		↑		↑	
	a-PH				↑			↑					↑	↑	↑	
	h-PH		↑		↑			↑		↑		↑				

7. TARTIŞMA

PH semptomları, motor ve motor olmayan bulguları ile heterojen yapıdadır. Çalışmalar motor olmayan bulguların motor bulgulardan çok önce ortaya çıkabildiğini göstermektedir (60, 70, 179). Bu çerçevede motor olmayan bulgulara ilişkin yapılan çalışmalar, bu bulguları ayrı ayrı çalışma eğiliminde olup, bir biyobelirteç bulma gayesi ile yapılmıştır (179, 180). Bu çalışmada ise PH'de sık bildirilen nöropsikiyatrik bulgulardan apati ve halüsinasyonun hem nöropsikometrik hem de dinlenim durumu ağları üzerinden nörofizyolojik korelatları tanımlanmaya çalışılmıştır. Böylece bozulmuş iç uyaran işleme süreçleri sonucu ortaya çıktığını iddia ettiğimiz PH'de izlenen apati ve halüsinasyonun, normal uyaran işleme süreçlerini ortaya koymada bir model olarak ele alınabileceği düşünülmüştür.

7.1 Nöropsikometri Bulguları

PH hastalarının nöropsikiyatrik profillerini tanımlamak amacıyla yapılan bir çalışmada, PH hastalarının en yüksek sıklıkta sırasıyla depresyon, halüsinasyon ve anksiyete semptomlarını gösterdiği ve en yüksek puanları da sırasıyla apati, kaygı ve depresyon ölçeklerinden aldığı bildirilmiştir (78). Ancak, nöropsikiyatrik bulguların şiddeti; hastalık evresi, bilişsel bozulma, yaş, hastalık süresi ve levodopa dozu ile ilişkili bulunmamıştır. Depresyon da benzer şekilde klinik ve bilişsel değişkenlerle korelasyon göstermemiştir. Bu bulgular PH'de ortaya çıkan duygudurum değişikliklerinin, motor yetersizliğe bir tepki olmadığı, daha çok nörobiyolojik temelli bir duygusal işlev bozukluğunu yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada PH'de izlenen nöropsikiyatrik belirtilerin; halüsinasyon, delüzyon, ajitasyon ve sinirlilik olmak üzere bir grup; apati ve kaygı olmak üzere başka bir grup oluşturduğu gösterilmiştir. Semptomların iki farklı şekilde kümeleşmesi, birinci gruptaki semptomların temporelimbik yapılardaki anormalliklerle ilişkili olarak, ikinci gruptaki bulguların ise yürütücü işlevlere aracılık eden frontal sistem bozuklukları ile ilişkili olarak açıklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da apatisi, halüsinasyonları ve hem apatisi hem de halüsinasyonları olan PH hastalarının apati ve halüsinasyon puanları korelasyon analizi ile incelendiğine, apati ve halüsinasyon puanlarının negatif yönde orta düzeyde ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yani hastaların apati puanları arttıkça, halüsinasyon puanları azalmaktadır ve tersi de doğrudur. Bu negatif ilişki nöropsikiyatrik semptomların iki ayrı grupta kümeleştiği

bulgusu ile tutarlı olup, ayrıca ilişkinin yönünü de bildirmektedir. Apati ve halüsinasyon Alzheimer hastalığında (AH) da ortaya çıkabilir. AH'de ortaya çıkan nöropsikiyatrik bulguların araştırıldığı bir çalışmada depresyon kontrol edildiğinde; halüsinasyon, agresyon, apati ve fonksiyonel bozulmalar arasında ilişki gösterilmiştir (199). Yine AH'de ortaya çıkan apati ve halüsinasyonun araştırıldığı boylamsal bir çalışmada ise, karıştırıcı değişkenler kontrol edildiğinde, apati ve halüsinasyon global işlevsel bozulmanın belirleyicileri olarak tanımlanmıştır (200). Bizim çalışmamızda gruplar klinik ve demografik değişkenler açısından eşleştirilmiştir. Eşleşmiş gruplar sebebi ile bilişsel bozukluğun derecesinde apati ve halüsinasyonun rolü tanımlanamamıştır. Ancak gruplar her ne kadar demans evreleri açısından eşit olsa da nöropsikometrik değerlendirme sonucunda apati ve halüsinasyon bulguları gösteren PH hastalarının nöropsikometrik profillerinin farklılaştığı gözlenmiştir.

PH, apatinin gözlemlendiği subkortikal bozuklukların klasik bir örneğidir (45, 78). PH'de ortaya çıkan apatinin depresyon (44, 74, 183, 184), yürütücü işlev bozukluğu (185, 186) anksiyete (12, 73) ve kişilik özellikleri (44) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde, depresyon ve apati ilişkisi belirsizliğini hala korumaktadır. Bazı araştırmacılar apatinin depresyon bulgusu olarak ortaya çıktığını savunurken (44, 74, 183), bir kısımda apatinin depresyondan bağımsız, ayrı bir sendrom olarak ele alınması gerektiğini iddia etmektedir (11, 74). Bizim bulgularımız da apati ve depresyon puanları arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermektedir. Bu, her iki sendrom arasındaki fenomenolojik örtüşme dikkate alındığında, beklenen bir bulgudur. Ancak bu bulgu nedensellik göstermediği için, PH'de izlenen apatinin ayrı bir sendromu mu, yoksa depresyon bulgusu mu olduğu sorusunu yanıtlamak için tek başına yeterli değildir.

Sınırlı sayıda araştırma RBD varlığının apati riskini arttırdığını (205), spekülasyon olarak da apatinin RBD'nin yaygın ancak yeterince tanınmayan bir özelliği olduğunu iddia etmiştir (206). Bizim bulgularımız ise, bu sınırlı bulgularla çelişkili olarak apati ve RBD puanları arasında negatif yönde ilişki olduğunu göstermektedir.

PH'de ortaya çıkan halüsinasyonlar, antiparkinson tedavisinin bir yan etkisi olarak kabul edilse de; çoğu çalışma, halüsinasyonları olan ve olmayan PH hastaları arasında ilaç tedavisinde ilgili farklılıkları gösterememiştir (78,207,208). Ancak PH'de ortaya çıkan halüsinasyonlar ile; yaş, uzun hastalık süresi, uyku bozuklukları

ve depresyon yaygın olarak ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (16, 96). Bizim çalışmamızda ise, yaş ve hastalık süresi gibi değişkenlerde eşleştirme yapılarak gruplar oluşturulduğu için böyle bir fark gözlenmemiştir. Ancak halüsinasyon skorları ile RBD skorları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki, apati skorları ile RBD skorları arasında ise negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatürde, PH’de ortaya çıkan görsel halüsinasyonların, farklı türdeki uyku bozuklukları ve canlı rüyalar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (192, 193). Ancak Goetz ve diğerlerinin yaptığı çalışma, PH’de ortaya çıkan halüsinasyonlar ile uyku bozuklukları arasında nedensel bir ilişki olmadığını göstermiştir (211).

Demansı ve görsel halüsinasyonları olan PH hastaları ile yapılan nöropsikometri çalışmaları yürütücü ve görsel algısal işlevlerdeki bozulmaların altını çizmektedir. Demansı olmayan ancak görsel halüsinasyonları olan PH hastalarında yapılan bir çalışmada demansı olan PH hastaları ile benzer desende yürütücü işlevlerde etkilenme bildirilmiş ve halüsinasyonların demansa geçişte bir işaret olabileceği düşünülmüştür (212). Bununla beraber bilişsel bozulmanın, halüsinasyon geliştirme riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır. (207,208,213). Bilişsel bozukluğun, hastaların bilgi işleme yeteneklerinde genel bir bozulmayı işaret ettiği, bu bozulmanın da hastaları halüsinasyona yatkın hale getirdiği öne sürülmüştür (96). Barnes ve arkadaşları, halüsinasyonları olan 17 PH hastasından ve halüsinasyonları olmayan 20 PH hastasından oluşan iki grubun görsel-uzaysal, imgeleme ve görsel tanıma gibi bilişsel işlevlerini karşılaştırmışlardır. Karşılaştırmalar sonucunda halüsinasyonları olan PH grubunun görsel işleme ve kaynak izleme (source-monitoring) bozukluklarına sahip olduğu bulunmuştur (214). Bu kusurların iç temsiller ile gerçek olayların çözümlenmesinde zorluğa yol açtığı, böylece halüsinasyonların gelişimine katkıda bulunduğu yorumu yapılmıştır (200, 201). Kaynak izleme eksikleri temporal ve frontal alanlardaki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (217).

Yürütücü işlevler, bağımsız olarak bozulabilecek çeşitli süreçleri içerir (218–220). Drechsler (2007) “başlatma”, “engelleme” ve “değiştirme” olmak üzere üç süreç tanımlamıştır. Başlatma, kendi kendini motive ederek kasıtlı eylemleri başlatma yeteneği anlamına gelmektedir. Başlatma süreçlerinde bozulmalar, hastaların kendi kendilerine bir işlem hızı oluşturduğu veya bir eylem başlattığı testler ile gösterilebilmektedir. İnhibisyon, bir yanıtı bastırma yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

İnhibisyon bozukluğu, dürtüsel tepkiler ve dikkati sürdürme becerilerindeki bozulma ile ilişkilidir. Kaydırma, dikkatin odağını bir hedeften diğerine kaydırma yeteneği ile karakterizedir (220). Çalışmamızda, a-PH grubunda h-PH grubuna göre Stroop toplam süre uzamış ve a-PH grubunda p-PH grubuna kıyasla hata sayısı artmıştır. Stroop test, bilişsel esnekliği, değişen taleplere uyum sağlamayı ve alışılmış bir tepkiyi yeni bir tepki lehine bastırma yeteneğini ölçer. Stroop toplam süre ölçümündeki uzama, apati klinik tablosu ve hipotezimizle uyumlu olarak başlatma süreçlerindeki bozulmaları işaret eder. Bununla beraber en kısa Stroop toplam süreye sahip olan grup h-PH'dir. Bu bulgu da PH'de ortaya çıkan halüsinasyonların başlatma süreçleri ile ilişkili olmadığını düşündürülebilir. a-PH grubundaki Stroop hata sayısındaki artış ise dikkatin odağını bir hedeften diğerine kaydırma yeteneğindeki bozuklukları işaret edebilir.

Çalışmamızda meyve isim akıcılığı a-PH grubunda azalmıştır. Literatürde, sözel akıcılık testleri frontal işlevlere duyarlı görevler olarak tanımlanmıştır ve sözel akıcılıktaki bozulma dil işlevlerindeki kayıptan çok yürütücü işlevlerdeki bozulmayı yansıtmaktadır (203, 204). PH hastalarında da sözel akıcılığın azaldığı bildirilmiştir (222). Bu bulgu, demansı olmayan PH hastalarında yürütücü işlevlerin ilerleyici tipte bozulmasının bir belirteci olarak yorumlanmıştır (223). Santangelo ve arkadaşları (2007) geçmiş bulgularla uyumlu olarak azalmış fonolojik akıcılığın PH hastalarında demans gelişimini öngörebileceği ve azalmış sözel akıcılığın ise halüsinasyonların başlangıcını öngörebileceği sonucuna varmışlardır (224). Bununla birlikte Barnes ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada, PH grupları arasında sözel akıcılık testlerinde anlamlı fark bulmamışlardır (214). Grossi ve diğerleri halüsinasyonları olan PH hastalarının, halüsinasyonları olmayan PH hastalarına kıyasla, sözel akıcılık, sözel anlık bellek ve sözel öğrenme performanslarında bozulma olduğunu bildirmiştir (114). PH hastalarında izlenen sözel anlık bellek ve sözel öğrenmedeki bozulma, frontal disfonksiyona atfedilen bellek eksikliği (sekonder tipte) olarak yorumlanmıştır (114, 207). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SBST öğrenme puanı h-PH grubunda azalmıştır. Sözel hatırlama görevleri, aktif organizasyon gerektiren sözlü öğrenme gerektirmektedir (208, 209). Bu da bellek işlevlerindeki kayıp ile birlikte dikkat işlevlerindeki bozulmaya işaret edebilir. Immaura, halüsinasyonları olan PH hastalarının sözel akıcılıkta ve Stroop testinde düşük performans gösterdiğini bildirmiştir (212).

Sonuç olarak PH'de ortaya çıkan apati ve halüsinasyonların frontal alanlar tarafından sağlanan kontrol ve yürütme görevlerinin göreceli işlev bozukluğuna atfedilebileceği söylenebilir.

7.2 fMRG Bulguları

Son yıllarda gelişen nörogörüntüleme teknikleri insan beyninin invazif olmayan yöntemlerle araştırılmasına olanak sağlamıştır (228). Görece daha yeni bir yaklaşım olan dinlenme durumu fMRG yöntemi ise, BOLD sinyallerinin ve spontan düşük frekans dalgalanmalarının (ALFF) genliğini ölçerek insan beyninin içsel nöronal aktivitesini araştırmak için kullanılmaktadır (229). Bizim çalışmamızda ise, dinlenme durumundaki PH hastalarının lokasyon düzeyinde fonksiyonel beyin aktivitesindeki değişiklikleri incelenmiştir. Tüm beyin bölgelerindeki aktivite değişiminin farklı yönlerini araştırmak için grup düzeyinde bağımsız bileşen analizine dayalı veri odaklı bir yaklaşım kullanılmıştır.

Önceki araştırmalarda, PH'de istirahat halindeki beyin bölgelerinin aktivitelerinin ve bağlantısalılığının değiştiği gösterilmiştir. (14, 212–214). Bizim çalışmamızda da; p-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla preküneusta, h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla suplementer motor alan, presantral girus, anterior singulat girus, parahipokampal girus ve lateral oksipital kortekste, h-PH grubunun ha-PH grubuna kıyasla lateral oksipital kortekste, h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla, lateral oksipital korteks, intrakalkarin korteks, lingual girus, superior parietal lobül, presantral girus ve postsantral girusta, ha-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla presantral girus, postsantral girus, kalkarin korteks, ve lingual girusta, ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla preküneus, posterior singulat girus, inferior frontal girus ve presantral girusta ve ha-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla lingual girus, intrakalkarin korteks, planum temporale, temporal pol, postsantral girus, presantral girus ve superior parietal lobülde anlamlı artmış aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

DMN, istirahat durumunda aktive olan ve hedefe yönelik süreçlerde aktivitesi ve senkronizasyonu bozulan; preküneus, posterior singulat korteks, medial prefrontal korteks, inferior temporo-parietal korteks ve medial temporal loblardan oluşan bir ağ olarak tanımlanmıştır (233–235). Literatürde, PH hastalarının, DMN komponentlerinde önemli değişiklikler olduğu bildirilmiştir (14, 212, 215, 218). DMN beyin bölgelerinden biri olan preküneus, motor ve bilişsel birçok görevden

sorumlu olduğu düşünölen, parietal lobölün posterior ve medial kısımlarında yer alan bir asosiyason korteksi olarak tanımlanmaktadır (237). Preküneus aktivitesi ise uzamsal dikkatin kaydırılması (237), motor görüntülerin detaylandırılması (238), zihinsel imgeleme, öz-işleme, öz-bilinç ve bellek süreçleri (165) ile ilişkilendirilmiştir (220, 222). Ayrıca, preküneusun dinlenim durumunda diğer beyin bölgelerinden %35 daha fazla glikoz tükettiği gösterilmiştir (234). Bu bulgu preküneusun öz-işleme ve öz-bilinç işlevleri ile uyumludur. Bitkisel durum ve REM uykusu gibi bilinç değişikliği durumlarında preküneus aktivitesinde azalma olduğunu gösteren fMRG çalışmaları da bunu destekler niteliktedir. (223, 224). Güncel çalışmalar preküneusun zaman algısı ile ilişkili olabileceğini de göstermektedir. PH’de zaman algısının araştırıldığı çalışmalarda, PH hastalarının açık ve kapalı dönemlerinde ortaya çıkan bir zamanlama bozukluğu tanımlanmıştır (242). Bu bozukluk “dahili saat”in bozulması ile ilişkili olarak yorumlanmış ve dahili saatin preküneus aktivitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple preküneusun öznel zamanı tanımlamada da rolü olduğu düşünölmüştür (242). Le ve arkadaşları tarafından yürütölen bir fMRI çalışmasında ise değişen dikkat görevlerinin preküneusu etkinleştirdiği bildirilmiştir (243). PH hastalarında görsel halüsinasyonların incelendiği bir çalışmada ise preküneusta hipoperfüzyon gösterilmiştir (244). Bizim çalışmamızda da, p-PH grubu ha-PH grubuna kıyasla ve ha-PH grubu h-PH grubuna kıyasla preküneusta anlamlı artmış fonksiyonel aktivite gözlenmiştir. Bu bulgu preküneusun içsel uyarıların işlenmesi ile ilgili işlevleri göz önünde bulundurulduğunda, ortak bir fizyopatolojiye işaret edebileceği şekilde yorumlanmıştır.

Superior parietal loböl, preküneus olarak hemisferin medial yüzeyinde devam etmektedir. Literatürde superior parietal lobölün somatoduyusal ve görsel motor entegrasyon dahil olmak üzere birçok duyuusal ve bilişsel süreçte önemli rol oynadığı bildirilmiştir (228, 229). Superior parietal loböl aktivitesi özellikle motor öğrenme (230, 231), uzamsal algı (247), zihinsel rotasyon (232, 233), görsel-uzaysal dikkat (234, 235) ve hafıza (236, 237) işlevleri ile ilişkilendirilmiştir. PH hastalarının fonksiyonel beyin aktivitesinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında superior parietal lobölün de içerisinde olduğu motor ağda sağlıklı kontrollere kıyasla aktivitenin farklılaştığı bildirilmiştir (255). Başka bir çalışmada ise görsel

halüsinasyonları olan PH hastalarında superior parietal lob gri cevherinde azalma olduğu gösterilmiştir (256). Bizim çalışmamızda da ha-PH grubunun p-PH grubuna ve h-PH grubunun p-PH grubuna kıyasla superior parietal lobülde anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur. Superior parietal lobül fonksiyonel aktivitesinde görülen bu fark superior frontal lobülün görsel-uzaysal dikkat işlevleri uyumlu olduğu gibi, PH'ye spesifik motor ağdaki değişmiş fonksiyonel aktivitenin değişimi ile de açıklanabilir.

Singulat girus aktivitesinin duyguların işlenmesi, duyguların endokrin ve otonomik tepkilerinin düzenlenmesi, ödüle dayalı karar verme ve seçici dikkat gibi bilişsel süreçler, tamamlayıcı motor süreçler ve iç ve dış uyaranların motor komutlara dönüştürülmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (240, 241). Halüsinasyonları olan PH hastalarının halüsinasyon gördükleri sırada alınan fMRG kayıtlarında bilateral singulat girusun da içerisinde olduğu bir dizi beyin bölgesinde fonksiyonel aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (259). Başka bir fMRG çalışmasında da DMN'nin sağ orta frontal girusta ve bilateral preküneus/posterior singulat kortekste bağlantısallık artışı gösterdiği hastalarda görsel halüsinasyonların bulunduğu saptanmıştır (260). Ayrıca apatisi olan PH hastalarında dorsal anterior singulat korteks ile kaudat çekirdeğin fonksiyonel senkronizasyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir. (261). Bizim çalışmamızda da h-PH grubunun a-PH grubuna kıyasla ve ha-PH grubunun h-PH grubuna kıyasla singulat girusta anlamlı aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Parahipokampal girusun episodik bellek, görsel-uzaysal işleme ve navigasyon süreçlerinde rol oynadığı bildirilmiştir (262). Özellikle çağrışımsal bellek (263), sahne algısı (264), uzamsal temsil (264), duygusal uyaranların işlenmesi (265), merkez-çevre ayrımı gibi düşük seviyeli görsel süreçler ve uzamsal uyaranların seçici işlenmesi gibi yüksek seviyeli görsel süreçlerde (266) de rol aldığı gösterilmiştir. Bir yapısal nörogörüntüleme çalışmasında halüsinasyonu olan PH hastalarının halüsinasyonları olmayan PH hastalarına kıyasla parahipokampal giruslarının beyaz cevherinde atrofik değişiklikler gösterilmiştir (267). Başka bir çalışmada ise minor halüsinasyonları olan PH hastalarının halüsinasyonları olmayan PH hastalarına kıyasla parahipokampal giruslarının gri maddesinde azalma bildirilmiştir (268). Bizim çalışmamızda da h-PH grubunda a-PH grubuna kıyasla parahipokampal girusta anlamlı artmış aktivite gözlenmiştir.

Temporal pol, dil, anlamsal işleme, sosyo-duygusal işleme, otobiyografik bellek, yüz tanıma ve karmaşık nesnelere analizi ve tanınması gibi birçok bilişsel işlevle ilişkili olarak tanımlanmıştır (269). Semantik Merkez (hub) hipotezine göre, bu işlevler, aslında tek bir işlevden türetilmektedir. (253, 254). Bu hipotez, temporal polün semantik bilgi için amodal bir merkez olup, tüm modelitelerden gelen bilgilerin adlarını ve temsillerini bağlama için anahtar bölge olduğunu iddia eder (255, 256). Semantik merkez hipotezini test etmek için yapılan çalışmalar, bu hipotezi destekler niteliktedir (274–279). PH hastalarında motor bulguların asimetrisini değerlendiren bir dinlenme durumu fMRG çalışmasında hem sağ hem de sol dominant PH hastalarında temporal polde fonksiyonel aktivitenin arttığı gösterilmiştir (280). Sağ temporal pol aktivitesinin de PH’de ortaya çıkan depresyon ve anksiyete semptomları ile negatif yönde ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu bulgular temporal polün; amigdala, orbital frontal korteks, prefrontal korteks, bazal ön beyin ve hipotalamus gibi duyu regülasyonundan sorumlu olan beyin bölgeleri ile bağlantılara sahip olduğu için depresyon ve anksiyete bulguları ile ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da ha-PH grubunun p-PH kıyasla temporal polde ve planum temporalede anlamlı aktivite gösterdiği bulunmuştur. ha-PH grubu diğer gruplara kıyasla en yüksek depresyon puan ortalamasına sahiptir ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu sebeple temporal pol aktivitesi, ha-PH grubunun depresyon bulgusu ile ilişkili olarak açıklanabilir. Planum temporale reseptif ve semantik dil becerilerinden sorumlu bir asosiyasyon korteksi olarak tanımlanmıştır (281). Ancak güncel çalışmalar planum temporalenin özel bir dil işlemcisinden çok karmaşık uyarıların zaman-frekans analizini yapan bir beyin bölgesi olduğunu iddia etmektedir (282). Bu modele göre akustik bileşenler öğrenilmiş zaman-frekans temsilleri ile eşleştirilir ve türetilen bu zaman-frekans bilgileri, üst düzey işleme için yüksek dereceli kortikal alanlara yönlendirilerek nesne tanımanın ve işitsel algının oluşmasını sağlar. Bu modelle tutarlı olarak, PH’de ortaya çıkan zamanlama güçlüklerinin ritim görevi ile araştırıldığı bir fMRG çalışmasında, PH hastalarında yüksek bilateral planum temporale aktivitesi bulunmuştur (283). Ayrıca planum temporalenin diğer asosiyasyon alanları ile olan bağlantıları sayesinde, yukarıdan-aşağı işleme süreçlerinde rol aldığı iddia edilmiştir. Bu hipotez dikotik

dinleme çalışmalarının ve fonksiyonel beyin araştırmalarının bulguları ile desteklenmektedir (248, 249).

İnferior frontal girusun fonksiyonları dilin artikülasyonu, bilişsel kontrol ve yanıt inhibisyonu becerileri olarak tanımlanmıştır (286). Güncel çalışmalar inferior frontal girusun dikkatin kaydırılmasında da rol oynadığını göstermektedir (286–288). Halüsinasyonları olan PH hastalarının göreve dayalı fMRG aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada halüsinasyonları olan PH hastalarının, halüsinasyonları olmayan PH hastalarına ve sağlıklı kontrole kıyasla, kontrol koşulunda inferior frontal girusta hiperaktivasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu, dikkat kontrolü ile ilişkili olan frontal alanların ilgili ve ilgisiz görsel uyaranları doğru işlemelememesi sonucunda görsel halüsinasyonlara yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır (289). Görsel halüsinasyonları olan PH hastalarının yalnızca görsel alanlarda değil, aynı zamanda frontal alanlarda da anormal aktivasyon gösterdiği başka çalışmalarda da bildirilmiştir (111, 112). Apatisi olan PH hastaları ile yapılan bir fMRG çalışmasında, sol orbital medial frontal girusta ve bilateral superior frontal girusta apatisi olmayan PH hastalarına kıyasla daha düşük ALFF aktivitesi gösterilmiştir (290). Nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan apati bulgusunun incelendiği bir meta analiz çalışmasında ise apatinin inferior frontal girusta azalmış gri madde hacmi ve hipometabolizma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, yürütücü/bilişsel işleme ve duygusal düzenleme (oto-aktivasyon ve ödül işleme) ile ilgili kortikal işlev bozukluğunun apati ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (291).

SMA, kontralateral ekstremitelerin karmaşık hareketlerinin planlanmasında ve motor hazırlıkta önemli rolü olduğu düşünölen motor korteksin alt alanlarından biridir (275, 276). Bazı çalışmalar, PH'nin kardinal bulgularından olan bradikinezinin patogenezi için SMA işlev bozukluğunun önemli olduğu hipotezini desteklemektedir (294). PH'de içsel olarak üretilen/kendi kendine başlatılan hareketleri gerçekleştirmedeki güçlüğün araştırıldığı PET ve fMRG çalışmaları ortak olarak, sağlıklı kontrollere kıyasla PH hastalarında SMA'da hipoaktivasyon, premotor korteks ve parietal kortekste ise hiperaktivasyon bildirmişlerdir (213, 278–280). Ayrıca SMA'da artan aktivitenin, akinezinin klinik iyileşmesi ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir (296). Postsantral girus somatik duysal bilgilerin alındığı primer duysal alanı, presantral girus/primer motor korteks ise istemli motor hareketin

başlatılmasından sorumlu olan primer motor alanı oluşturmaktadır. Postsantral girus ve presantral girusun duyusal çevredeki değişikliklere yanıt olarak motor planların yeniden yapılabilmesi için karşılıklı bağlantılara sahip olduğu gösterilmiştir (298). PH hastalarının sensorimotor fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için yapılan bir dinlenme durumu fMRG çalışmasında presantral girus, postsantral girus ve SMA'da azalmış aktivite tespit edilmiştir. Bu bulguların PH hastalarında ortaya çıkan ince motor hareket, postür, hareket ve somatik denge kayıplarını açıklayabileceği düşünülmüştür (299). PH hastalığı olan hastalarda kortikobazal-talamortikal (CBTC) ağın fonksiyonel bağlantısallık özelliklerinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında ise, PH grubunun sol presantral girus ve postsantral girus ile CBTC ağının fonksiyonel bağlantısallığının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu bozulan sensorimotor entegrasyonun PH'deki klinik semptomlara yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır (300). Apatisi olan frontotemporal demans ve apatisi olan PH hastalarında yapılan bir fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasında, sağlıklı kontrollere kıyasla apati gruplarının presantral girus ve postsantral girus fonksiyonel bağlantısallığının azaldığı bulunmuştur (301). Bu bulgu sensorimotor serebral alanlar arasındaki bağlantının apatisi olan hastalarda bozulduğunu göstermektedir. PH'de ortaya çıkan halüsinasyonlar ile illüzyonların ilişkisinin incelendiği bir fMRG çalışmasında, illüzyonları olan PH grubunun, halüsinasyonları olan PH grubuna ve kontrole kıyasla inferior frontal girus ile postsantral girus arasında hiperkonnektivite olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, iki algısal deneyimin bazı benzer mekanizmaları paylaşırsa da farklı nöral disfonksiyonları yansıtabileceği şeklinde yorumlanmıştır (302).

Kalkarin korteks/primer görme alanı retinotopik organizasyona sahip görsel bilginin kortekste işlemlendiği ilk alan olarak tanımlanmaktadır. Lingual ve oksipital fusiform girus ise görsel bilginin daha üst düzey işlemlendiği bölgeleri temsil etmektedir. Bu alanların özellikle renk ve şekil algısında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (285, 286). Fonksiyonel nörogörüntüleme ve elektrofizyoloji çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir (305–307). Oksipital fusiform girusun ventral akımın bir parçasını oluşturduğu; lingual girusun ise topografik tanıma, kelime tanıma, yüz ifadesi tanıma işlevleri olduğu ve muhtemelen rüya görme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (308–310). PH hastalarının dinlenme durumu aktivitesinin incelendiği bir çalışmada bilateral lingual girus aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Bu

bulgu PH'de izlenen görsel-algısal anomalilerin klinik öncesi işlev bozukluğunu yansıtabileceği şeklinde yorumlanmıştır (311). Başka bir çalışmada ise görsel halüsinasyonları olan PH hastalarının halüsinasyonları olmayan PH hastalarına kıyasla lingual girus gri cevher hacminde azalma olduğu bildirilmiştir (256). Başka bir fMRG çalışmasında görsel halüsinasyonları olan PH hastaları ile görsel olmayan halüsinasyonları olan PH hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla hem lingual girusta daha düşük ALFF hem de temporoparietal bölgelerde, medial temporal girus ve serebellumda daha fazla ALFF aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. (260).

Görme ağının bir diğer bölgesi olan lateral oksipital korteks, kompleks nesne tanıma ile ilişkilendirilen orta seviye görsel bilgi işleme alanı olarak tanımlanmıştır (312). İki durumlu algı ile görüntü segmentasyonun altında yatan nöral mekanizaların araştırıldığı bir fMRG çalışmasında, lateral oksipital korteksin frontoparietal ağ (FPN) ve DMN içerisinde görüntülerin algısal bağlanması sırasında kritik rol oynadığını göstermektedir. Varsayılan algı görevinde lateral oksipital korteks bağlantısallığı FPN bölgeleri ile artarken, alternatif algı görevinde DMN bölgeleri ile artmaktadır. Bu bulgu lateral oksipital korteksin aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya görsel bilgi işleme süreçlerine aracılık ettiği şeklinde yorumlanmıştır (313). Başka bir fMRG çalışmasında şizofreni tanılı hastalar ile kontrollerin dinlenme ve görev değiştirme durumlarında lateral oksipital kortekslerinin diğer ağlarla olan ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların kontrol kıyasla dinlenme durumunda lateral oksipital korteks ve frontoparietal ağ bağlantısallığının arttığı, görev değiştirme durumunda ise lateral oksipital korteks ve DMN bağlantısallığının arttığı bulunmuştur. Ayrıca lateral oksipital korteks bağlantısallığındaki bu zamansal kararsızlık halüsinasyon şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar lateral oksipital korteks bağlantısallığının azalmış stabilitesinin şizofrenideki işlev bozukluklarının altında yatan önemli bir faktör olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (314). Görsel halüsinasyonları olan PH hastaları ile görsel halüsinasyonları olmayan PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin fonksiyonel beyin aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise halüsinasyonları olan PH hastalarının diğer gruplara kıyasla oksipital-kortikostriatal bağlantısallığının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular hem birinci görsel algısal hem de içsel görsel entegrasyonu destekleyen yolların bozulmasının PH'de görsel halüsinasyonların gelişiminde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (260).

PH'de dinlenme durumu ağlarının tanımlandığı bir araştırmada da lateral ve medial oksipital korteks aktivitelerinde anlamlı fark izlenmiştir (196). Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, oksipital alanlarda izlenen bu farkın PH'de ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (177, 297).

Sonuçlarımız, PH'de gözlemlenen halüsinasyonlarda görsel korteksin ötesindeki alanların da rol alabileceğini göstermektedir. Nöropsikometri bulguları ise erken evre demansı olan PH hastalarında; apatisi olan hastalarda halüsinasyon, halüsinasyonu olan hastalarda ise apati puanının daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem apati hem de halüsinasyonu olan PH hastalarında ortak olarak yürütücü işlevlerde bozulma tespit edilmiştir. Bu bulgular özellikle anatomik olarak dikkat kontrolü ile ilişkili alanlara dikkat çekmektedir. Bununla beraber, geçmiş bulgularla uyumlu olarak apati ile depresyonun ve halüsinasyonlar ile de RBD'nin ilişkili olduğu bulunmuştur (210). Bu bulgu, PH'de ortaya çıkan motor olmayan bulguların pozitif-negatif semptom ayrımı ile sınıflanabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Bulgularımız birlikte ele alındığında demansı olan PH hastalarında gözlenen apati ve halüsinasyon varlığı, DMN, motor ve görsel dikkat ağlarını oluşturan beyin bölgelerindeki fonksiyonel aktivite disfonksiyonu olarak düşünülebilir. Bazen görev negatif ağ olarak da adlandırılan DMN'nin, endojen veya içsel kaynaklı uyaranların işlenmesinden sorumlu olduğu iddia edilmektedir (166). Görev pozitif ağ olarak da isimlendirilen frontoparietal ağ ise dış uyaranlara dikkat gerektiren süreçlerden sorumludur (316). Bu ağların işlevleri konusunda henüz fikir birliğine varılmış olmasa da; şu ana kadar tanımlanan işlevleri düşünüldüğünde PH'de ortaya çıkan görsel halüsinasyonların dikkat ağının DMN üzerindeki "yukarıdan aşağıya" filtreleme işlevlerindeki disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği yorumu yapılabilir ve belki de normal algının bileşenleri olan spontan içsel uyaran üretimi ve gerektiğinde dışa yönelen dikkat süreçlerini yöneten beyin ağlarının ortak işlevleri sonucu algının inşa olduğu söylenebilir.

7.3 Çalışmanın Sınırlılıkları

Öncelikle, sınırlı sayıdaki veri seti hem nöropsikometri verilerinin hem de dinlenme durumu fMRG analizlerinin sonuçlarını etkilemektedir. Protokol değişimi sebebi ile, fMRI veri setinde bazı katılımcıların TR ve volume değerlerinin standardize olamayışı bir diğer kısıtlamadır. Bu kısıtlılığı elimine edebilmek adına fMRI

verilerinin analizinde TR ve volum değerler kovaryant olarak atanmıştır. Çalışmada h-PH grubuna sadece görsel halüsinasyonları olan PH hastaları dahil edilmiştir. Bu sebeple sonuçlarımız diğer modalitelerde ortaya çıkan halüsinasyonları açıklanamamaktadır. a-PH grubuna dahil olan hastalar için apatinin alt alanları tanımlanmamıştır. Ancak alışmalar farklı apati tiplerinin farklı nörofizyolojik karşılıkları olduğunu göstermektedir. Bir diğer sınırlılık ha-PH grubundaki katılımcı sayısının azlığıdır. Ancak hipotezimizle uyumlu şekilde erken evre demansta hem apatinin hem de halüsinasyonların beraber ortaya çıkması nadir görünmektedir. Ancak demansın ileri evrelerinde apati ve halüsinasyon klinik tablolarına beraber rastlanmaktadır. Gruplar eşleştirilerek oluşturulduğu için ha-PH grubunun katılımcı sayısı azalmıştır. Bir diğer sınırlılıksa a-PH grubunda görülen bilişsel yıkımın motivasyon eksikliğinden mi yoksa bilişsel bozukluğun kendisinden mi kaynaklandığı ayırımının yapılamamasıdır. Ancak bu apati ve bilişsel bozukluk ilişkisinin çalışıldığı araştırmalardaki genel bir metodolojik sorunu yansıtmaktadır. Buradaki nc değişken problemini kontrol etmek için apatinin alt tiplerinin tanımlanması önemli görünmektedir. Bir başka problem ise kişilik özellikleri olabilir. Yeni alışmalar apati bulgusu öncesi katılımcının kişilik özelliklerinin sorgulanmasını önermektedir. Ayrıca depresyonun olmadığı saf apatisi olan PH hastalarında yapılacak araştırmalar apatinin nörofizyolojik korelatlarını açıklamada daha güvenilir sonuçlar sunacaktır.

8. SONUÇ

Elde edilen fonksiyonel nörögörüntüleme sonuçları PH'de ortaya çıkan halüsinasyonlarda DMN, görsel ve motor ağı oluşturan beyin bölgelerinin önemli rol oynadığını göstermektedir. Nöropsikometri bulguları ise PH'de ortaya çıkan apati ve halüsinasyonun negatif yönde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. PH'de ortaya çıkan apati ve halüsinasyon arasındaki negatif ilişkinin nedensel yönleri tanımlanabilirse, demansın erken evlerinde ortaya çıkan ilk bulgunun hastalığın seyrini öngörmeye bir güce sahip olabileceği söylenebilir. Ayrıca bu ilişki her iki semptomun altında yatan ortak bir mekanizmanın paylaşıldığını, ancak bu mekanizmanın farklı tiplerdeki bozulmasının apati ve halüsinasyon bulgularına yol açtığını gösterebilir. Bu bakış açısı; antiteye yönelik tedavinin diğer semptomu da etkileyebileceği ihtimali göz önünde bulundurulduğunda, hem klinik anlamda hem de iç uyaranların işlemlenmesine ilişkin dikkat süreçlerini ortaya koymada fenomenolojik anlamda önemli görünmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 56(1):33-9, 1999.
2. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Annu Rev Neurosci.* 28(1):57-87, 2005.
3. Lin C-H, Wu R-M. Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* ;21(5):431-43, 2015.
4. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 256 Suppl 3:293-8, 2009.
5. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 5(4):275-83, 2005.
6. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 26(11):2110, 2011.
7. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 30(11):1490-504, 2015.
8. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 3(3):243-54, 1991.
9. Marin RS. Differential Diagnosis of Apathy and Related Disorders of Diminished Motivation. *Psychiatr Ann.* 27(1):30-3, 1997.
10. Marin RS. Apathy-Who Cares? An Introduction to Apathy and Related Disorders of Diminished Motivation. *Psychiatr Ann.* 01 27(1):18-23, 1997.
11. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cereb Cortex.* 01 Temmuz 2006;16(7):916-28.
12. Santangelo G, Trojano L, Barone P, Errico D, Grossi D, Vitale C. Apathy in Parkinson's disease: Diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol.* 27(4):501-13, 2013.
13. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cogn Behav Neurol.* 16(4):193-210, 2003.

14. Baggio HC, Segura B, Garrido-Millan JL, Marti M-J, Compta Y, Valldeoriola F, vd. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Mov Disord.* 30(5):671-9, 2015.
15. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 5(6):331-42, 2009.
16. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 123(4):733-45, 2000.
17. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs.* 76(11):1093-118, 2016.
18. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52(Suppl):11-2, 1989.
19. Zhang Z-X, Dong Z-H, Román GC. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol.* 63(5):782-4, 2006.
20. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy.* Lond Whittingham Rowland Sherwood Neely Jones. 1817.
21. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy.* 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 14(2):223-36, 2002.
22. Donaldson IML. James Parkinson's essay on the shaking palsy. *J R Coll Physicians Edinb.* 45(1):84-6, 2015.
23. Gershanik OS. Akinetic-Rigid Syndrome. İçinde: Kompoliti K, Metman LV, editörler. *Encyclopedia of Movement Disorders [Internet].* Oxford: Academic Press; 2010.
24. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, vd. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev.* 68:727-40, 2016.
25. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, vd. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 29(2):195-202, 2014.
26. McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? *Age Ageing.* 47(2):209-14, 2018.

27. Rodrigues e Silva AM, Geldsetzer F, Holdorff B, Kielhorn FW, Balzer-Geldsetzer M, Oertel WH, vd. Who was the man who discovered the “Lewy bodies”? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 25(12):1765-73, 2010.
28. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol.* 52(3):183-91, 1993.
29. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson’s disease--clinical and pathologic features. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 26(6):1015-21, 2011.
30. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging.* 24(2):197-211, 2003.
31. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr.* 38(24):1236-9, 1960.
32. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 323(6):548-60, 2020.
33. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson’s disease. *J Neural Transm.* 124(8):901-5, 2017.
34. Tanner CM, Goldman SM. EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON’S DISEASE. *Neurol Clin.* 14(2):317-35, 1996.
35. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson’s disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2(1), 2012.
36. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, vd. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 68(5):384-6, 2007.
37. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson’s disease. *J Neurochem.* 139(S1):318-24, 2016.
38. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, vd. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology.* 80(9):800-9, 2013.
39. Kim H-S, Cheon S-M, Seo J-W, Ryu H-J, Park K-W, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson’s disease: comparison with normal elderly. *J Neurol Sci.* 324(1-2):70-3, 2013.

40. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, vd. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 59(3):408-13, 2002.
41. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, vd. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21(7):916-23, 2006.
42. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 22 Suppl 1:S119-122, 2016.
43. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 17(3):445-54, 2002.
44. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73(6):636-42, 2002.
45. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 4(2):134-9, 1992.
46. Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 18(6):646-51, 2003.
47. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, vd. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15(4):669-77, 2000.
48. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 5(3):235-45, 2006.
49. Singh A, Althoff R, Martineau RJ, Jacobson J. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 162(4):814-5, 2005.
50. Wen M-C, Chan LL, Tan LCS, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol*. 23(6):1001-19, 2016.

51. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2(4):229-37, 2003.
52. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev.* 7(2):115-29, 2003.
53. Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 10(8):2727-34, 1990.
54. Lai Y-Y, Siegel JM. Physiological and anatomical link between parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol.* 27(2):137-51, 2003.
55. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain J Neurol.* 123 (Pt 2):331-9, 2000.
56. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 93(16):e1526-34, 2019.
57. Benarroch EE, As AMS, Parisi JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology.* 54(4):963-8, 2000.
58. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, vd. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 57(3):456-62, 2001.
59. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, vd. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet Lond Engl.* 346(8979):861-4, 1995.
60. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 1:S119-122, 2016.
61. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med.* 110(6):33-4, 39-40, 46, 2001.
62. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 11(4):421-6, 1996.
63. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis.* 28(9):493-7, 1975.

64. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55(2):138-42, 1992.
65. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 56(2):173-81, 2004.
66. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, vd. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 63(2):167-73, 2008.
67. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79(4):368-76, 2008.
68. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 55(3):259-72, 1996.
69. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin C-H (Janice), Yip J, vd. The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in People With Early Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 89(7):1221-9, 2008.
70. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 15 Suppl 1:14-20, 2008.
71. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51(6):745-52, 1988.
72. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, vd. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30(12):1591-601, 2015.
73. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, vd. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 17(2):366-7 2002.
74. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 67(1):33-8, 2006.
75. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord*. 18(4):339-42, 2012.

76. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: why we should care. *Neurology*. 67(1):10-1, 2006.
77. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 14(5):518-31, 2015.
78. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, vd. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67(4):492-6, 1999.
79. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 15(4):295-9, 2009.
80. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 29(13):1583-90, 2014.
81. Martínez-Horta S, Riba J, de Bobadilla RF, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Antoni Joan RM, vd. Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 34(17):5918-26, 2014.
82. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, vd. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 23(14):2004-14, 2008.
83. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, vd. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 22(8):1077-92, 2007.
84. Huang C, Ravdin LD, Nirenberg MJ, Piboolnurak P, Severt L, Maniscalco JS, vd. Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 35(3-4):183-96, 2013.
85. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain J Neurol*. 128(Pt 6):1314-22, 2005.

86. Robert GH, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, vd. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. *Neurology*. 83(18):1620-6, 2014.
87. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D, vd. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 21(5):489-93, 2015.
88. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, vd. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: A magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord*. 29(7):897-903, 2014.
89. Reijnders JSAM, Scholtissen B, Weber WEJ, Aalten P, Verhey FRJ, Leentjens AFG. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord*. 25(14):2318-25, 2010.
90. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, vd. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *NeuroImage*. 81:484-95, 2013.
91. Laplane D, Dubois B. Auto-Activation deficit: A basal ganglia related syndrome. *Mov Disord*. 16(5):810-4, 2001.
92. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*. 67(9):1605-11, 2006.
93. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 5(2):183-94, 1982.
94. Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 66(1):93-8, 2006.
95. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Visual hallucinations in Parkinson and Charles Bonnet Syndrome patients. A phenomenological and pathogenetic comparison. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 68(3):129-36, 2000.
96. Barnes J, David A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(6):727-33, 2001.

97. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol.* 28(5):215-9, 2005.
98. Goetz CG, Wu J, Curgian L, Leurgans S. Age-related influences on the clinical characteristics of new-onset hallucinations in Parkinson's disease patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 21(2):267-70, 2006.
99. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat SRA.* 10(2):137-44, 1988.
100. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 31(11):2473-5, 1990.
101. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.* 37(24):3509-29, 1997.
102. Ramírez-Ruiz B, Martí M. J, Tolosa E, Gimenez M, Bargallo N, Valldeoriola F, Junque C. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *European journal of neurology,* 14(7), 750-756, 2007.
103. Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* 48(6):868-76, 2000.
104. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology.* 65(11):1708-15, 2005.
105. Shine JM, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: Dysfunction of attentional control networks? *Mov Disord.* 26(12):2154-9, 2011.
106. Grossberg S. The imbalanced brain: from normal behavior to schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 48(2):81-98, 2000.
107. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci.* 28(6):737-57; discussion 757-794, 2005.

108. Asplund CL, Todd JJ, Snyder AP, Marois R. A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nat Neurosci.* 13(4):507-12, 2010.
109. Nobili F, Campus C, Arnaldi D, De Carli F, Cabassi G, Brugnolo A, vd. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [I-123]FP-CIT SPECT study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 25(1):35-43, 2010.
110. Kiferle L, Ceravolo R, Giuntini M, Linsalata G, Puccini G, Volterrani D, vd. Caudate dopaminergic denervation and visual hallucinations: Evidence from a 123I-FP-CIT SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(7):761-5, 2014.
111. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K, vd. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 19(7):801-6, 2004.
112. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GH, vd. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology.* 63(8):1409-16, 2004.
113. Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí M-J, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 21(9):1483-7, 2006.
114. Grossi D, Trojano L, Pellicchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 20(7):668-73, 2005.
115. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, vd. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 22(16):2418-25, 2007.
116. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 4(10):605-10, 2005.
117. Cuthbert Bruce N, Thomas R. Insel. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine* 11.1: 1-8, 2013.

118. Llorca PM, Pereira B, Jardri R, Chereau-Boudet I, Brousse G, Misdrahi D, vd. Hallucinations in schizophrenia and Parkinson's disease: an analysis of sensory modalities involved and the repercussion on patients. *Sci Rep.* 6(1):38152, 2016.
119. Birtwistle J, Baldwin D. Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. *Br J Nurs.* 7(14):832-41, 1998
120. Moustafa AA, Gluck MA. Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson's disease and schizophrenia. *Neural Netw.* 24(6):575-91, 2011.
121. Mehler-Wex C, Riederer P, Gerlach M. Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: Implications for the pathophysiology of parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotox Res.* 10(3):167-79, 2006.
122. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophr Bull.* 35(3):549-62, 2009.
123. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease — is it possible to detect brain areas for specific symptoms? İçinde: Przuntek H, Müller T, editörler. *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease — State of the Art.* Vienna: Springer, s. 1-29, 1999.
124. Diaconescu AO, Menon M, Jensen J, Kapur S, McIntosh AR. Dopamine-induced changes in neural network patterns supporting aversive conditioning. *Brain Res.* 1313:143-61, 2010.
125. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature.* 468(7321):187-93, 2010.
126. Kyziridis T. C. Notes on the history of schizophrenia. *German Journal of Psychiatry,* 8(3), 42-48, 2005.
127. Lewis A. Paranoia and paranoid: a historical perspective. *Psychol Med.* 1(1):2-12, 1970.
128. Youssef HA, Youssef FA. Evidence for the existence of schizophrenia in medieval Islamic society. *Hist Psychiatry.* 7(25):55-62, 1996.
129. Bark N. On the history of schizophrenia. Evidence of its existence before 1800. *N Y State J Med.* 88:374-83, 1988.
130. Wender PH. Dementia praecox: the development of the concept. *Am J Psychiatry.* 119:1143-51, 1963.

131. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 12(3):271-87, 2010.
132. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Oxford, England: International Universities Press, 548, 1950.
133. Peralta V, Cuesta MJ. Eugen Bleuler and the Schizophrenias: 100 Years After. *Schizophr Bull*. 37(6):1118-20, 2011.
134. Keller WR, Fischer BA, Carpenter WT. Revisiting the diagnosis of schizophrenia: where have we been and where are we going? *CNS Neurosci Ther*. 17(2):83-8, 2011.
135. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 30:67-76, 2008.
136. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust*. 190(S4):S7-9, 2009.
137. Binbay T, Drukker M, Elbi H, Tanık FA, Özkınay F, Onay H, vd. Testing the psychosis continuum: Differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull*. 38(5):992-1002, 2012.
138. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 22(5):417-28, 2010.
139. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry*. 49(6):523-9, 2008.
140. Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 47(2):303-11, 2012.
141. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2(1):13, 2004.
142. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatr Scand*. 111(1):4-11, 2005.

143. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 36(4):239-45, 1991.
144. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res.* 28(2-3):105-9, 1997.
145. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 39(7):789-94, 1982.
146. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* E Livingstone Edinb. 1919.
147. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 280(6207):66-8, 1980.
148. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 11(3):471-86, 1985.
149. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 39(7):784-8, 1982.
150. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull.* (11):61-9, 1974.
151. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 145(5):578-83, 1988.
152. Jackson JH. Remarks on Evolution and Dissolution of the Nervous System. *J Ment Sci.* 33(141):25-48, 1887.
153. Broca P. P. Loss of speech, chronic softening and partial destruction of the anterior left lobe of the brain. *Trans.* revised, 2003.
154. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 412(6843):150-7, 2001.
155. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging TMRI.* 28(4):189-96, 2019.
156. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 20(8):519-34, 2010.
157. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am J Neuroradiol.* 34(10):1866-72, 2013.

158. Yıldırım E, Soncu Büyükişcan E. Alzheimer hastalığında olağan durum ağrı bağlantısallığı. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 30(4), 2019.
159. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 34(4):537-41, 1995.
160. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*. 10(4-5):165-70, 1997.
161. Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *NeuroImage*. 12(5):582-7, 2000.
162. Damoiseaux JS, Rombouts S a. RB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, vd. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103(37):13848-53, 2006.
163. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Essen DCV, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci*. 102(27):9673-8, 2005.
164. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360(1457):1001-13, 2005.
165. Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, Miezin FM, Squire LR, Raichle ME. Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15(1 Pt 1):12-29, 1995.
166. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C, Buckner RL. Evidence for the Default Network's Role in Spontaneous Cognition. *J Neurophysiol*. 104(1):322-35, 2010.
167. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, vd. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27(9):2349-56, 2007.
168. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3(3):201-15, 2002.
169. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. 58(3):306-24, 2008.

170. Kear-Colwell JJ, Heller M. A normative study of the wechsler memory scale. *J Clin Psychol.* 34(2):437-42, 1978.
171. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio: Psychological Corporation, 1987.
172. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson AP of N and PDB, Howieson DB, Loring P of NDW, Loring DW, vd. *Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press, 1038 s. 2004.
173. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 18(6):643-62, 1935.
174. Bekçi B, Karakaş S. Nöropsikolojik Ölçümlerle Elektrofizyolojik Ölçümlerin İlişkisi: Frontal Lob İşlevselliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(3), 177-184, 2002.
175. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I. I. Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15 Ulus Nöroloji Kongresi Adana. 1994.
176. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Yelkovan Yayıncılık, 121-173 s., 2004.
177. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 15(6):548-61, 2000.
178. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi. (Öktem-SBST) el kitabı. Türk Psikologlar Derneği; 2011.
179. Soylu AE, Cangöz B. Adaptation and Norm Determination Study of the Boston Naming Test for Healthy Turkish Elderly. *Arch Neuropsychiatry.* 55(4):341-8, 2018.
180. Benton AL, Sivan AB, Hamsher K deS, Varney NR, Spreen O. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual.* Oxford University Press, 178 s. 1994.
181. Benton A. Facial Recognition 1990. *Cortex.* 26(4):491-9, 1990.
182. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, vd. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 17(1):37-49, 1982.
183. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res.* 38(2):143-62, 1991.

184. Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med.* 29(2):447-56, 1999.
185. Clarke DE, Van Reekum R, Patel J, Simard M, Gomez E, Streiner DL. An appraisal of the psychometric properties of the Clinician version of the Apathy Evaluation Scale (AES-C). *Int J Methods Psychiatr Res.* 16(2):97-110, 2007.
186. Lee B. Clinical utility and psychometric properties of the Apathy Evaluation Scale. *Rehabil Psychol.* 65(3):311, 2020.
187. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings J, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *İçinde İstanbul, Turkey,* s. 47-58, 2005.
188. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 44(12):2308-14, 1994.
189. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry.* 13(4):273-81, 2002.
190. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 140:566-72, 1982.
191. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, vd. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract.* 5(1):54-9, 2018.
192. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology.* 57(10,Suppl3):S11-26, 2001.
193. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nation D, vd. A questionnaire-based (UM-PDHD) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 8(1):21, 2008.
194. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—A new diagnostic instrument. *Mov Disord.* 22(16):2386-93, 2007.

195. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 62(2):782-90, 2012.
196. Ghasemi M, Foroutannia A, Babajani-Feremi A. Characterizing resting-state networks in Parkinson's disease: A multi-aspect functional connectivity study. *Brain Behav*. 11(5):e02101, 2021.
197. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 18(7):435-50, 2017.
198. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 73:85-93, 2020.
199. Rapoport MJ, van Reekum R, Freedman M, Streiner D, Simard M, Clarke D, vd. Relationship of psychosis to aggression, apathy and function in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 16(2):123-30, 2001.
200. Wadsworth LP, Lorus N, Donovan NJ, Locascio JJ, Rentz DM, Johnson KA, vd. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 34(2):96-111, 2012.
201. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24(8):1211-6, 2009.
202. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and Depression in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 23(1):35-41, 2010.
203. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 26(13):2305-15, 2011.
204. Sinha N, Manohar S, Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol*. 7(2):255-83, 2013.
205. Bargiotas P, Ntafouli M, Lachenmayer ML, Krack P, Schüpbach WMM, Bassetti CLA. Apathy in Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci*. 399:194-8, 2019.
206. Barber TR, Muhammed K, Drew D, Lawton M, Crabbe M, Rolinski M, vd. Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under-recognized. *Eur J Neurol*. 25(3):469-e32, 2018.

207. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual Hallucinations Associated With Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 53(12):1265-8, 1996.
208. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ. Hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 63(4):434-40, 1997.
209. Kulisevsky J, Roldan E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 63(8 Suppl 3):S28-30, 2004.
210. Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, vd. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 14(8):742-6, 2007.
211. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology.* 64(1):81-6, 2005.
212. Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakashima K. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand.* 117(4):255-9, 2008.
213. Meco G, Bonifati V, Cusimano G, Fabrizio E, Vanacore N. Hallucinations in parkinson disease: Neuropsychological study. *Ital J Neurol Sci.* 11(4):373-9, 1990.
214. Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 41(5):565-74, 2003.
215. Bentall RP, Baker GA, Havers S. Reality monitoring and psychotic hallucinations. *Br J Clin Psychol.* 30(3):213-22, 1991.
216. Johnson MK. Reality monitoring: Evidence from confabulation in organic brain disease patients. *İçinde: Awareness of deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues.* New York, NY, US: Oxford University Press. s. 176-97, 1991.
217. Henkel LA, Johnson MK, De Leonardis DM. Aging and source monitoring: Cognitive processes and neuropsychological correlates. *J Exp Psychol Gen.* 127(3):251-68, 1988.
218. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol.* 41(1):49-100, 2000.
219. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 362(1481):901-15, 2007.

220. Drechsler R. Exekutive Funktionen: Übersicht und Taxonomie. [Executive functions: Overview and taxonomy.]. *Z Für Neuropsychol.* 18(3):233-48, 2007.
221. Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 45(9):1691-6, 1995.
222. Bouquet CA, Bonnaud V, Gil R. Investigation of Supervisory Attentional System Functions in Patients With Parkinson's Disease Using the Hayling Task. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25(6):751-60, 2003.
223. Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery Jr. EB. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 18(12):1115-20, 2003.
224. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, vd. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 22(16):2418-25, 2007.
225. Ivory S-J, Knight RG, Longmore B e, Caradoc-Davies T. Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 37(7):817-28, 1999.
226. Taylor A. E, Saint-Cyr J. A, Lang A. E. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain,* 109(5), 845-883, 1986.
227. Mohr E, Juncos J, Cox C, Litvan I, Fedio P, Chase TN. Selective deficits in cognition and memory in high-functioning parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 53(7):603-6, 1990.
228. Zhang C, Dou B, Wang J, Xu K, Zhang H, Sami MU, vd. Dynamic Alterations of Spontaneous Neural Activity in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Front Neurol.* 10:1052, 2019.
229. Zang Y-F, He Y, Zhu C-Z, Cao Q-J, Sui M-Q, Liang M, vd. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev.* 29(2):83-91, 2007.
230. Baggio H-C, Segura B, Sala-Llonch R, Marti M-J, Valldeoriola F, Compta Y, vd. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 36(1):199-212, 2015.

231. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 128(Pt 10):2250-9, 2005.
232. Manes JL, Tjaden K, Parrish T, Simuni T, Roberts A, Greenlee JD, vd. Altered resting-state functional connectivity of the putamen and internal globus pallidus is related to speech impairment in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 8(9):e01073, 2018.
233. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci.* 100(1):253-8, 2003.
234. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2(10):685-94, 2001.
235. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci.* 98(7):4259-64, 2001.
236. van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella AP. Dysfunction of the Default Mode Network in Parkinson Disease: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol.* 66(7):877-83, 2009.
237. Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, Swinnen SP. The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *Eur J Neurosci.* 22(1):235-46, 2005.
238. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain J Neurol.* 129(Pt 3):564-83, 2006.
239. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci.* 21(3):489-510, 2009.
240. Maquet P, Péters J-M, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, vd. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 383(6596):163-6, 1996.
241. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, vd. Impaired Effective Cortical Connectivity in Vegetative State: Preliminary Investigation Using PET. *NeuroImage.* 9(4):377-82, 1999.

242. Dušek P, Jech R, Sieger T, Vymazal J, Růžicka E, Wackermann J, vd. Abnormal Activity in the Precuneus during Time Perception in Parkinson's Disease: An fMRI Study. *PLOS ONE*. 7(1):e29635, 2012.
243. Le TH, Pardo JV, Hu X. 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol*. 79(3):1535-48, 1998.
244. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Hara N, Komatsu K, Kubori T, vd. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 21(12):2140-4, 2006.
245. Iacoboni M. Visuo-motor integration and control in the human posterior parietal cortex: evidence from TMS and fMRI. *Neuropsychologia*. 44(13):2691-9, 2006.
246. Culham JC, Valyear KF. Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol*. 16(2):205-12, 2006.
247. Weiss PH, Marshall JC, Zilles K, Fink GR. Are action and perception in near and far space additive or interactive factors? *NeuroImage*. 18(4):837-46, 2003.
248. Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, van Hecke P, Swinnen SP. Parieto-premotor areas mediate directional interference during bimanual movements. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 14(10):1153-63, 2004.
249. Vingerhoets G, de Lange FP, Vandemaele P, Deblaere K, Achten E. Motor imagery in mental rotation: an fMRI study. *NeuroImage*. 17(3):1623-33, 2002.
250. Wolbers T, Weiller C, Büchel C. Contralateral coding of imagined body parts in the superior parietal lobe. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 13(4):392-9, 2003.
251. Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 13(3):1202-26, 1993.
252. Corbetta M, Shulman GL, Miezin FM, Petersen SE. Superior Parietal Cortex Activation During Spatial Attention Shifts and Visual Feature Conjunction. *Science*. 270(5237):802-5, 1995.
253. Lacquaniti F, Perani D, Guigon E, Bettinardi V, Carrozzo M, Grassi F, vd. Visuomotor transformations for reaching to memorized targets: a PET study. *NeuroImage*. 5(2):129-46, 1997.
254. Zago L, Tzourio-Mazoyer N. Distinguishing visuospatial working memory and complex mental calculation areas within the parietal lobes. *Neurosci Lett*. 331(1):45-9, 2002.

255. Herz DM, Eickhoff SB, Løkkegaard A, Siebner HR. Functional neuroimaging of motor control in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 35(7):3227-37, 2014.
256. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Giménez M, Bargalló N, Valldeoriola F, vd. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol.* 14(7):750-6, 2007.
257. Vogt BA. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat.* 74:28-46, 2016.
258. Strick PL, Dum RP, Picard N. Motor areas on the medial wall of the hemisphere. *Novartis Found Symp.* 218:64-75; discussion 75-80, 104-8, 1998.
259. Goetz CG, Vaughan CL, Goldman JG, Stebbins GT. I finally see what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 29(1):115-7, 2014.
260. Yao N, Pang S, Cheung C, Chang RS-K, Lau KK, Suckling J, vd. Resting activity in visual and corticostriatal pathways in Parkinson's disease with hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 21(2):131-7, 2015.
261. Sun H-H, Pan P-L, Hu J-B, Chen J, Wang X-Y, Liu C-F. Alterations of regional homogeneity in Parkinson's disease with "pure" apathy: A resting-state fMRI study. *J Affect Disord.* 274:792-8, 2020.
262. Aminoff EM, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci.* 17(8):379-90, 2013.
263. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 9(12):4355-70, 1989.
264. Mullally SL, Maguire EA. A new role for the parahippocampal cortex in representing space. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 31(20):7441-9, 2011.
265. Smith APR, Henson RNA, Dolan RJ, Rugg MD. fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *NeuroImage.* 22(2):868-78, 2004.
266. Levy I, Hasson U, Avidan G, Hendler T, Malach R. Center-periphery organization of human object areas. *Nat Neurosci.* 4(5):533-9, 2001.

267. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, vd. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 28(12):1732-6, 2013.
268. Bejr-kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, vd. Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 34(1):78-86, 2019.
269. Herlin B, Navarro V, Dupont S. The temporal pole: From anatomy to function-A literature appraisal. *J Chem Neuroanat.* 113:101925, 2021.
270. Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 8(12):976-87, 2007.
271. Simmons WK, Martin A. The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 15(5):645-9, 2009.
272. Tranel D. Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology.* 20(1):1-10, 2006.
273. Tranel D, Adolphs R, Damasio H, Damasio AR. A neural basis for the retrieval of words for actions. *Cogn Neuropsychol.* 18(7):655-74, 2001.
274. Belfi AM, Tranel D. Impaired naming of famous musical melodies is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology.* 28(3):429-35, 2014.
275. Waldron EJ, Manzel K, Tranel D. The left temporal pole is a heteromodal hub for retrieving proper names. *Front Biosci Sch Ed.* 6:50-7, 2014.
276. Luzzi S, Coccia M, Polonara G, Reverberi C, Ceravolo G, Silvestrini M, vd. Selective associative phonagnosia after right anterior temporal stroke. *Neuropsychologia.* 116(Pt B):154-61, 2018.
277. Hsieh S, Hornberger M, Piguet O, Hodges JR. Brain correlates of musical and facial emotion recognition: evidence from the dementias. *Neuropsychologia.* 50(8):1814-22, 2012.
278. Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, vd. Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study. *Neuropsychologia.* 39(10):1047-54, 2001.

279. Sugiura M, Sassa Y, Watanabe J, Akitsuki Y, Maeda Y, Matsue Y, vd. Cortical mechanisms of person representation: recognition of famous and personally familiar names. *NeuroImage*. 31(2):853-60, 2006.
280. Li K, Zhao H, Li C-M, Ma X-X, Chen M, Li S-H, vd. The Relationship between Side of Onset and Cerebral Regional Homogeneity in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Park Dis*, 2020.
281. Nakada T, Fujii Y, Yoneoka Y, Kwee IL. Planum temporale: Where spoken and written language meet. *Eur Neurol*. 46(3):121-5, 2001.
282. Griffiths TD, Warren JD. The planum temporale as a computational hub. *Trends Neurosci*. 25(7):348-53, 2002.
283. Vikene K, Skeie GO, Specht K. Compensatory task-specific hypersensitivity in bilateral planum temporale and right superior temporal gyrus during auditory rhythm and omission processing in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 9(1):12623, 2019
284. Hashimoto R, Homae F, Nakajima K, Miyashita Y, Sakai KL. Functional differentiation in the human auditory and language areas revealed by a dichotic listening task. *NeuroImage*.12(2):147-58, 2000.
285. Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Summerfield AQ, Palmer AR, Elliott MR, vd. Modulation and task effects in auditory processing measured using fMRI. *Hum Brain Mapp*. 10(3):107-19, 2000.
286. Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, Duncan J, Owen AM. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage*. 50(3):1313-9, 2010.
287. Hampshire A, Owen AM. Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 16(12):1679-89, 2006.
288. Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY. Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 9(1):103-9, 2000.
289. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Falcón C, Bargalló N, Valldeoriola F, vd. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 23(16):2335-43, 2008.

290. Shen Y-T, Li J-Y, Yuan Y-S, Wang X-X, Wang M, Wang J-W, vd. Disrupted amplitude of low-frequency fluctuations and causal connectivity in Parkinson's disease with apathy. *Neurosci Lett.* 683:75-81, 2018.
291. Raimo S, Santangelo G, D'Iorio A, Trojano L, Grossi D. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders: an activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* 13(6):1815-34, 2019
292. Tanji J, Hoshi E. Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 11(2):164-70, 2001.
293. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *NeuroImage.* 15(2):373-85, 2002.
294. Lefaucheur J-P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 116(2):244-53, 2005.
295. Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Büchel C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain J Neurol.* 126(Pt 2):451-61, 2003.
296. Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummey E, Schwaiger M, vd. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain J Neurol.* 124(Pt 3):558-70, 2001.
297. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, vd. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain J Neurol.* 123 (Pt 2):394-403, 2000.
298. Rocco-Donovan M, Ramos RL, Giraldo S, Brumberg JC. Characteristics of synaptic connections between rodent primary somatosensory and motor cortices. *Somatosens Mot Res.* 28(3-4):63-72, 2011.
299. Wang S, Zhang Y, Lei J, Guo S. Investigation of sensorimotor dysfunction in Parkinson disease by resting-state fMRI. *Neurosci Lett.* 742:135512, 2021.
300. Ji G-J, Hu P, Liu T-T, Li Y, Chen X, Zhu C, vd. Functional Connectivity of the Corticobasal Ganglia-Thalamocortical Network in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis with Cross-Validation. *Radiology.* 287(3):973-82, 2018.

301. Alfano V, Longarzo M, Mele G, Esposito M, Aiello M, Salvatore M, vd. Identifying a Common Functional Framework for Apathy Large-Scale Brain Network. *J Pers Med.* 11(7):679, 2021.
302. Marques A, Taylor NL, Roquet D, Beze S, Chassain C, Pereira B, vd. Structural and Functional Correlates of Hallucinations and Illusions in Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 2021.
303. Meadows JC. The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 37(5):489-501, 1974
304. Damasio A, Yamada T, Damasio H, Corbett J, McKee J. Central achromatopsia: behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology.* 30(10):1064-71, 1980.
305. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 11(8):2383-402, 1991.
306. Allison T, Begleiter A, McCarthy G, Roessler E, Nobre AC, Spencer DD. Electrophysiological studies of color processing in human visual cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 88(5):343-55, 1993.
307. Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau J, Brady T, vd. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science.* 268(5212):889-93, 1995.
308. Mendez MF, Cherrier MM. Agnosia for scenes in topographagnosia. *Neuropsychologia.* 41(10):1387-95, 2003.
309. Kitada R, Johnsrude IS, Kochiyama T, Lederman SJ. Brain networks involved in haptic and visual identification of facial expressions of emotion: An fMRI study. *NeuroImage.* 49(2):1677-89, 2010
310. Bischof M, Bassetti CL. Total dream loss: A distinct neuropsychological dysfunction after bilateral PCA stroke. *Ann Neurol.* 56(4):583-6, 2004.
311. Yang H, Zhou XJ, Zhang M-M, Zheng X-N, Zhao Y-L, Wang J. Changes in spontaneous brain activity in early Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 549:24-8, 2013
312. Emberson LL, Crosswhite SL, Richards JE, Aslin RN. The Lateral Occipital Cortex Is Selective for Object Shape, Not Texture/Color, at Six Months. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 37(13):3698-703, 2017.

313. Karten A, Pantazatos SP, Khalil D, Zhang X, Hirsch J. Dynamic Coupling Between the Lateral Occipital-Cortex, Default-Mode, and Frontoparietal Networks During Bistable Perception. *Brain Connect.* 3(3):286-93, 2013.
314. Li K, Sweeney JA, Hu XP. Context-dependent dynamic functional connectivity alteration of lateral occipital cortex in schizophrenia. *Schizophr Res.* 220:201-9, 2020.
315. Shine JM, Keogh R, O'Callaghan C, Muller AJ, Lewis SJG, Pearson J. Imagine that: elevated sensory strength of mental imagery in individuals with Parkinson's disease and visual hallucinations. *Proc Biol Sci.* 282(1798):20142047, 2015.
316. Corbetta M, Shulman G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215, 2002.



10. EKLER

EK - 1

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

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

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

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

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

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

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

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

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

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

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

Adı Soyadı:

Görev:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

EK - 2

PARKİNSON-MİKROBİYOTA KATILIMCI BİLGİ FORMU

TARİH:

Adı-Soyadı:

Hasta Yakını:

Katılımcı No:

D. Tarihi-Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Adres:

Eğitim Düzeyi:

Doktor:

Meslek:

TCKN:

Tanı Tarihi-Süresi:

Anamnez:

BMI:

Kilo:.....

Boy:.....

Kronik Hastalıklar: Diyabet I, II

Tansiyon

Kardiyovasküler

Diğer

Sigara Kullanımı

Süresi:

Miktarı:

Alkol Kullanımı

Süresi:

Miktarı:

Kullandığı İlaçlar:

EK - 3

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

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

EDİNBURG EL TERCİH TESTİ

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

El Dominansı:
Göz Dominansı:
Ayak Dominansı:

WMS I KİŞİSEL VE AKTÜEL BİLGİLER

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

WMS. II. ORYANTASYON

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

ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

Kart Gecti/Kaldı Süre Puan

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.

Toplam Puan:

IQ:

Alternatif sorular

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

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

WMS III: MENTAL KONTROL

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

2. Pazar Cumartesi Cuma Perşembe Çarşamba Salı Pazartesi:

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

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

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

WMS VI: GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

Kart 1

Kart 2

Kart 3

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

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

İleri Sayı Menzili



Ters Sayı Dizisi

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

Geri Sayı Menzili



WMS R GÖRSEL MENZİL

Düz Görsel Menzil

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

İleri Görsel Menzil



Ters Görsel Menzil

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

Geri Görsel Menzil



WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

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

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

SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)

A- Atasözü Yorumlama:

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

B- Benzerlikler

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

KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

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

SÖZEL AKICILIK

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

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

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

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA

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

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

WMS GÖRSEL BELLEK – UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA

TANIMA:
Sekil 1:

Sekil 2:

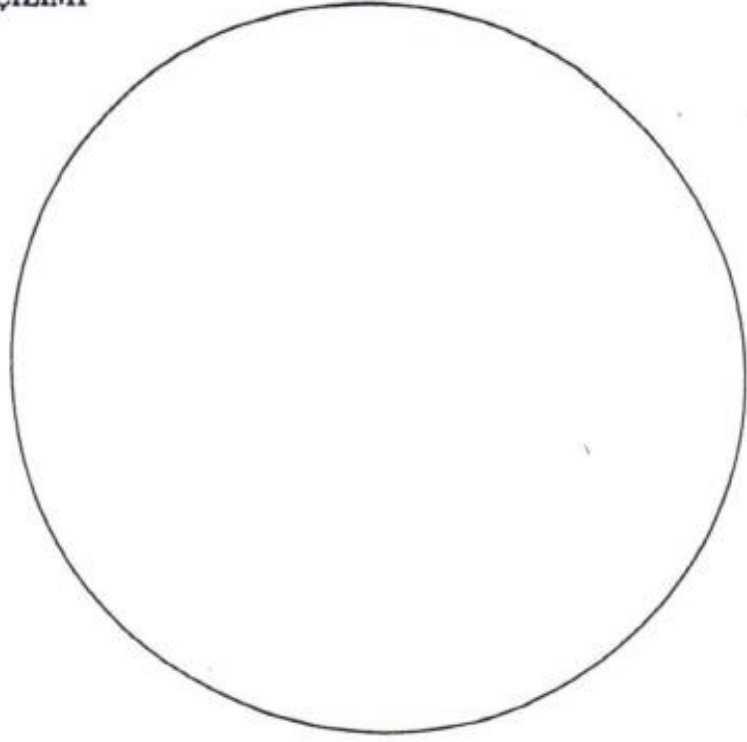
Sekil 3:

Sekil 4:

BOSTON ADLANDIRMA TESTİ

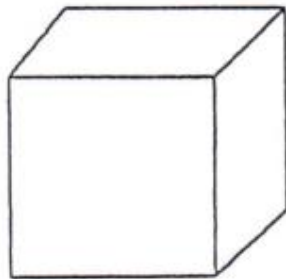
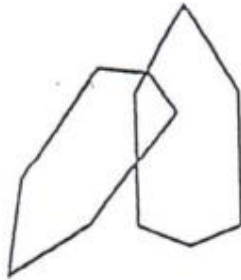
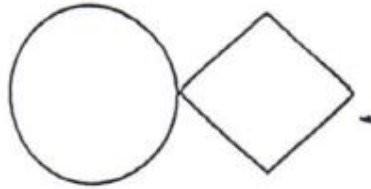
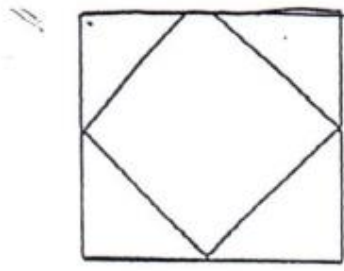
	İtem	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							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

SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ





EK - 5

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

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

Puan Dönüştürme

Kısa Form (KF)

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

Uzun Form (UF) İçin Geri Kalan İtemler

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

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

KF Puanı _____ UF Puanı _____
Düzeltme _____ + _____

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: _____

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

STROOP TESTİ

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

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

Süre :

RENKLİ KELİME OKUMA

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

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

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

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

EK - 7

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

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

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaç
Hangi günde
Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınca kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

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

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

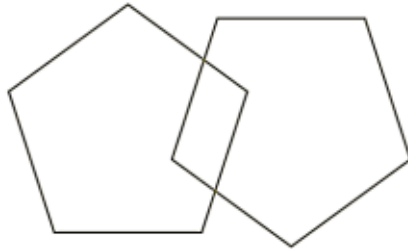
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

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

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

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



Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test

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

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

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

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

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

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

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

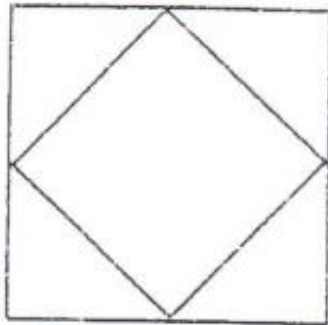
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

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

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

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



KLİNİK DEMANS EVRELEME ÖLÇEĞİ (CDR)

Ad-Soyad:

Tarih: / /

Hasta Yakını:

Evre: _____

1. Bellek

0- Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık

0,5- Hafif fakat aşikâr unutkanlık, olayların kısmen hatırlanabilmesi: 'selim' unutkanlık

1- Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönemdeki olaylar için daha belirgin, unutkanlık günlük işlevleri etkiliyor.

2- Ağır düzeyde unutkanlık, yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal tutulabilir, yeni materyal hızla yitilir.

3- Ağır düzeyde unutkanlık, yalnızca parçacıklar kalır.

2. Oryantasyon

0- Tümüyle oryante

0,5- Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante

1- Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük, muayenede mekâna oryante; dışarda coğrafi disoryantasyonu olabilir.

2- Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük, genellikle zamana, sıklıkla da mekâna disoryante

3- Yalnızca kişilere oryante

3. Yargılama ve Problem Çözme

0- Günlük problemler, çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer, yargılama iyidir.

0,5- Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk

1- Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta orta düzeyde bozukluk, toplumsal yargılama genellikle korunmuştur.

2- Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta ağır düzeyde bozukluk, toplumsal yargılama da bozuktur.

3- Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk.

4. Ev Dışında İşlevsellik

0- İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik.

0,5- Anılan aktivitelerde hafif bozulma

1- Anılan aktivitelerin bazılarını halen sürdürse de bağımsız işlev görememe; yüzeyel bir bakışla hala normal görünebilir.

2- Ev dışında bağımsızlığın tümüyle yitimi / Ev dışındaki aktivitelere götürülecek kadar iyi görünür.

3- Ev dışında bağımsızlığın tümüyle yitimi / Ev dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.

5. Ev Yaşamı ve Hobiler

0- Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş.

0,5- Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma

1- Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikâr bozulma: güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş durumda.

2- Yalnızca basit işler yapabiliyor, ilgiler son derece sınırlı

3- Evde kayda değer bir işlevselliği yok.

6. Kişisel Bakım

0- Kendine bakıma tümüyle muktedir.

1- Gayrete getirilmesi gerekiyor.

2- Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor.

3- Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir, genellikle inkontinandır.

Evreleme:

Eğer en az üç kategorinin puanı, bellek kategorisi puanının üstünde ya da altında değilse evre, bellek kategorisinin puanıyla aynıdır. Aksi durumda ise, evre, o üç kategorinin puanıyla aynıdır. Bunun tek istisnası olarak, üç kategorinin puanı bellek puanının bir tarafında, diğer iki kategorinin puanı da diğer tarafında ise evre bellek puanıdır. Bellek puanı 0,5 ise evre 0 olamaz. Diğer kategorilerin puanlarına bağlı olarak 0,5 ya da 1 olmalıdır. Bellek puanı 0 fakat en az iki kategori 1 ya da daha fazla ise evre 0,5 olmalıdır.

CDR Evrelemesi İçin Gerekli Sorular

Hasta Yakınına Sorular:

1. Bellek

- Hastanın belleğiyle ilgili sorunları var mı? Varsa sürekli mi? Günlük yaşamını etkiliyor mu? Geçen bir yıl içinde fazlalaştı mı? Örnek verin:
- Kısa bir alışveriş listesini hatırlayabilir mi?
- Kısa süre önce olanları hatırlayabiliyor mu?
- Uzak geçmişe ait olanlar? (Doğum günleri, yıldönümleri, çalıştığı yerler, eski arkadaşları...)
- Olayların ayrıntılarını hatırlayabiliyor mu?
- Geçen hafta ya da ay içinde her zamankinden farklı bir şey yaptı mı veya yaşadı mı? Bana biraz ayrıntı verirseniz ne kadar hatırladığını ona soracağım.
- Nerde doğdu? Doğum günü?
- İlkokula nerede gitti? Okulunun adı?

2. Oryantasyon

- Mahalle içinde ya da daha uzak çevrede yolunu bulabiliyor mu?
- Evde odaları karıştırdığı oluyor mu?
- Günün tarihinden haberdar mı?

3. Yargılama ve Problem Çözme

- Parayı çekip çevirebiliyor mu?
- Evde basit tamirat yapabiliyor mu?
- Evde acil bir durum olsa başa çıkabilir miydi?
- Sosyal ortamda uygunsuz davranıldığı oluyor mu?

4. Ev Dışında İşlevsellik

- Son çalıştığı iş neydi?
- Neden emekli oldu?
- Ev dışında araba kullanmak, dostlarla görüşmek, alışveriş gibi aktivitelerde bulunuyor mu?

5. Ev Yaşamı ve Hobiler

- Meraklı olduğu şeylere ilgisi sürüyor mu? (Örneğin; mutfak işleri, dikiş-nakış, bahçe işleri gibi...)
- Hala yapabildiği neler var?

6. Kişisel Bakım

- Günlük yaşamda kendine bakmaya muktedir midir?
- Bazı şeyler için uyarılması gerekiyor mu?
- Giyinme, yıkanma ve kişisel bakımda yardım gerekiyor mu?

Hastaya Sorular:

1. Bellek

- Bana geçen hafta ya da ay içinde yaptığımız ve ya yaşadığınız, her zamankinden farklı bir olayı anlatır mısınız? (Kimler vardı, hangi nedenle...)
- Son olarak nerede çalışıyordunuz?
- Neden emekli oldunuz?
- İlkokula nerede gittiniz? Adı neydi?
- Nerede büyüdünüz?
- Doğum yeriniz ve tarihi?

2. Oryantasyon

- MMSE Oryantasyon sorularını kullanın.

3. Yargılama ve Problem Çözme

- Şimdi size iki ayrı şeyin arasında ne ortak özellik olduğunu soracağım. Örneğin; bir ağaç ve bir çiçek, ikisi de bitkidir.
- Elma ile portakal arasında ne ortak özellik vardır?
- Masa ile sandalye?
- Resim ile müzik?
- Yakın bir arkadaşınızın yaşadığını bildiğiniz, sizin için yabancı bir şehre gitseydiniz ne yapardınız?
- Tanesi 75 liradan 3 bilet aldınız, 250 lira verdiniz. Ne kadar para üstü alırsınız?

EK-9**GERİATRİK DEPRESYON
ÖLÇEĞİ**Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

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

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

PUAN:

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

Adı-soyadı:

Tarih:

APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

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

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

NÖROPSİKİYATRİK ENVANTER (NPI)

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

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

1. Hezeyanlar

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

2. Hallüsinasyonlar

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hallüsinasyonların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

3. Ajitasyon / Saldırganlık

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, ajitasyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

4. Depresyon / Disfori

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

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

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

5. Anksiyete

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anksiyetenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

6. Elasyon / Öfori

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa elasyon/öforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

7. Apati / Kayıtsızlık

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

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

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

8. Disinhibisyon

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, disinhibisyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

9. İrritabilite / Labilite

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

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

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

10. Anormal motor davranış

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

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

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

11. Uyku / Gece davranışı

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

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

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

12. İştah / Yeme alışkanlığında değişiklikler

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

..... Uygun değil Hayır Evet

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

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

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iştah / yeme alışkanlığında değişikliklerin sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

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

Şiddet

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

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

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

EK – 12

MIAMI ÜNİVERSİTESİ HALÜSİNAYONLU PARKİNSON HASTALIĞI TESTİ (UM-PDHQ)

HASTA ADI ve SOYADI :
TARİH:

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

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

Yorumlar:

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

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

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

- 0- Yoktur
- 1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.
- 2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.
- 3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.
- 4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

- 0- Yoktur
- 1- Canlı rüyalar vardır
- 2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.
- 3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.
- 4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

- 0- Yoktur
- 1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.
- 2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).
- 3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).
- 4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

- 0- Normal
- 1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.
- 2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

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

5. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.
- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

- 0- Normal
- 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
- 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
- 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
- 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

- 0- Normal.
- 1- Nadiren yutma problemi.
- 2- Ara sıra yutma problemi.
- 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
- 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
- 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
- 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
- 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
- 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yarım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma
0- Yoktur.
1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
2- Zaman zaman yürürken donma.
3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
4- Donmaya bağlı sık sık düşme.
15. Yürüme
0- Normal
1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
4- Destekle dahi hiç yürüyemez.
16. Tremor
0- Yoktur
1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.
17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar
0- Yoktur
1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
3- Sık sık ağırlı duyumlar.
4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma
0- Normal
1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
4- Anlaşılamaz.
19. Yüz İfadesi
0- Normal
1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.
20. İstirahat Tremoru
0- Yoktur
1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28. Postür

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

29. Yürüme

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

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

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

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

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

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

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

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

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

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

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

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

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

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

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

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

Evre 1,5: *Tek taraflı ve aksiyel tutulum*

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

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

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

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

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : E-10840098-604.01.01-41840
Konu : Etik Kurulu Kararı

20/08/2019

Sayın Uzm. Psk. Zeynep Temel

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Parkinson Hastalığında Gözlenen Apati ve Halüsinasyonun Dinlenme Durumu Ağ Özellikleri ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B2A06485X4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacak Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr