



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN
PARKİNSON HASTALARINDA
ALFA VE BETA EEG
OSİLASYONLARININ İNCELENMESİ**

NAGİHAN MANTAR

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BAHAR GÜNTEKİN

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

Bu zorlu süreç ve yüksek lisans hayatım boyunca gerek engin bilgisi gerekse yol gösterici tavrıyla mütemadiyen sağlamış olduğu desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na sonsuz müteşekkirim.

Son bir yıldır önce proje vasıtasıyla tanıştığımız devam ede gelen süreçte tezim için yanında çalışmalarımı devam ettirdiğim, bir bilim insanının nasıl olması gerektiği noktasında bana rol model olan, tezimin her aşamasında bizzat ilgilenip sunmuş olduğu her türlü desteği için Prof. Dr. Bahar Güntekine teşekkürü borç bilirim.

Yaklaşık 7 yıldır bu yolda beraber yürüdüğümüz gerek akademik gerekse normal hayatta yanımda olan sevgili arkadaşım Fadime Çadırcıya; tez için gerekli olan analizlerin öğrenilmesi ve uygulanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen Tuba Aktürk, Dilan Güner ve Elif Tülay'a; editörlük yardımı için Hansa Başak'a ve elbette tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyip her daim yanımda olduklarını hissettiren anne ve babama sonsuz teşekkürler.

Ek olarak bu tez çalışması, yürürlükte olan 214S111 no'lu TÜBİTAK projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir. TÜBİTAK'ın proje dahilinde sağlamış olduğu maddi destekleri için ayrıca teşekkür ederim.

Nagihan Mantar

İstanbul-2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	viii
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3.1. Problemin Tanımı ve Etkisi.....	3
3.2. Araştırmanın Amacı	4
3.3. Araştırmanın Hipotezleri	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Parkinson Hastalığı	7
4.1.1 Parkinson hastalığının tanımı ve epidemiyolojisi	7
4.1.2 Parkinson hastalığının nöroanatomi: basal ganglion döngüsü	10
4.1.3 Parkinson hastalığında hücrenel patogenezi.....	12
4.1.4. Parkinson hastalığının tanı ve ayırıcı tanısı	14
4.1.5. Parkinson hastalığının klinik özellikleri.....	16
4.2. Parkinson Hastalığı ve Bilişsel Profil	18
4.2.1 Parkinson hastalığında etkilenen bilişsel alanlar	19
4.2.1.1. Yürütücü İşlevler	19
4.2.1.2. Vizyospasyal İşlevler.....	21
4.2.1.3. Bellek.....	21
4.2.2. Parkinson hastalığında bilişsel işlev bozukluğunun klinik ile ilişkisi	22
4.2.3. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk	24
4.2.4. Parkinson hastalığı demansı	27
4.3. Nöronal Senkroni ve Osilasyonlar	30
4.3.1. Elektroansefalografi ve Olaya İlişkin Osilasyonlar	30
4.3.2. Alfa bandı osilatör dinamikleri.....	32
4.3.2.1. Alfa band osilasyonu için iki farklı yaklaşım.....	34
4.3.3. Beta bandı osilatör dinamikleri	37

4.3.3.1. Motor süreçler ile beta bandı osilasyonu'nun fonksiyonel ilişkililiği	37
4.3.3.2. Kognitif süreçler ile beta bandı osilasyonu'nun fonksiyonel ilişkililiği	38
5.MATERYAL VE METOT	40
5.1. Araştırmanın Tipi.....	40
5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	40
5.3. Araştırmanın Örneklemi.....	40
5.3.1. Parkinson hastalarının çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri	41
5.3.2. Hafif Bilişsel Bozukluk tanısı.....	41
5.3.3. Parkinson Demans tanısı.....	42
5.3.4.Sağlıklı kontrollerin çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri	42
5.4. Veri Toplama Araçları	42
5.4.1.Klinik değerlendirme	42
5.4.2.Nöropsikolojik değerlendirme	43
5.4.2.1.Sözel bellek.....	43
5.4.2.1.1. Sözel bellek süreçleri testi	43
5.4.2.2. Görsel bellek	44
5.4.2.2.1. WMS-R görsel üretim testi	44
5.4.2.3. Yürütücü işlevler testleri	44
5.4.2.3.1. Stroop testi.....	44
5.4.2.3.2 Sözel kategorik akıcılık testi	45
5.4.2.3.3. Kelime çağrışım (K-A-S) testi	45
5.4.2.3.4. Saat çizim testi.....	45
5.4.2.4. Vizyospasyal işlevler testleri.....	46
5.4.2.4.1.Benton yüz tanıma testi.....	46
5.4.2.4.2. Benton çizgi yönü belirleme testi	46
5.4.2.5. Standardize mini mental durum testi	46
5.4.2.6. Klinik demans evreleme ölçeği	47
5.4.3. Elektrofizyolojik Ölçümler	47
5.4.3.1.Uyaran ve paradigma	47
5.4.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlama ve teknik özellikleri.....	48
5.4.3.3. Olaya ilişkin osilasyon analizleri	48
5.4.3.4. Olaya ilişkin güç spektrumu analizleri	48
5.4.3.5. Olaya ilişkin osilasyon analizleri	49

5.4.3.6. Olaya ilişkin faz kilitlenmesi analizleri	50
5.5. Araştırma Planı ve Takvimi	51
5.6. Verilerin Değerlendirilmesi	51
5.6.1. Nöropsikolojik test skorlarının değerlendirilmesi	51
5.6.2. Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtlarının değerlendirilmesi ...	51
5.6.3. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kilitlenmesi yanıtlarının değerlendirilmesi.....	52
5.6.4. Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyonu	53
5.6.5. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kilitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyonu	53
5.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	53
6. BULGULAR.....	54
6.1. Nöropsikolojik Test Sonuçlarının İstatiksel Sonuçları.....	56
6.1.1. Sözel Bellek Testi İstatiksel Sonuçları	56
6.1.2 Görsel Bellek Testi İstatiksel Sonuçları.....	58
6.1.3. Yürütücü İşlevler Testleri İstatiksel Sonuçları	60
6.1.4 Vizuospasyal İşlevler Testleri İstatiksel Sonuçları.....	64
6.1.5. Standardize Mini Mental Durum Testi İstatiksel Sonuçları	65
6.2 Filtrelenmiş Olaya İlişkin Alfa ve Beta Yanıtları İstatistiksel Sonuçları ..	66
6.2.1 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) yanıtları	66
6.2.1.1 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) 0-300 ms aralığındaki yanıtları.....	66
6.2.1.2 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) 300-600 ms aralığındaki yanıtları.....	72
6.2.2 Filtrelenmiş olaya ilişkin beta (16-24 Hz) yanıtları.....	72
6.3 Olaya İlişkin Alfa ve Beta Faz Kilitlenmesi İstatiksel Sonuçları	78
6.3.1. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) istatistiksel sonuçları	78
6.3.1.1. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) 0-300 ms istatistiksel sonuçları	78
6.3.1.2. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) 300-600 ms istatistiksel sonuçları	84
6.3.2 Olaya ilişkin beta faz kilitlenmesi analizi (16-24 Hz) istatistiksel sonuçları	84

6.4. Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	91
6.4.1. Olaya ilişkin Alfa osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	91
6.4.2. Olaya ilişkin Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	91
6.5. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	92
6.5.1 Olaya ilişkin Alfa faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	92
6.5.2 Olaya ilişkin Beta faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi	93
7. TARTIŞMA.....	96
7.1. Olaya İlişkin Osilasyon Analizinde Alfa ve Beta Bandı Osilatör Yanıtların Nöral Aktivitesi.....	96
7.1.1. Alfa yanıtlarının fonksiyonel anlamı ve çalışma sonuçlarının literatürdeki yeri.....	96
7.1.2. Beta yanıtlarının fonksiyonel anlamı ve çalışma sonuçlarının literatürdeki yeri.....	98
7.2. Bilişsel Düzeye Bağlı Olarak Kognitif Alanlarda Gözlemlenen Bozulma Paternleri	99
7.3. Olaya İlişkin Osilasyon ve Faz Kilitlenmesi Analizlerinde Alfa ve Beta Bandı Osilatör Yanıtların Nöropsikolojik Testler İle Fonksiyonel İlişkililiği	103
8. SONUÇ	107
9. KAYNAKÇA.....	110
10. EKLER.....	131
11. ETİK KURUL ONAYI	143
12.ÖZGEÇMİŞ	146

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ANOVA: Analysis of Variance

CDR: Clinical Dementia Rating Scale (Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği)

DLPFK: Dorso Lateral Prefrontal Korteks

DNA: Deoksiribo Nükleik asit

DSM-IV-TR: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

EEG: Elektoreensefalografi

EPSP: Eksitator Post Sinaptik Potansiyel

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

HFD: Hızlı Fourier dönüşümü

HKB-PH: Hafif Kognitif Bozukluklu olan Parkinson Hastaları

HYE: Hoehn and Yahr Scale

Hz: Hertz

IPSP: Inhibitory Post Sinaptik Potansiyel

L-Dopa: Levodopa

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

ms: milisaniye

MPTP: N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Oddball paradigması: Olaya ilişkin potansiyel komponenti olan P300 kayıtlaması için kullanılan, hedef ve standart uyaranları içeren paradigma

OİP: Olaya İlişkin Potansiyeller

OİO: Olaya İlişkin Osilasyonlar

PET: Positron Emisyon Tomografisi

PH: Parkinson Hastaları

PH-D: Demansı olan Parkinson Hastaları

REM: Repeat Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

SD: Standart Deviasyon

SMMST: Standardize Mini Mental Durum Testi

SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography

UPDRSs: Unified Parkinsons's Disease Rating Scales

vMRG: volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

WMS-R: Weschler Memory Scale

α : Alfa

μ V: Mikrovolt



ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 4. 1 Sağlıklı ve Parkinson hastalarında gözlemlenen klasik bazal ganglion modeli. GPe: Globus Pallidus Externa, STN: Subtalamik Nükleus, GPi/SNr: Globus Pallidus İnterna/ Substantia Nigra Pars Retikülata, SNc: Substantia Nigra Pars Kompakta (37)

Şekil 6. 1 A. Her üç grubun C3 elektrotundan hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana alınan alfa (8-13 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması **B.** Her üç grubun C3 ve C4 elektrotlarından alınan alfa (8-13 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması

Şekil 6. 2 Filtrelenmiş alfa yanıtlarının 0-300 ms açığa çıkan hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana arasındaki lokasyon farkları

Şekil 6. 3 Filtrelenmiş alfa yanıtlarının 0-300 ms de lokasyonlar göre açığa çıkan hemisfer farkları

Şekil 6. 4 Sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve HKB+Demans Parkinson hastalarının çekimleri sonucu elde edilmiş beta (16-24 Hz) yanıtlarının tüm elektrot bölgeleri için tepeden tepeye maksimum genlik ortalamaları

Şekil 6. 5 A. Her üç grubun O2 elektrotundan hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana alınan beta (16-24 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması **B.** Her üç grubun O1 ve O2 elektrotlarından alınan beta (16-24 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması

Şekil 6. 6 Filtrelenmiş beta osilasyonu için hedef olan ve hedef olmayan uyarana esnasında gruplara göre açığa çıkan yanıtlar. 1: Hedef uyarana 2: Hedef olmayan uyarana

Şekil 6. 7 Filtrelenmiş beta yanıtlarının hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana arasında açığa çıkan lokasyon farkları.

Şekil 6. 8 Alfa faz kitlenmesi hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana arasında açığa çıkan lokasyon farkları.

Şekil 6. 9 Hemisferlere göre 6 farklı lokasyonun 0-300 ms alfa faz kitlenmesi ölçümleri

Şekil 6. 10 Vizüel uyarana esnasında O1 elektrotunda meydana gelen alfa (8-13 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

Şekil 6. 11 Vizüel uyaran esnasında C4 elektrotunda meydana gelen alfa (8-13 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

Şekil 6. 12 Beta faz kitlenmesi ölçümlerinde hedef olan ve hedef olmayan uyaran esnasında gruplara göre açığa çıkan yanıtlar.

Şekil 6. 13 Beta faz kitlenmesi ölçümlerinde hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran arasında açığa çıkan lokasyon farkları

Şekil 6. 14 Visüel uyaran esnasında O1 elektrotunda meydana gelen beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

Şekil 6. 15 Visüel uyaran esnasında F4 elektrotunda meydana gelen beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

Şekil 6. 16 Tüm olguların C3, C4 ve P3 elektrot bölgelerinden alınan beta faz kitlenmesi yanıtı ile Kelime Çağrışım Testi (K-A-S), SBST Toplam Öğrenme Puanı, SBST Kendiliğinden Çağırma ve Stroop Hata skorları ile korelasyon grafikleri

Tablo 4. 1 Londra Beyin Bankası Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri (51)

Tablo 4. 2 Akinetik-Rijid Sendromların sebepleri (56)

Tablo 4. 3 Hareket Bozuklukları Topluluğu (MDS) tarafından belirlenmiş olan PH-HKB kriterleri (6)

Tablo 4. 4 Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen demans kriterleri (Emre 2007)

Tablo 5 1 Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri

Tablo 6. 1 Çalışmaya katılan olguların nöropsikolojik özellikleri

Tablo 6. 2 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testinin alt bileşenlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

Tablo 6. 3 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının Weshler Görsel Bellek Testi alt bileşenlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

Tablo 6. 4 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının sırasıyla; Stroop Test, Kelime Çağrışım Testi, Hayvan Sayma ve Saat Çizme Testlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

Tablo 6. 5 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının sırasıyla; Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

Tablo 6. 6 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının SMMDT almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

Tablo 6. 7 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının 0-300 ms de vizüel alfa (8-13 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

Tablo 6. 8 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının 300-600 ms de vizüel alfa (8-13 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

Tablo 6. 9 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel beta (16-24 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

Tablo 6. 10 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel alfa (8-13 Hz) 0-300 ms yanıtlarının faz kilitlemesi ölçümleri

Tablo 6. 11 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel beta (16-24 Hz) yanıtlarının itc faz kilitlemesi ölçümleri



1. ÖZET

KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN PARKİNSON HASTALARINDA ALFA VE BETA EEG OSİLASYONLARININ İNCELENMESİ

Parkinson Hastalığı, kardinal motor semptomlar ile beraberinde kognitif bozukluğu da getiren nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu doğrultuda çalışmanın amacı kognitif bozukluğu olmayan Parkinson Hastaları ve Hafif Kognitif Bozukluğu (PH-HKB) ve/veya demansı olan Parkinson Hastalarında (PH-D) vizüel kognitif uyaran sırasında açığa çıkan alfa ve beta yanıtlarının sağlıklı kontrole göre nasıl değişiklik gösterdiğinin incelenmesi ve elde edilmiş olan osilatuar yanıtlar ile nöropsikolojik değerlendirme arasında bir korelasyonun var olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya 9 PH olgusu, 14 PH-HKB ve PH-D olgusu ve beraberinde betimsel açıdan eşleştirilmiş 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara klasik vizüel oddball paradigması uygulanarak F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, T7, T8, TP7, TP8, P3, Pz, P4, O1, Oz ve O2 elektrotlarından eeg kayıtları alınmıştır ve Olaya İlişkin Potansiyel (OİP) ölçümleri alfa (8-13 Hz) ve beta (16-24 Hz) frekans aralığında digital filtreleme gerçekleştirilerek maksimum tepe amplitüdüleri ölçülmüştür. Buna ek olarak her iki frekans bandı aralığında faz kilitlenmesi analizi yapılmıştır. Analizlerde sırasıyla, Tekrarlanan Ölçümlerde ANOVA, Mann Whitney-U, Kruskal Wallis-H ve Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. HKB-PH ve PH-D olgularının hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtları diğer iki gruba göre daha düşüktür. Beta faz kilitlenmesi sonuçlarına göre her üç grup C3, Cz, P3, O1, OZ ve O2 elektrotları arasında farklılık görülmüştür. Aynı şekilde alfa faz kilitlenmesi analiz sonuçlarına göre de F3, Fz, F4, P4 ve O2 elektrotlarında gruplar arasında farklılık izlenmiştir. Parkinson hastalığında farklı kognitif yıkım düzeyine sahip hastaların alfa ve beta osilasyonları aralığında farklılaşabileceği ve beraberinde hastalığın erken evresinde tanımlanabilecek biyo-belirteç ve hastalığın takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alfa, Beta, Faz kilitlenmesi, Olaya İlişkin Osilasyon, Parkinson, Nöropsikoloji

Türkiye Bilimsel ve Teknoloji Araştırma Kurumu tarafından 214S111 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

2. ABSTRACT

EXAMINATION OF ALPHA AND BETA OSCILLATIONS IN PARKINSON'S DISEASE WITH AND WITHOUT COGNITIVE IMPAIRMENT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder which cognitive impairment comes along with cardinal motor symptoms. In this context, the purpose of the research is to examine how to change alpha and beta oscillations during visual cognitive stimulus in Parkinson's patient without cognitive impairment and Parkinson's patient with mild cognitive impairment (PH- MCI)/Parkinson's patient with dementia (PD-D) according to healthy subject, and to investigate whether obtained oscillatory response correlation with neuropsychology assessment exists or not. 9 PH patient, 14 PH- MCI /PH-D patient and 10 demographically matched healthy subject were enrolled. Classic visual oddball paradigm was applied to all participants and EEG recordings were taken from F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, T7, T8, TP7, TP8, P3, Pz, P4, O1, Oz and O2 electrodes. An event-related potentials (ERPs) were measured peak to peak maximum amplitude with digital filtering performed in the frequency range of the alpha (8-13 Hz) and beta (16-24 Hz). In addition, the phase lock analysis was performed on both frequency bands range. In the analysis, respectively, Repeated Measure ANOVA, Mann Whitney-U, Kruskal Wallis-H and Spearman Correlation analysis were performed. MCI-PH/PH-D patients released lower beta responses during target stimuli than other two groups. C3, Cz, P3, O1, OZ and O2 electrodes showed difference between three groups according to beta phase lock results. Likewise, F3, Fz, F4, P4 and O2 electrodes showed difference between three groups according to alpha phase lock results. Patients who have the different cognitive impairments can vary in the range of alpha and beta oscillation and by this means it can be defined as a bio-marker in the early stage of the disease and considered to be used in the monitoring of the Parkinson's disease.

Key Word's: Alpha, Beta, Phase Locking, Event Related Oscillation, Parkinson, Neuropsychology

This thesis has been supported under the project number 214S111 by Scientific and Technology Research Council of Turkey

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3.1. Problemin Tanımı ve Etkisi

Epidemiyolojik olarak Parkinson hastalığı yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan nörodejeneratif rahatsızlıklar arasında, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada, en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir Tanner ve Goldman (1). İstatiksel bilgilere göre dünya çapında yaklaşık 7 ile 10 milyon arasında Parkinson Hastasının yaşadığı tahmin edilmektedir Hickey ve Stacy (2).

Tarihsel olarak baktığımızda Parkinson hastalığının daha çok motor bir rahatsızlık olarak değerlendirildiği görülmüştür. Giderek tanınan bir rahatsızlık olan PH aynı zamanda kognitif yıkım ile ilişkilidir ve en sonunda hastaların önemli bir bölümünde demans tablosu gelişmektedir Emre ve ark (3). Buna karşın klinikte daha çok motor semptomlar üzerinden uygulanan terapötik yaklaşımdan dolayı Parkinson Hastalığında görülen demans kriterleri hastalığa özgü tanımlaması mevcut olmamakla birlikte DSM-IV-TR de diğer genel tıbbi durumlara bağlı demans olarak tanımlanmıştır. PH de izlenen bilişsel bozukluklar ve demans PH 'nın "non motor" semptomları içerisinde sınıflandırılmaktadır Meireles ve Massano (4).

Hastalığın en erken dönemlerinde bile öncelikli alanlarda bilişsel işlevlerde düşük performans, PH lı hastalarda tanımlanmış olan bir durumdur Bonnet ve ark (5). Hastalığın seyri içerisinde Parkinson hastalığında, kognitif yıkım spektrumu hafif kognitif bozukluk'tan (HKB) Parkinson hastalığı demansı (PH-D) arasında değişmektedir Litvan ve ark (6). Bu bağlamda kognitif yıkımın yeknesak bir şekilde tanımlanması; hastalığın erken dönemde teşhisi, hastalığın prognozu, günlük yaşamsal fonksiyonları üzerindeki etkisi Aarsland ve ark (7), doktor tarafından uygulanacak olan etkili terapötik yaklaşımı ve hastanın bakımını üstlenen kişilerin hastalığı daha iyi bir şekilde ele almasını kolaylaştıracaktır. Bu şekilde hem hastanın hem de ona bakan kişilerin bu uzun ve zorlu süreç içerisinde yaşam refahının en üst düzeyde tutulması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda son yıllarda pek çok demans türünde olduğu gibi PH-D'nin erken evrelerinde ortaya çıkan biyo-belirteçlerin biyolojik ve nöropsikolojik açıdan tanımlama çalışmaları süregelmektedir.

Normal yaşlılıktan demans'a kadar süren bu kognitif yıkım süreci içerisinde HKB erken evre demans'a geçişte bir aşama olarak düşünülmektedir. İlk tanımlama Alzheimer hastalığı için Petersen ve ark. tarafından yapılmıştır. Tanı kriterleri, hastaların unutkanlık/bilişsel bozukluktan şikayet etmeleri, yapılan nöropsikometride bilişsel işlevlerde 1.5 SD altında kalan bir performans izlenmesi, günlük yaşam aktivitelerinde aşikar bir bozulmanın olmaması ve klinik olarak demans tanısı konulamamasını içerir Petersen ve ark (8) Daha sonrasında kavram, PH içinde benzer amaçla kullanılmaya başlanmış, aynı kavramsal çerçeve içerisinde PH ile ilişkili operasyonel tanı kriterleri geliştirilmiştir Litvan ve ark (6). Tüm HKB tanısı alan hastalar demansa ilerlememektedirler, ama hastalığın ilerleyerek demans'a dönüşme riski her yıl % 15 dolayındadır DeCarli (9) ve benzer yaş kontrollerine göre çok yüksektir.

HKB tanısının konulması klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeyi temelde almaktadır. PH de bilişsel işlevlerde bozulma ve demansa gidişin erken ve daha dakik işaretlerini saptamak amacıyla nöropsikolojik ve klinik değerlendirmenin yanı sıra işlevsel nörogörüntüleme (EEG, vMRG, fMRG, MRS, PET ve SPECT), üzerinde de çalışılmaktadır.

Kognitif süreçlerin değerlendirmesinde diğer kardinal yöntemlerinden biri olan elektrofizyolojik inceleme, uyarana verilen yanıtın milisaniyeler içinde ortaya çıkarmış olduğu nöronal yanıtları içerisinde barındıran olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) aracılığıyla kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan etkin bir diğer yöntem olarak değerlendirilmektedir.

3.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın/tezi amacı, PH da erken bilişsel etkilenmeden demansiyel sürece gidişte nöropsikometri yanı sıra EEG de alfa ve beta osilasyonlarının kullanımının güvenilir bir biyo-belirteç oluşturabileceği hipotezinin sınanmasıdır.

Temelde çalışma kognitif bozukluğu olmayan PH ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve/veya PH-D hastalıklarının altında yatan mekanizmanın tanımlanması ve erken evrede hastalığın prognozunun belirlenip bu perspektifte teropötik yaklaşımın düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde

çalışmanın sonucunda ortaya çıkan kazançlar arasında Parkinson Hastalığında meydana gelen pre-demans dönemindeki belirteçler tanımlanacak ve beraberinde nöroprotektif açıdan etkili tedavi yöntemlerine temel bir kaynak olacaktır. Bu şekilde bu zorlu hastalığın beraberinde getirmiş olduğu pek çok negatif sonucun ortadan kaldırılması amaçlanarak ülke ve dünya ekonomisine ve literatüre katkıda bulunulacaktır.

Parkinson ile birlikte olaya ilişkin osilasyonların incelendiği çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte aynı çalışma içerisinde farklı kognitif düzeylere sahip Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalar literatürde mevcut değildir. Bu doğrultuda çalışma literatürdeki bu açığı kapatmayı hedeflemektedir.

3.3 Araştırmanın Hipotezleri

Bu çalışmada sağlıklı kontroller ile birlikte kognitif bozukluğu olmayan PH ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve PH-D olguları nörofizyolojik ve nöropsikolojik açıdan karşılaştırılacaktır. Çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralandığı gibidir;

Çalışmanın ilk hipotezi, kognitif bozukluğu olmayan PH olgularının kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve/veya PH-D olgularına göre daha yüksek alfa ve beta tepe amplitüd ölçümleri olacaktır.

İkinci hipotez; kognitif bozukluğu olmayan PH olguları ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve/veya PH-D olgularının sağlıklı kontrollere göre daha düşük tepe amplitüd ölçümleri gerçekleşecektir.

Üçüncü hipotez; elde edilmiş olan alfa ve beta osilatuvar yanıtlarının nöropsikolojik test skorları ile korelasyon gösterecektir.

Dördüncü hipotez; kognitif bozukluğu olmayan PH olgularının kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve/veya PH-D olgularına göre daha yüksek alfa ve beta faz kilitlemesi ölçümü gerçekleşecektir.

Beşinci hipotez; kognitif bozukluğu olmayan PH olguları ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB ve/veya PH-D olgularının sağlıklı kontrollere göre daha düşük alfa ve beta faz kilitlemesi ölçümüne sahip olacaktır.

Son hipotez ise elde edilen alfa ve beta faz kilitlenmesi sonuçları ile nöropsikolojik test skorları arasında korelasyon gözlemlenmesi yönündedir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Parkinson Hastalığı

4.1.1 Parkinson hastalığının tanımı ve epidemiyolojisi

Parkinson hastalığı İngiliz hekim James Parkinson tarafından 1817 yılında tanımlanmıştır Parkinson (10). James Parkinson titremeli felç olarak adlandırdığı bu hastalığı ‘An Essay on the Shaking Palsy’ adlı makalede, “duyular ve idrak kabiliyeti hasar görmediği halde, kas gücünün azalmasıyla birlikte vücudun hareket halinde olmayan kısımlarında, destek aldığı zaman dahi meydana gelen istem dışı, gergin ve titremeli devinim; gövdenin öne doğru bükülmesi ve yürüme temposundan koşma temposuna geçme eğilimi” diye tanımlamıştır Lewis (11).

Kendi bünyesinde farklı etiyolojik sebeplere bağlı olarak basal ganglionların fonksiyon kaybı sonucunda meydana gelen tremor, rijidite, postural instabilite ve bradikinezi gibi farklı semptomların bir araya gelmesiyle oluşan genel tabloya Parkinsonizm denmektedir. Parkinsonizm kendi içerisinde dört ana başlıktan oluşmaktadır. Bunlar; primer parkinsonizm (idiyopatik parkinsonizm), sekonder parkinsonizm (edinsel, semptomatik), parkinson artı sendromlar ve son olarak heredodejeneratif parkinsonizmdir Parkinson hastalığı, Parkinsonizm içinde tanımlanan hastalıklardan en sık ikinci gözlemlenen olmakla birlikte asimetrik tutulum ve l-dopaya vermiş olduğu yanıtın dolaylı sair parkinsonizm tablolarından farklılaşmaktadır Johnels ve ark (12).

Parkinson yaşla birlikte ortaya çıkan nörodejeneratif rahatsızlıklar içerisinde değerlendirilmektedir. Daha çok motor bulgular üzerinden tanımlanan hastalık klinik tanı kriterleri arasında bradikinezi, başka bir rahatsızlıkla açıklanamayan rijidite, postural instabilite ve istirahat tremoru gibi kardinal bulgulardan herhangi birinin olması yeterlidir Jankovic (13). Motor bulguların yanı sıra parkinson hastalarında non-motor bulgular olarak tanımladığımız belirgin otonomik, kognitif, davranışsal ve uyku bozuklukları da görülmektedir. Hastalığın tanısı için henüz tanımlanmış biyo-belirteçler mevcut değildir. Kesin tanı için nöropatolojik inceleme yapılması gerekmektedir.

Hastalığın insidansını etkileyen birden fazla parametre vardır. Bunlar; yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi farklılıklar olarak söylenebilir Wright Willis ve ark (14). Dünya çapında yaklaşık 7 ile 10 milyon arasında parkinson hastasının yaşadığı

tahmin edilmektedir. Parkinson hastalığının ülke içindeki dağılımını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda ise Eskişehir de yapılmış olan araştırma sonucuna göre Türkiye için Parkinson hastalığının dağılımı 111/100.000, Sivas da 150/100.000, Başkale de 202/100.000 ve Bursa da 223/100.000 olarak belirlenmiştir Durmus ve ark (15). Hastalığın başlama yaşı 40 ile 70 yaş aralığında olmakla birlikte yaşla birlikte hastalığın insidansının arttığı fakat yaklaşık Parkinson hastalarının % 5'inin 50 yaşından önce teşhis aldığı bilinmektedir ve bu hastalar erken başlangıçlı Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır Roos ve ark (16). Yapılmış olan epidemiyolojik çalışmaların tamamında hastalığın cinsiyetler arasındaki farklılığı erkeklerde, kadınlara göre 1.5 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir Hickey ve Stacy (2).

Parkinsonizm ve Parkinson hastalıkları yaşa bağlı olarak ortaya çıkan yaygın bir rahatsızlık olmasına karşın temelde hastalığın patogenezi bilinmemektedir. Hastalığın tarihsel gelişimi içerisinde belirli genetik faktörlerin hastalığa sebep olduğu görüşü hakim olmuştur ve pek çok konuda olduğu gibi Parkinson hastalığı da doğa-çevre tartışması kapsamında iki kutuplu olarak incelenmiştir. Günümüze baktığımızda ise hastalığın tek bir etmenden ziyade karmaşık bir doğasının olduğu ve Parkinson hastalığının genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşlanma gibi birden fazla etmenin karmaşık etkileşimi sonucunda meydana geldiği görüşü kabul görmektedir Hirsch ve ark (17).

Yukarıda da belirtmiş olduğumuz gibi hastalığın ortaya çıkmasında birden fazla risk faktörü rol oynamaktadır. Çevresel faktörler olarak tanımladığımız toksin ve metallere maruz kalan kişilerde de Parkinson hastalığı görülebileceği fikri MPTP kullanımına bağlı bağımlılarda ortaya çıkan anatomik ve klinik Parkinsonizm tablosu sonucu ortaya çıkmıştır Przedborski ve Jackson-Lewis (18). Bununla birlikte pek çok kimyasal madde; ekzojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticiler, organik solventler, koarbonmonoksit, karbonsülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksidin sinir sistemi üzerinde yarattığı harabiyet sonucunda Parkinson hastalığına sebebiyet verdiği görülmüştür Adler ve Ahlskog (19). Bu metal ve toksik maddelere maruz kalma riski yüksek olan kırsal bölgede yaşama, tarım ilaçlarına maruz kalma, tarım işçiliği yapma ve kuyu suyu kullanımı gibi faktörler doğrultusunda Parkinson hastalığına yakalanma riskinin arttığı görülmüştür.

Sigara kullanan Parkinson hastalarının düşük ölüm oranına sahip olduğu ilk olarak 1959 yılında raporlanmıştır Dorn (20). Pek çok çalışma bu ters ilişkililik durumunu kanıtlar durumunda sonuçlanmıştır. Bununla birlikte aynı ters ilişkililik durumu kafein kullanımı ile Parkinson hastalığı arasında da gözlemlenmiştir Ascherio ve ark (21). Halihazırda bu durumun altında yatan mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemesiyle birlikte sigara kullanımı ve kafein tüketiminin Parkinson hastalığı insidans riskini azalttığını söyleyen çalışmalar mevcuttur Kenborg ve ark (22).

Parkinson hastalığı ve kafa tramvası arasındaki ilişkililik durumu ise meydana gelen tekrarlı kafa tramvası ile birlikte kişinin kan beyin bariyerinin almış olduğu hasara bağlı olarak toksik maddelere karşı savunmasız hale gelmesi ve sonuç olarak olgularda Parkinson hastalığı ile karşılaşılması teoremine dayanmaktadır. Dick ve ark (23). Diğer taraftan ise bu teoremi yanlışlar nitelikte kafa tramvası ile Parkinson hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunmayan çalışmalarda yayınlanmıştır. De Michele ve ark (24).

Hastalıkların kalıtsal paternleri ailede, hastalığın görüldüğü olguların incelenmesi ile belirlenir. Örneğin soy ağacı analizinde aile üyelerinin birkaç kuşak boyunca hastalık kayıtları dikkatli bir şekilde derlenerek hastalıktan etkilenmiş ve etkilenmemiş aile üyelerinden örnek alınması ile gerçekleşmektedir Klein ve Westenberger (25). Bu bağlamda Parkinson hastalığının ailesel yatkınlığına baktığımızda; Parkinson hastalığı olguların büyük çoğunluğunda sporadik olarak meydana geldiğini sadece % 10'nun da pozitif ailesel parkinson hastalığı ile karşılaştığı görülmüştür Thomas ve Beal (26). Hastalığın genetik geçiş faktörünün daha iyi tanımlana bilmesi adına yapılan ikiz çalışmalarında karşılaştırılan monozigotik ve dizogotik aynı ve farklı cinsiyetlere sahip ikizlerin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak genetik yatkınlık farkının olmadığı görülmüştür Wirdefeldt ve ark (27)

% 10 olarak gözlemlenen ailesel parkinson hastalığında saptanmış olan genler otozomal dominant ve otozomal resesif olarak geçiş göstermektedir. Parkinson hastalığı için yaklaşık 9 gende 13 den fazla lokus üzerinde gerçekleşen mutasyonlar tanımlanmış durumdadır Lesage ve Brice (28). Alfa-sinüklein geni üzerinde (PARK1 ve PARK4 lokusu) gerçekleşen mutasyonlar sonucu ailesel ve

sporadik Parkinson hastalığında otozomal dominant olarak geçiş gözlemlenir. SNCA genindeki otozomal dominant geçiş gösteren mutasyona göre Lösin-zengin tekrarlayan kinaz- LRRK2 (PARK8 lokus) geninde ki mutasyon daha sık karşımıza çıkar. Bununla birlikte UCLHI geninde PARK 5 lokusunda meydana gelen mutasyon da otosomal dominant geçiş göstermektedir Sundal ve ark (29) Otozomal resesif geçiş gösteren genler ve mutasyonların gerçekleştiği lokuslar sırasıyla; Parkin geni lokus PARK2, PINK1 geni lokus PARK6, DJ-1 geni lokus PARK7, ve ATP13A2 geni lokus PARK9 da görölmüştür ve bu genlerdeki otozomal resesif geçiş sonucu ortaya çıkan mutasyonlar erken başlangıçlı Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Lopez ve Sidransky (30)

4.1.2 Parkinson hastalığının nöroanatomi: basal ganglion döngüsü

Hareket bozukluğu hastalıkları altında tanımlanan Parkinson Hastalığında klinikte gözlemlenen en belirgin özellik istemli hareketlerdeki bozulmadır. İstemli hareketlerden sorumlu olan anatomik yapı ise basal ganglionlar olarak bilinmektedir. Parkinson Hastalarında ise basal ganglion yapılarında işlev kaybı söz konusudur. Beyinde basal ganglionlar olarak bahsettiğimiz subkortikal yapı striatum (putamen, kaudat nukleus ve nukleus akkumbens), globus pallidus (globus pallidus interna-globus pallidus externa), substantia nigra (substantia nigra pars kompakta ve substantia nigra pars retikulate) ve subtalamik nükleus gibi derin beyin çekirdeklerinin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır Bartels ve Leenders (31).

Bu çekirdeklerin temelde rol aldığı düşünölen görevler arasında istemli hareketlerin başlatılması, istenilen hareketin kazandırılması için diğer hareketin baskılanması, meydana gelen hareketten alınan geri bildirim ile motor komutun karşılaştırılması ve son olarak çeşitli emosyonel ve kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu düşünölmektedir Bartels ve Leenders (31). Daha genel çerçevede ise uygun motor hareket veya düşöncelerin uygun sıralanmasının altında yatan kortikal aktivitenin senkronizasyonunu kazandırmak basal ganglion fonksiyonları olarak tanımlanmaktadır Brown ve Marsden (32).

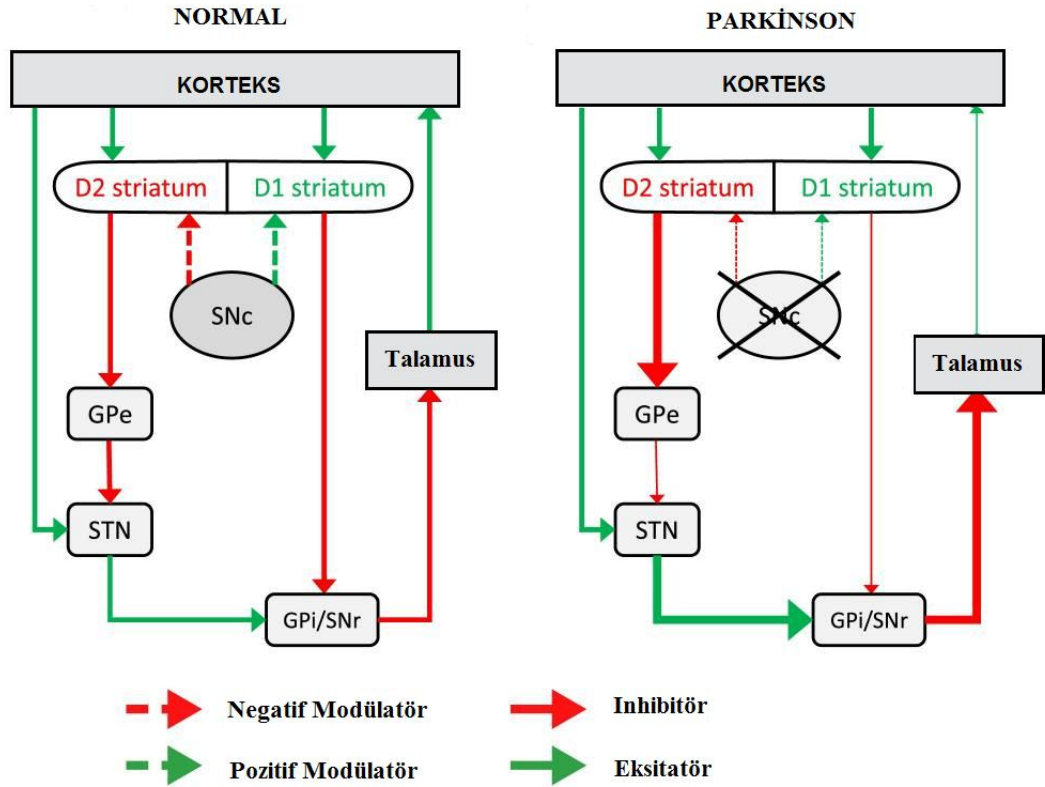
Klasik basal ganglion modeline baktığımızda, basal ganglion yapılarının paralel döngüler şeklinde serebral korteks (asosiasyon, okulomotor, limbik ve motor alanlar) ile kompleks bağlantıları olduğunu buna ek olarak basal ganglion çekirdeklerini ve talamusunda model içerisinde yer aldığını görmekteyiz Alexander

ve ark (33) Bu model içerisinde basal ganglion döngüsü direkt ve indirekt yollar üzerinden sağlanmaktadır. Özellikle striatal aktivite bu 2 temel yolak üzerinden pallidial çıktı olarak tanımlandığı bilinmektedir Albin ve ark (34).

Motor döngüye baktığımızda kortikal motor alandan striatum'a, özellikle putamen üzerinden, glutamerjik direk projeksiyonlar vardır. Putamen üzerindeki nöronlardan kaynaklanan aksonal projeksiyonlar ise Globus Pallidus Interna ve Substantia Nigra Reticulata'da sonlanır ve buradan çıkan aksonel uzanım sırasıyla talamus ve frontal kortekse projekte olarak direkt yolu oluşturur. Bu yol ile korteks uyarılarak istenilen hareketin ortaya çıkması sağlanır. Direkt yolak olarak tanımlanan striatopallidial nöronların bu döngü içerisinde D1 reseptörleri taşırlar ve beraberinde GABA nörotransmitteri ile birlikte dinorfin ve P maddesi salınımı gerçekleştirirler Nadjar ve ark (35).

İndirekt yol olarak tanımlanan yolakta ise korteksten kalkan glutamerjik aksonal uzanım striatuma projekte olur. Buradan kalkan inhibitör etkili aksonel uzanım Globus Pallidus Externa ya ulaşır ve Subtalamik nükleusa projekte olur. Subtalamik Nükleus aynı zamanda frontal korteksten almış olduğu aferent projeksiyonları da mevcuttur. Burada meydana gelen aktivite ile Subtalamik Nükleus Reticularis ve Globus Pallidus Interna üzerinde ki uyarım ile talamusda inhibitör etki oluşuyor ve bu şekilde talamusun korteksi uyarımını azalarak istenilmeyen amaç dışı hareketlerin ortaya çıkması engellenmiş olur. İndirekt yolak olarak tanımlanan striatopallidial nöronların bu döngü içerisinde D2 reseptörleri taşırlar ve beraberinde GABA nörotransmitteri ile birlikte enkefalin salınımı gerçekleştirirler Nadjar ve ark (35).

Hareketin gerçekleştirilebilmesi için her iki yolağında dengede kalarak birlikte işlem görmesi gerekmektedir. Parkinson hastalığında, nigrostriatal nöronların kaybına bağlı olarak direkt yolağın aleyhine olan talamus üzerindeki inhibitör etkinin artması sonucu korteks uyarılabilirliğinin azalması ve indirekt yolaktaki işlevselliğin normale göre artış göstermesi istemli hareketlerin çıktısında bozulma meydana getirir Purves (36).



Şekil 4. 1. Sağlıklı ve Parkinson hastalarında gözlemlenen klasik bazal ganglion modeli. GPe: Globus Pallidus Externa, STN: Subtalamik Nükleus, GPi/SNr: Globus Pallidus İnterna/Sunstantia Nigra Pars Retikülata, SNc: Substantia Nigra Pars Kompakta Sinha ve ark (37)

4.1.3 Parkinson hastalığında hüresel patogenezi

Parkinson hastalığında Substantia Nigra Pars Kompakta da dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu ve striatumdaki dopamin azalması hareket bozukluğunun temel nöropatolojisini oluşturur. Nöromelanin içeren dopaminerjik nöronlar özellikle dejenarasyondan kolay etkilenir ve bu nöronların depigmentasyonu ilerlemiş hastalığın ayırıcı özelliğidir Stepien ve ark (38). Dopaminerjik nöronların %80'ninin kaybıyla Parkinson hastalığında klinik semptomlar ortaya çıkar Fearnley ve Lees (39). Ayrıca Ventral Tegmental alan ve Lokus Coeruleus da meydana gelen dopaminerjik nöron kaybı ile de ilişkilidir Stern (40). Bu patogenezi altında yatan mekanizma ve progresif nörodejenerasyonun Substantia Nigrada meydana gelen oksidatif stres, mitokondrial işlev kaybı, inflamasyon ve protein metabolizmasının bozulması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Stepien ve ark (38)

Oksidatif stres, Parkinson hastalığının nöropatogeneziinde önemli rol oynadığına dair pek çok kanıt vardır. Bu görüşe göre yaşla birlikte meydana gelen

kümülatif oksidatif strese maruz kalarak mitokondria'nın DNA'sı ve membranın da ortaya çıkan hasara bağlı olarak nörodejenerasyonun geliştirdiği düşünülmektedir Gandhi ve Abramov (41).

Yapılmış olan pek çok otopsi çalışmalarında Parkinson hastalığı, membran hasarı (çoklu doymamış yağ asidi derecesinin azalması, 4 hidroksinoneal yükselmesi) , protein (protein karbonili) ve DNA'da (8-Hidroksiguanin) oksidatif hasar ürünlerinin birikimiyle Substantia Nigra antioksidan glutatyon azalması ile tanımlanmıştır Cheng ve ark (42).

1912 yılında Fritz Heinrich Lewy tarafından Parkinson hastalarında normalde presinaptik olarak çözünebilen α -sinüklein protein birikimi diğer proteinler ile beraber hücre içinde çözünemeyen karakteristiğe sahip küresel ve iplikli şekilli Lewy body cisimcikleri ve Lewy nöritleri keşfedilmiştir Holdorff ve ark (43). Lewy body cisimcikleri α -sinüklein proteini yanı sıra inklüzyon cisimcikleri içerisinde nöroflaman, ubikuitin ve proteasome alt birimleri gibi beraberinde başka proteinleri de barındırmaktadır Duyckaerts ve Hauw (44). Parkinson hastalarında Lewy body cisimcikleri özellikle substantia nigra pars kompaktaki dopaminerjik nöronlarda saptanmış olup varlığı hastalığın patolojik tanısının koyulması için kullanılmıştır. Buna rağmen Lewy body cisimciklerinin yokluğu patolojik olarak hastalığın dışlandığını göstermemektedir çünkü Lewy body cisimcikleri hastalığa özgün görülmemekle birlikte Lewy body demansın da olduğu gibi pek çok değişik durumda da karşımıza çıkabilir Hawkes ve ark (45).

Parkinson hastalarında Lewy body cisimcikleri substantia nigra pars kompakta da ki dopaminerjik nöronlarda görülmesi ile birlikte aynı zamanda merkezi sinir sisteminin pek çok bölümünde de karşımıza çıkmaktadır. Braak ve arkadaşlarının yapmış olduğu Parkinson hastalarındaki nöropatolojik sınıflandırmaya göre merkezi sinir sisteminde Lewy Body cisimciklerinin yayılımı ilk olarak α -sinüklein patolojisi vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinden ve olfaktori bulb'dan başlamaktadır ve progresif olarak ilerlemektedir Braak ve ark (46).

Evre I: Glossofaringeal ve vagal sinirin dorsal motor çekirdeğinde lezyon görülmesi

Evre II: Koreleus/Subkoreleus kompleks (mezensefalon) ve genel olarak anterior olfaktöri çekirdekte görülmesi

Evre III: Substantia Nigra (mezensefalon)

Evre IV: Anteromedial Temporal Mezokortkes (temporal lob)

Evre V: Duyusal asosiyasyon alanı ve prefrontal korteks (frontal ve parietal lob)

Evre VI: Birincil duyuşal asosiyasyon alanı, premotor alan, primer duyuşal ve motor alan (frontal ve parietal lob)

Braak ve arkadaşlarının yukarıda görmüş olduğunuz kriterlere göre yapmış oldukları evreleme ile klinik semptomlar arasında çok sınırlı bir korelasyon vardır van den Berg-Vos ve ark (47). Pek çok klinik semptom nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların kaybına bağılı olarak çıktığı için evre III ve IV'e kadar klinik semptomlarla ilişkiliği görülememektedir. Bununla birlikte bir diğerk parkinson evreleme skalası olan HYE ve hastalık süresi ile kortikal Lewy body cisimcikleri arasında bir korelasyon görülmezken kognitif bozulma ile Lewy cisimcikleri arasında ilişkililik saptanmıştır van de Berg ve ark (48)

4.1.4. Parkinson hastalığının tanı ve ayırıcı tanısı

Parkinson hastalığında tanının koyulması olgunun var olan öyküsü, nörolojik muayene ve parkinsonizme sebebiyet verecek diğerk hastalıkların dışlanması ile koyulur. Kesin tanı için kullanılabilen laboratuvar veya görüntüleme testleri mevcut olmamakla birlikte şu an için post-mortem çalışmalar kesin tanıyı belirleyicidir. Parkinson hastalığı için Londra Beyin Bankası Parkinson Hastalığı tanı kriterleri kullanılmaktadır Daniel ve Lees (49). Bu kriterlere göre istemli hareketin başlatılmasında yavaşlama ve tekrarlı hareketlerin hız ve amplitütünde progresif azalma ile karakterize olan bradikinezi ile birlikte i) kas rijiditesi, ii) 4-6 Hz istirahat tremoru ve iii) postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif işlev yitiminden kaynaklanmayan) semptomlarından en az birinin varlığı Parkinson hastalığı tanı kriterleri olarak tanımlanmaktadır Hughes ve ark (50). Bununla birlikte Tablo 4.1 de tanımlanmış olan dışlayıcı kriterlerin yokluğu ve en az

3 destekleyici kriterin olguda gözlemlenmesi Parkinson hastalığının tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır.

Tablo 4. 1 Londra Beyin Bankası Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri Gibb ve Lees (51)

Dahil Olma Kriterleri	Dışlayıcı Kriterler	Destekleyici Kriterler
Bradikinezi Ve en az aşağıdakilerden 1'i <ul style="list-style-type: none"> • Kas rijiditesi • 4-6 Hz istirahat tremoru • Postural İnstabilite 	Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen semptomların basamaklı seyri Tekrarlayan kafa tramvası Kesin ensefalit öyküsü Okulojir krizler Semptomların başlangıcında nöroleptik kullunımı öyküsü Birden fazla akrabada etkilenem Süregen remisyon 3 yaş sonrasında belirtilerin halen tek taraflı seyri Supranükleer bakış felci Serebellar belirtiler Erken ağır otonom tutulum Erken ağır demans Babinski belirtisi BT'de serebral tümör ve kominikan hidrosefali varlığı Yüksek doz L-dopa yanıtı MPTP'ye maruz kalma	PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir; Tek taraflı başlangıç İstirahat tremorunun varlığı Progresif seyir Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması L-dopa'ya iyi yanıt(%70-100) L-dopa'ya bağlı şiddetli kore ≥ 5 yıl L-dopa yanıtı ≥10 yıl klinik seyir

Parkinson hastalığı semptomları aynı zamanda pek çok Parkinsonizm tablosunda da gözlemlendiği için hastalığın tanısında ayırıcı tanı önemli yer tutmaktadır. Geniş yelpazede Parkinson hastalığıyla benzer semptomatik özelliklere sahip olan durumlar Tablo 4.2 de gösterilmiştir. Günümüzde kullanılan ayırıcı tanı kriterleri pek çok vaka da hastalıklar arası ayırımı yapabilirken bazı olgularda duyarlı değildir. Uzman olmayan kişiler tarafından konulan muhtemel aterosklerotik

Parkinson Quinn (52), esansiyal tremor ve ilaçlarla indüklenen parkinsonizm Benamer (53) özellikle hastalığın erken evresinde en yaygın yanlış teşhis sebepleridir.

4.1.5. Parkinson hastalığının klinik özellikleri

Parkinson hastalığının klinik özellikleri motor ve non-motor olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılmaktadır. PH'de gözlemlenen dört kardinal motor bulgu TRAP kısaltması altında toplanabilir: Tremor (istirahat tremoru), Rijidite, Akinezi (veya Bradikinezi) ve Postural İnstabilite. Buna ek olarak Parkinson hastalığında meydana gelen eğik postür ve donmalar (motor blok) klasik Parkinsonizm bulguları içerisinde değerlendirilmektedir Jankovic (13). Yukarıda saymış olduğumuz klasik motor bulgulara ek olarak nöropsikiyatrik bozukluklar (örn. demans, depresyon, halüsinasyon, apati, anhedoni), otonomik bozukluklar (kabızlık, postural hipotansiyon, ürogenital fonksiyon bozukluğu), uyku bozuklukları ve duyuşal semptomlarda bozulma (örn. ağrı, koklama duyusunun azalması) Parkinson hastalığında non-motor semptomlar arasında sınıflandırılmaktadır Poewe (54). Pek çok non-motor semptom Parkinson hastalığının seyri boyunca ortaya çıkmakla beraber erken parkinsoniel dönemde gözlemlenen; koklama duyusunda azalma, REM davranış bozukluğu, gün içerisinde aşırı uyuklama, depresyon, anksiyete, kabızlık ve cinsel işlev bozukluğu gibi bazı non-motor semptomlar hastalığın nöropatolojisinin ilerlemesine bağlı olarak meydana gelmektedir Park ve Stacy (55).

Tablo 4. 2 Akinetik-Rijid Sendromların sebepleri Koller (56)

Akinetik-Rijid Sendromlar
<p>Multiple Sistem Atrofi</p> <ul style="list-style-type: none">• Striatonigral dejenerasyon• Olivopontoserebellar atrofi• Shy-Drager sendromu
<p>Kalıtımsal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Wilson hastalığı• Huntington hastalığı• Hakkervorden-Spatz hastalığı• Dopa yanıtı distoni
<p>Diğer dejeneratif hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Progresif supranükleer palsi</i>• <i>Kortikobazal dejenerasyon</i>• <i>Diffüz Lewy cisimciği hastalığı</i>• <i>Guam parkinsonizm demans kompleksi</i>
<p><i>İnfeksiyöz hastalıkları</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Postensefalitik letargica</i>• <i>Postviral ensefalitik</i>
<p><i>Diğer MSS hastalıkları</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Hidroşefali</i>• <i>İntrokraniyal neoplazm</i>• <i>Serebral anoksi</i>• <i>Tekrarlı kafa tramvası</i>• <i>Multipl Serebral İnfarkt</i>• <i>Bazal ganglionları kalsifikasyonu</i>
<p><i>İlaçlarla indüklenen Parkinsonizm</i></p>
<p><i>Toksinler</i></p> <ul style="list-style-type: none">• N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)

Yakın zamanda PH'nın nonmotor bileşenleri, özellikle bilişsel yıkım ve demans giderek önem kazanıp araştırma alanında da öne çıkmaya başlamıştır. Hastalığın erken döneminde hastaların %40'nın Hafif Kognitif Bozukluk tablosu gösterdiği Aarsland ve Kurz (57) bununla birlikte bu kişilerin normal bilişsel düzeye sahip olan hastalara kıyasla daha yüksek demans tablosu riski olduğu belirtilmiştir Williams-

Gray ve ark (58). Kesitsel çalışmalar % 30 oranında PH-D olgusu bildirirken uzamsal çalışmalarda bu oran daha da artmakta olup 8 yıllık takipli prospektif çalışma sonucunda Parkinson hastalarının % 78,2'sinde demans geliştiği Aarsland ve ark (7) ve 4 yıl ve üzeri periyotta PH-HKB grubundaki kişilerin % 62'sinin demansa dönüştüğü raporlanmıştır Williams-Gray ve ark (58), Williams-Gray ve ark (59), Janvin ve ark (60). Parkinson Hastalığı Demansı (PH-D); hastaların mortalitesi, hasta bakımı ve hayat kalitesi üzerinde etkili faktörlerden biridir. Hastaların ve yakın çevresinin hayat kalite ve beklentisini azaltmakla birlikte bu durumu ortadan kaldırmak için etkin bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Bundan dolayı PH için aktif hayatının korunmasında demans tablosundan kaçınmak önemli bir aşama olup bu noktada hangi hastaların demansa gideceğinin belirlenmesi yani biyo-belirteçlerin, olası tedavi opsiyonlarının ortaya çıkarılmasında önem taşımaktadır ve erken HKB teşhisi bize bu amacı kazanmamızda gerekli adımları atmamız için bir alt yapı hazırlamaktadır.

4.2. Parkinson Hastalığı ve Bilişsel Profil

Parkinson hastalığının tarihsel sürecine baktığımızda hastalık ilk olarak duyular ve idrak kabiliyetinin hasar görmediği bir tablo olarak James Parkinson tarafında tanımlanmıştır. Bu tanımlama sonucu hastalığın beraberinde getirdiği bilişsel bozulma uzun yıllar boyunca göz ardı edilip hastalık tek boyutlu ele alınarak motor semptomlar üzerinden tanımlanmıştır. Ta ki Charcot ve arkadaşlarının Parkinson Hastalığının da zihnin bulanıklaştığı ve hafızanın yok olduğu argümanını öne sürene dek. Bu süreçten sonra bilişsel bozulma başta olmak üzere non-motor semptomlar üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır.

Yapılan ilk çalışmalar Parkinson Hastalarının yaş, eğitim vb betimleyici özellikler ile eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldıklarında % 93 oranında kognitif bozukluğa sahip oldukları Pirozzolo ve ark (61) ve zamanla bu kognitif bozulma düzeyinin kendi içersinde çeşitlilik gösterip hafif düzeyden demans tablosuna kadar farklı spektrumlarda gözlemlenebildiği görülmüştür Litvan ve ark (6). Meydana gelen bilişsel bozulma paternlerini tanımlamak için yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığının pek çok sayıda kognitif alanı etkileyip heterojenik bir paterne sahip olduğu hafıza, dil, dikkat, vizyospasyal işlevler,

vizyokonstrüksiyon ve yürütücü işlevlerde bozulma ile meydana geldiği görülmüştür Hanna-Pladdy ve ark (62). Bununla birlikte her ne kadar bu alanlardaki bilişsel bozulma tanımlanmış olsa da bu bozulmanın altında yatan nöropatoloji hala tartışılmaktadır Kurtz ve Kaufer (63), Aarsland ve Kurz (57).

Erken dönemde parkinson hastalarının klinik olarak beklenen kognitif profili ise subkortikal sendrom üzerinden tanımlanarak yürütücü ve dikkat fonksiyonlarında belirgin bozulma ile birlikte bellek, dil ve vizyospasyal işlevlerde görece daha az etkilenme ile tanımlanan tahminen frontostriatal sistemdeki bozulmayı temel alan işlev kaybına dayanmaktadır Litvan ve ark (6). Bu da beraberinde klinik olarak motor tablo ile analogi içinde “bradifreni ve bilişsel rijidite” temelli, dopamin disfonksiyonuna dayanan ve frontal/yürütücü işlevlerde bozulma ile karakterli bir tabloyu meydana getirmektedir Kehagia ve ark (64).

4.2.1 Parkinson hastalığında etkilenen bilişsel alanlar

4.2.1.1. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, bir şeye dikkatimizi verip konsantre olduğumuzda meydana gelen yukarıdan aşağıya zihinsel süreçler içerisinde tanımlanan ve merkezinde inhibisyon [cevap inhibisyonu, (kendilik kontrolü, uyarana karşı direnç gösterme, impulsif hareketlere karşı direnme), enterferans kontrolü (seçici dikkat, kognitif inhibisyon)], çalışan bellek ve kognitif esneklik (yaratıcı düşünme, olaylara farklı perspektiflerden bakma, değişen döngüye hızlı ve esnek biçimde uyum sağlama) gibi fonksiyonları barındıran işlevlerdir Diamond (65). Yürütücü işlev kaybı pek çok nörolojik durumda meydana gelmekle birlikte tipik olarak irade, planlama, problem çözme, amaca yönelik davranma ve etkili performans üzerinde bozulmaya yol açmaktadır Kudlicka ve ark (66).

Parkinson Hastalarının yaklaşık % 30'unda yürütücü işlev kaybı görülmektedir Parker ve ark (67). Bununla birlikte PH'de tanımlanan kognitif bozulmalar içerisinde en belirgin işlev kaybı olarak kaydedilip demansı olan ve olmayan tüm Parkinson hastalarında ayırt edilmeksizin görülebilmektedir. Yürütücü fonksiyonlarda işlev kaybı, hastalığın erken döneminde meydana gelmekle birlikte Aarsland ve ark (68) hastalığı tanımlamada bir yol olup demans tablosunun başlamasında belirleyici olduğu düşünülmektedir Janvin ve ark (60). Buna karşın hala yürütücü işlev

bozukluğunun temel paterni tartışmalıdır Muslimovic ve ark (69). Örneğin pek çok çalışmada fonemik akıcılıkta PH'nın performanslarında bozulma gözlemlenirken Zgaljardic ve ark (70), Dujardin ve ark (71), buna karşın PH ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık olmadığını söyleyen çalışmalarda mevcuttur Farina ve ark (72), Colman ve ark (73), Cools ve ark (74). Bu sonuç yürütücü işlev fonksiyonlarının doğası gereği gözlemsel ve klinik değerlendirme ile tam olarak doğru değerlendirilemediğini düşündürmektedir. Pek çok deneysel çalışmada da yürütücü işlevler fonksiyonlarının ölçümünde zorlanıldığı ve bundan dolayı ölçümlerinin yorumlanmasında tutarsızlıklar söz konusudur Kudlicka ve ark (66).

Geleneksel bakışa göre bazal ganglia en basit şekilde motor hareketlerin kontrolünü gerçekleştirdiği derin yapılar olarak tanımlansa da şuan gelinen noktada çok daha kompleks işlevlere sahip olduğu yapılmış olan anatomik çalışmalar sonucunda, bazal gangliala ile serebral korteksin kognitif alanları ile arasındaki çoklu döngülerin tanımlanması (frontostriatal döngü) ve yapılan bazal ganglion lezyon çalışmaları aracılığıyla kanıtlanmıştır Middleton ve Strick (75). Yürütücü işlevler özellikle 3 farklı nonmotor frontostriatal döngü ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar anterior singulat korteks (dikkat işlevlerini regülasyonu), dorsolateral prefrontal korteks (set değiştirme, kompleks problem çözme geri çağırma, organizasyon, çalışan bellek) ve orbitofrontal korteks (karar verme, impulse kontrol, perseverasyon ve mood) den kaynaklanıp basal ganglionlar projekte olan döngülerdir Zgaljardic ve ark (70). Şuan kabul edilen görüşe göre PH'de meydana gelen dopaminerjik azalım bazal ganglionlar ve frontostriatal döngü arasındaki iletişimi bozarak frontal lob ve onun yol açtığı yüksek seviye fonksiyonlarda işlev kaybına sebep olmaktadır Koziol ve Budding (76). Bununla birlikte frontostriatal döngüler bilgi işlem düzenlemesi için dopaminerjik, noradrenarjik, serotenerjik ve kolinerjik hücre gruplarından girdi almaktadır Tekin ve Cummings (77). Bütün bu anatomik ve fizyolojik bağıntıda meydana gelen bozulma Parkinson Hastalığında gözlemlenen yürütücü işlev kaybının altında yatan temel mekanizma olarak açıklanmaktadır.

4.2.1.2. Vizyospasyal İşlevler

Çok sayıda çalışma, Parkinson hastalarında vizyospasyal işlevlerde bozulmanın varlığını göstermekle birlikte Lee ve ark (78) hastalığın erken dönemde meydana geldiğini öne sürmektedir Hovestadt A (79). Parkinson hastaları özellikle görsel motor ve görsel algısal görevlerde düşük performans sergilemektedirler Montse ve ark (80). Literatüre baktığımızda var olan lezyon çalışmaları ve bazal ganglianların vizyo-spasyal işlevler üzerinde tanımlanan özel işlevleri olduğunu öne süren hayvan çalışmaları aracılığıyla Chorover ve Gross (81) bu bozulmanın frontal ve parietal lob ile birlikte subkortikal merkezlerin işlevleri olduğu Dubois ve Pillon (82) fikrinin hakim olduğu görülmektedir. Ayrıca PH'nın motor semptom şiddeti ile vizyospasyal işlevlerdeki performans kaybı arasında var olan anlamlı ilişki Mortimer ve ark (83) ve beraberinde Parkinsonien demans hastalarının vizyospasyal işlevlerdeki performansının aynı demans evresine sahip Alzheimer hastalarından daha çok bozulmuş olması vizyospasyal bozulmanın kısmen frontal-yürütücü fonksiyon kaybı ve buna ek olarak temporal ve parietal korteksteki işlev kaybına dayandırılabilineceğini düşündürmüştür. Bu düşüncede Parkinson hastalarında gözlemlenen vizyospasyal bozulmanın altında yatan paterni kısmen açıklar niteliktedir.

4.2.1.3. Bellek

Bellek problemleri sıklıkla Parkinson hastalarında bildirilmekle birlikte karakteristik olarak serbest hatırlama, çalışma belleği ve açık bellek işlevlerinde bozulma olarak gözlemlenmektedir. Bu tip bellek bozukluğu Parkinson Hastalığı popülasyonun %30'un da görülmektedir Green ve R.A.E. Bakay (84) ve progresif olarak ilerleyişe sahiptir. Bozulmuş olan anlık ve gecikmeli hatırlama becerisi verilmiş olan uygun ipuçları ve çoktan seçmeli seçeneklerle belleğe erişimi kolaylaştırır Pillon ve ark (85) bu da bize PH gözlemlenen bellek sorununun Alzheimer hastalarındaki gibi kayıt etme becerisindeki bozulmadan Levine ve ark (86) ziyade daha çok geri çağırma probleminden kaynaklandığını düşündürmektedir Jacobs ve ark (87). Ortaya çıkan bu tablo yürütücü işlevlerdeki bozulmanın, içsel ipucu araştırma stratejilerimizde bozulmaya yol açtığı düşüncesini güçlendirmektedir Pillon (88). Kısacası Parkinson hastaları bilgiyi depolayabilir ama bu bilgiye ulaşmakta güçlük çeker. Bu da öğrenme sürecinde kullanılması gereken planlama,

organizasyon ve kaydedilmiş yetinin geri çağrılmasında ki becerilerin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.2.2. Parkinson hastalığında bilişsel işlev bozukluğunun klinik ile ilişkisi

Klinik ve demografik değişkenlerin Parkinson hastalığında görülen bilişsel işlev bozukluğunun progresyonu ve etiyolojisi üzerinde etkili olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Bunlar hastalığın başlama yaşı ve/veya hastanın yaşı, uygulanan ilaç tedavi etkisi, motor semptomların kognitif bozulmalar ile ilişkisi, depresyon ve halüsinasyon tablosu olarak sıralanabilir.

Tarihsel olarak, Parkinson hastalığı nigro-striatal nöron kaybı ve alfa sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin patolojik teşhisinin klinik özellikleri tarafından tanımlanmasıdır Litvan ve ark (6). Bu patoloji sonucunda meydana gelen Parkinson hastalığının gelişmesi yaşa bağlı olup 65 yaş üstü popülasyonda bu riskin artmasını sebep olmaktadır. Pek çok klinisyen hastalığın başlama yaşının Parkinson hastalığında klinik fenotipin belirlenmesinde önemli bir etken olduğunu düşünmektedir ve buna bağlı olarak kognitif bozulmanın progresyonundaki değişikliğin öngörülmesinde de rol oynadığı söylemektedirler. Bazı araştırmacılar artmış yaş ve hastalığın geç başlangıcının bilişsel işlev kaybı için risk faktörü olduğu ve demans gelişimi için tahmin edici bir faktör olarak değerlendirildiğini öne sürmektedir Hobson ve Meara (89). Buna karşın diğer çalışmalar ise yaşın, bilişsel süreçlerdeki bozulmayı ve demans sürecinin gelişimini tahmin etmede anlamlı olduğunu fakat hastalığın başlama yaşı ile kognitif bozulma arasında aynı ilişkililik durumunun bulunmadığını söylemişlerdir Hughes ve ark (90). Bütün bu çerçevede yaş ve bilişsel süreçlerdeki bozulmayı değerlendirdiğimizde erken başlangıçlı Parkinson hastaları, geç başlangıçlı Parkinson hastalarına göre daha düşük demans riski ve daha yavaş progresyon hızına sahiptir Wickremaratchi ve ark (91) ve hastalık üzerinde başlama yaşının etkisinin yaşın kendi etkisinden bağımsız değildir Aarsland ve ark (92).

Levodopo kullanımı Parkinson hastalarında motor semptomların iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemi olmasına karşın bilişsel süreçler üzerinde etkisi olduğuna dair aynı görüş birliği sağlanamamaktadır. Bazı araştırmacılar Levodopa kullanımının Parkinson Hastalarında frontal işlev

üzerinde işlev kaybını arttırdığını Kulisevsky ve ark (93) bazıları azalttığını Cooper ve ark (94) bir diğer grup ise etkisi olmadığını Pillon ve ark (85) öne sürmektedir. Aynı şekilde bellek işlevleri üzerinde de Levodopa kullanımının farklı çalışmalarda bozucu etkisinin olduğu Poewe ve ark (95) düzenleyici etkisinin olduğu Cooper ve ark (94) veya hiçbir etkisinin bulunmadığını Kulisevsky ve ark (93) söyleyen çalışmalar mevcuttur. Buradan varacağımız nokta kısacası eğer bilişsel bozulma o kognitif işlevden sorumlu beyin bölgesindeki dopaminerjik azalmadan kaynaklanıyorsa levodopa tedavisi işe yararken buna karşın dopamin azalmasından değil de beyindeki devreler arasındaki ilişkiden kaynaklanıyorsa levodopa kullanımı ile gereğinden fazla dopaminerjik uyarım kognitif fonksiyonların daha da kötüleşmesine sebep olmaktadır Kulisevsky (96).

Dopamin fazlalığı hipotezi çerçevesinde biliyoruz ki özellikle hastalığın erken evrelerinde dopaminerjik aktivitenin daha az azaldığı kaudat çekirdeği ve ventral striatum da meydana gelen dopamin fazlalığı bilişsel açıdan iyileşmeden ziyade daha da kötü bir tabloya sebep olmaktadır Kish ve ark (97). Bu dopaminerjik fazlalık kişiler üzerinde dürtüsellliği artmasına ve anormal bir kumar bahis özelliğine sebep olmaktadır Cools ve ark (98). Bu da klinikte Parkinson hastalarında kullanılan dopamin agonistleri sonucunda meydana gelen patolojik kumar ve dürtü kontrol yeteneğinin kaybını açıklamaktadır. Kehagia ve ark (64).

Motor semptomlar ile kognitif bozulma arasında gözlemlenen negatif korelasyon klinik açıdan fenotipin belirlenmesinde önemli rol oynayıp pek çok araştırmanın ana konusu olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda baskın postural instabilite, yürüme bozukluğu Alves ve ark (99), rijidite ve bradikinezisi Huber ve ark (100) olan hastalar, tremoru baskın olan hastalara göre daha malign klinik seyre sahip olup kötü entelektüel ve bilişsel işlevler sergilemektedirler. Bununla birlikte şiddetli motor semptomlar daha hızlı kognitif yıkım ve demans gelişimi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir Aarsland ve ark (101).

Parkinson hastalarında görülen depresyon en sık karşılaşılan komorbid hastalık olmakla birlikte kognitif yıkım ile arasında doğrusal bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Depresyon sıklıkla Parkinson demans hastalarında görülmektedir Veazey ve ark (102). Diğer bir deyişle depresyon PH-D için risk faktörü olup

Schuurman ve ark (103) hastalıkta; hızlı progresyon Sano ve ark (104), kognitif bozulma Starkstein ve ark (105) ve fonksiyonel yetersizlik Cole ve ark (106) ile ilişkilendirilmektedir. Parkinson hastalığı olmayan depresyon hastalarında bellek ve frontal işlevlerde bozulma gözlemlenmektedir Norman ve ark (107). Aynı şekilde PH'de bunu destekler nitelikte depresyonu olan PH hastalarında da sağlıklılara göre yürütücü işlevlerde ve bellekte bozulma izlenmektedir. Bu durumda PH ile depresyon mekanizmasının arasındaki nöropatolojik faktör etkileşimi ile açıklanmaktadır Kuzis ve ark (108).

Halüsinasyon ise PH-D'nin bir diğer belirteci olarak görülmektedir. Altında yatan etiyojik mekanizma tam olarak bilinmese de halüsinasyonu bulunan PH'lerin halüsinasyonu bulunmayanlara göre kognitif yıkımı daha hızlı olup yüksek demans riski taşımaktadırlar Aarsland ve ark (101). Aynı şekilde diğer bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimerda da halüsinasyonu olan hastaların kognitif yıkımı daha hızlı gelişmekte olup demansiyel sürecin progresyonunda tahmin edici faktör olarak kabul edilmektedir Stern (40).

Özetleyecek olursak PH de görülen demografik ve klinik tablonun bilişsel süreçlerle ilişkisi olup hastanın yaşı ve hastalığın başlama yaşı, kardinal motor semptomlar; baskın postural instabilite, yürüme bozukluğu, rijidite ve bradikinezi, depresyon ve halüsinasyon tablosunun varlığı kognitif bozulma ile ilişkilendirilip demans tablosunun progresyonunda belirteç olarak değerlendirilmektedir.

4.2.3. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) literatüre Reisberg ve ark (109) 1988 de yapmış olduğu çalışma ile girmiş olup Global Bozulma Ölçeğinde kaydedilen 3. evreyi tanımlamaktadır. HKB genel popülasyonda yaygın olarak görülmekle birlikte Graham ve ark (110) normallik ile demans arasında, günlük yaşamsal fonksiyonların çok az veya hiç bozulmadığı subjektif ve objektif kognitif bozulmanın görüldüğü geçiş dönemini ifade etmektedir Petersen (111) . HKB sadece PH'ye özgün bir tablo olmayıp, Alzheimer veya diğer demans hastalıklarının erken klinik özelliklerinin görüldüğü dönem olarak da tanımlanmaktadır Morris ve ark (112). Bu açıdan değerlendirildiğinde Parkinson hastaları için HKB, günlük yaşamsal fonksiyonları

zayıf bilişsel düzey ile tehlikeye girmiş bir tür alt-durum teşhisidir Goldman ve ark (113).

Epidemiyolojik çalışmalara baktığımızda %10-15 arası HKB hastasının bir yıl içerisinde Alzheimer tipi demansa dönüştüğü görülmüştür Petersen ve ark (8). PH'de de HKB tablosunun çok sık görüldüğü, Parkinson hastalarının beşte birinin HKB olarak değerlendirildiği Lee ve ark (114) demans tanısı almayı yeni teşhis almış veya tedavi edilememiş PH'nin yaklaşık %20'sinde meydana geldiği gözlemlenmiştir Aarsland ve ark (68). Bu da beraberinde PH-HKB'nin demans öncesi dönem olarak tanımlanıp artmış sağlık giderleri Postuma ve ark (115) ve kötü yaşam kalitesi Klepac ve ark (116) gibi durumlar ile ilişkilendirmiştir.

PH-HKB alt grubunun belirlenmesinde temelde nörolojik muayene ve nöropsikolojik testler kullanılmakta olup hastaların eğitim durumu gibi araya giren klinik ve demografik faktörlere bağlı olarak nöropsikolojik değerlendirmelerde meydana gelen farklılaşma popülasyonlara göre prevalansda farklılıkların temelini oluşturmaktadır. Bu metodolojik durumu olabildiğince ortadan kaldırmak adına Aarsland ve arkadaşları Avrupa ve Amerika da 8 farklı merkezi kapsayan 1,000 dan fazla hastanın meta analizini gerçekleştirmişlerdir Aarsland ve Kurz (57). Sonuç olarak bir veya birden fazla kognitif alanda 1.5 standart sapma düşük performans gözlemlenen hastaları PH-HKB olarak değerlendirilmişlerdir. Fakat Pai ve Chan (117) 2001 yılında sistematik çalışması ile başlayan bu süreç 2012 yılına kadar PH-HKB kriterleri açısından fikir birliğine ulaşamamıştır. 2012 yılında ise Hareket Bozuklukları Topluluğu (Movement Disorder Society-MDS) tarafından hastalığın teşhisi için bir takım kriterler belirlenmiş (Tablo 4.3.) ve PH popülasyonu üzerinde koyulan teşhislerin tutarlılığını arttırmıştır Litvan ve ark (6).

PH-HKB de gözlemlenen kognitif alanlardaki işlev kaybını heterojenik yapısı sebebi ile uygulanan nöropsikolojik testler aracılığıyla nöroanatomik bozulmayı baz alarak açıklamak mümkün değildir. Parkinson Hastalarında gözlemlenen bu heterojenite sebebi ile bulunan sonuçların genellenmesi kabul edilir bir doğrulukta olmayıp heterojenite sebebi ile hastalar HKB tanısının altında yer alan sub gruplara ait kognitif bozulmaların görüldüğü domainlere göre değerlendirilmektedir.

Tablo 4. 3. Hareket Bozuklukları Topluluğu (MDS) tarafından belirlenmiş olan PH-HKB kriterleri Litvan ve ark (6)

<p>I.Dahil Edilme Kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak• Hastanın kendisi, yakını ya da klinisyen tarafından kognitif becerilerde azalma saptanması• Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerle ya da tarama ölçeğiyle gösterilmesi (III. kısımda detaylandırılmıştır• Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması
<p>II. Dışlama Kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• MDS tanı kriterlerine göre PH demansı varlığı• Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (örn; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb.)• Kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumları var olması (örn; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi aşırı uyku hali, psikoz)
<p>III. PH-HKB tanısında I. Aşama ve II. Aşama için Yönergeler</p> <p>A. Aşama (kısıtlanmış değerlendirme)</p> <ul style="list-style-type: none">• PH için kullanılan bir tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak• Sınırlı nöropsikolojik batarya uygulanmışsa, bu bataryanın en az iki testinde yeterli olamama (örn; beş kognitif alanın her birinin ikiden az testle ölçüldüğü ya da beş kognitif alandan daha azını değerlendiren bataryada) <p>B. Aşama (kapsamlı değerlendirme)</p> <ul style="list-style-type: none">• Beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirme (dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, vizyospasyal işlevler)• Bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması• Nöropsikolojik testlerdeki başarısızlık;<ul style="list-style-type: none">– uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans– arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün görülmesi– tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması
<p>IV. PH-HKB'de Alt Grupların Sınıflandırılması (opsiyonel, beş bilişsel alanın her biri en az iki testle değerlendirilmesi, amacın araştırma olduğu durumlarda önerilir</p> <ul style="list-style-type: none">• PH-HKB tek alan : Tek bir bilişsel alanı (alanı belirt)değerlendiren iki testte olağan dışılık, diğer alanlarda ise bozulma yok• PH-HKB çoklu alan : İki ya da ikiden fazla kognitif alanda (alanı belirt) en az bir testte olağan dışılık

Heterojenite sonucu meydana gelen karmaşık HKB tablosunu daha anlaşılabilir kılabilmek adına Petersan ve arkadaşları tarafından HKB alt grupları belirlenmiş olup ilk olarak görülen bozulmanın amnestik HKB ve amnestik olmayan HKB olmak suretiyle iki alt grupta ele alıp devamında ise kognitif bozulma domainine bağlı olarak; tek alanda görülen HKB ve çoklu alanda görülen HKB olarak değerlendirilmişlerdir. Bu alt grupların dağılımına baktığımızda bazı çalışmalar PH de belirgin amnestik bozulmanın görüldüğünü öne sürerken Goldman ve Litvan (118) buna karşılık olarak diğer çalışmalar ise amnestik olmayan tek domainde görülen HKB alt grubunun daha yaygın olduğunu söylemektedirler Janvin ve ark (60). Genel olarak tüm çalışmaları göz önünde bulundurduğumuz da ise bellek en çok bozulmanın görüldüğü alan (% 13.3) olarak karşımıza çıkmaktadır bunu takip eden alanlar ise vizyospasyal (%11.0) ve dikkat/yürütücü işlevlerde (%10.1) bozulma olarak görülmektedir Jellinger (119).

HKB teşhisi almış PH'lerin demans geliştirme riskinin normal kognitif düzeye sahip olanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir Williams-Gray ve ark (58). Bu sav çerçevesinde HKB alt gruplara göre dağılıma baktığımızda 4 yıl ve üzerinde PH-D dönüşüm frekansları; çoklu domainde-HKB %63, amnestik olmayan tek domainde-HKB %69, amnestik tek domainde-HKB %40 ve normal kognisyon da %20 olarak kaydedilmiştir Janvin ve ark (60). Pek çok çalışmada Yürütücü işlevler ve bellek bozuklukları sonradan gelişen demans tablosu ile ilişkisi bulunmuştur Levy ve ark (120) fakat bunun altında yatan temel mekanizma hala sırrını korumaktadır.

4.2.4. Parkinson hastalığı demansı

Demans, progresif bir şekilde bellek kaybı ve kognitif becerilerde bozulma ile birlikte kişinin önceki davranışlarında değişikliğe sebep olup sosyal ve/veya mesleği ile ilgili fonksiyonlarda gözlemlenen bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak demans tanısı Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiş gibi düşünülse de Parkinson Hastalarında da yaygın olarak izlenmektedir ve yaklaşık hastalığın başlangıcını takip eden 10 yıl içerisinde pek çok hasta demans gelişimi göstermektedir Aarsland ve ark (7). PH'ler sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında 6 kat fazla demans riski taşımakta olup Aarsland ve ark (121) genel PH popülasyonun da

demans nokta prevalans değeri yaklaşık %31.1 olarak bilinmektedir Aarsland ve ark (122).

Parkinson hastalarında gözlemlenen demans tablosu daha çok subkortikal demans ile benzeşmektedir Cummings ve Benson (123). Genel olarak demansın altında yatan nöropatoloji; nöral plak ve nörofibriller yumakların korteksin belli bölgelerinde oluşması ve tutuluma bağlı olarak fokal nörolojik bozulmaların (amnezi) izlenmesidir. PH de ise etkilenme subkortikal yapı olarak nitelendirdiğimiz beyin sapı ve basal ganglialardan başlamakta olup tutuluma bağlı olarak diğer demans hastalarından farklı kognitif bozulma paterni sergilemektedirler. PH'de subkortikal yapıların tutulumu sonucu meydana gelen öncelikli kognitif bozulma alanlarının başlıcaları ise yürütücü işlevler, dikkat ve vizyospasyal becerilerde kayıptır Dubois ve Pillon (82). Bununla birlikte bellekte de belirgin bir yıkım söz konusudur fakat diğer demans tabloları ile kıyasladığımızda uygun verilmiş ipuçları yardımı ile bellekte ki bilgiyi geri çağırma mümkündür bu da ortaya atılan "geri çağırma işlev kaybı hipotezini" Troster ve Fields (124) destekler nitelikte PH de görülen bellek bozukluğunun bilgiyi depolamaktan ziyade geri çağırmada bozulma olduğunu göstermektedir Costa ve ark (125). Bunların yanı sıra nöropsikiyatrik bozukluklar altında tanımladığımız halüsinasyon, delüzyon, apati ve duygudurum değişiklikleri PH'de sıklıkla davranışsal özellikler ile ilişkilendirilmiştir Emre ve ark (3).

2007 yılında Hareket Bozuklukları Topluluğu (Movement Disorder Society-MDS) tarafından Parkinson Hastalığı Demansı teşhisi için bir takım kriterler (Tablo 4.3.) belirlenmiştir Emre ve ark (3). Bu kriterler çerçevesinde hastaların teşhisi ve tutarlığı arttırılması hedeflenmiştir. HKB'de gözlemlenmiş olan kognitif bozulma heterojenitesi demansiyel süreçte de görülmektedir fakat şuan için literatürde alt gruplara göre demansiyel süreçlerin kognitif farklılaşması hakkında yapılmış çalışmalar mevcut değildir. Parkinson demans hastaları içerisinde kognitif paternin bilinmesi, klinik demans teşhisi ve parkinsonizm tanısının konulması için önemli bir belirteçtir.

Tablo 4. 4 Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen demans kriterleri (Emre 2007)

<p>I. Temel Özellikler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Birleşik Beyin Bankası kriterlerinde göre konulmuş Parkinson Hastalığı tanısı2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı, öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı:<ul style="list-style-type: none">• Birden fazla kognitif alanda bozulma• Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş• Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğu atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)
<p>II. Eşlik Eden Klinik Özellikler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kognitif Özellikler<ul style="list-style-type: none">• Dikkat : Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinden kötü performans; performans gün içinde veya ünden güne dalgalanabilir.• Yönetici İşlevler: Bozulmuş. Bozukluk başlama, planlama, kavramlaştırma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde saptanabilir; yavaşlama mental hız (bredifreni)• Vizyospasyal İşlevler: Bozulmuş. Bozulma vizyospasyal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir.• Bellek: Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipucuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir.• Dil: Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir.2. Davranışsal Özellikler<ul style="list-style-type: none">• Apati: Spontanitenin azalması; motivasyon, ilginin ve iradi davranışların azalması• Kişilikte ve duygudurumda, depresif özellikler ve anksiyete içeren değişiklikler• Halisünasyonlar; çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri• Hezeyanlar, genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı (evde istenmeyen misafirlerin varlığı) gibi hezeyanlar• Aşırı gündüz uyuklamaları
<p>III. Parkinson Hastalığı Demansını Dışlattırmayan fakat Tanıyı Kuşkuda Bıraktıran Özellikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Demans sebebi düşünülmeyen ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı örn; görüntüleme anlamlı vasküler hastalık varlığı• Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi
<p>III. Mental Bozukluğun Nedeni Olabilecek Diğer Hastalıkların veya Bozuklukların Varlığı, Bunların Varlığında Parkinson Hastalığı Demansı Tanısı Koymak Mümkün Olmaz</p> <ul style="list-style-type: none">• Kognitif veya davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması:<ul style="list-style-type: none">Akut konfüzyon<ul style="list-style-type: none">a. Sistemik hastalıklar veya anormalliklerb. İlaç intoksikasyonuDSM IV'e göre major depresyon• NINDS-ARIEN kriterlerine göre "Muhtemel Vasküler Demans" ile uyumlu özellikler

4.3. Nöronal Senkroni ve Osilasyonlar

4.3.1. Elektroansefalografi ve Olaya İlişkin Osilasyonlar

1875 yılında Caton'un yürütmüş olduğu hayvan çalışmaları sırasında serebral elektrik akımı tespit etmesi elektroansefalografi tarihinin temel zeminini oluşturmaktadır Karbowski (126). Galvanometre aracılığıyla hayvanlarda kaydetmiş olduğu bir çeşit elektrik sinyal formu ile beynin elektriksel aktivitesini kaydeden ilk kişi unvanına sahip olup bu alanda çığır açmıştır. Bu gelişmelerden sonra zaman içerisinde elektro-ansefalo-gram kelimelerinin bir araya gelmesi ile meydana gelen elektroansefalogram beynin elektriksel aktivitesini belirlemek için pek çok çalışmacı tarafından kullanılmıştır.

Bu araştırmacılardan biri olan Hans Berger 1920 yıllarında insan EEG kayıtlaması üzerine çalışmalar yapmaya başlamıştır. 1926 ve 1929 yılları arasında yapmış olduğu çalışmalar sonucunda insan saçlı derisinden elektroansefalografi aracılığıyla sakin ortamda ve gözler kapalıyken belirgin şekilde kaydedilen alfa dalgaları olarak nitelendirdiğimiz düşük frekanslı beyin dalgalarının ilk olarak tanımlanmasını gerçekleştirmiştir. Bununla birlikte beta dalgasının ilk tanımlanması da Berger tarafından yapılmıştır Tudor ve ark (127). Devam eden süreçte çalışmacıların bu alana karşı artmış olan ilgisi sonucunda şuan beyin anormalliklerinin teşhisinde evrensel olarak kabul edilmiş olan delta ve teta terminolojisi de İngiliz bilim insanı W.Grey Walter tarafından literatüre eklenmiştir Bladin (128).

Zaman içerisinde beynin kendi doğasında var olan elektriksel aktivitenin özellikleri daha iyi tanımlanmış olup EEG'nin altında yatan jeneratör mekanizmalar tanımlanmaya çalışılmıştır. EEG günümüzde elektrotlar vasıtasıyla saçlı deriden kaydedilen çok sayıda nöronun eş zamanlı olarak meydana getirdiği elektriksel aktivitenin toplamı olarak kabul edilmektedir. Kaydedilmiş olan bu aktivitenin temelinde yatan ana birim ise piramidal nöronlardır. Anatomik lokalizasyonu gereği kafa tasına dik olarak yerleşmiş olan piramidal nöronların dendridlerinin apikal uçlarından kaydedilen aktivite EEG verisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu elde ettiğimiz elektriksel aktivitenin kaynağı ise daha kısa süreli AP'den (0.3 ms) ziyade

postsinaptik potansiyeller olarak değerlendirdiğimiz daha uzun süreli (10-20 ms) EPSP ve IPSP faktörleridir Hallez ve ark (129).

Nöral membran potansiyelinin ritmik osilasyonu nöronun içsel pacemaker özelliği ile meydana gelmektedir. Pacemaker nöronları ise içsel ritmik patlama aktivitesini oluşturma yeteneği ile tanımlanmaktadır Ramirez ve ark (130). Bu ritmisitenin kaynağı voltaj ve zamana bağımlı ion akışlarıdır ve nöral network içindeki nöronların ritmik osilasyonları nasıl başlattığını açıklar niteliktedirler. Llinas (131). Bu intrinsik osilatör özellik in vitro da derin beyin yapıları içerisinde yer alan inferior olive Leznik ve Llinas (132), talamus Jahnsen ve Llinas (133), basal ganglia, lokus seruleus, hipotalamus, ventral tegmentum alan, hipokampus, amigdala Ramirez ve ark (130) ve hayvanların visüel Gray ve McCormick (134), frontal Llinas ve ark (135) ve sensorimotor korteksinde Silva ve ark (136) gösterilmiştir. Makro düzeyde bu osilatör etkiye sahip olan networkler beynin kognisyon ve bazal işlevleri ile ilişkilidirler.

Pacemaker ritmik aktivite sonucu 0.5 Hz ile 600 Hz arasında değişen elektrik aktivitesinin senkronize desenleri elektroensefalografi aracılığı ile kaydedilebilmektedir ve duysal bir uyarı sonucu birbirinden farklı ve kısmen örtüşen frekans bandlarında uyarılmış osilasyonlar meydana gelmektedir. Bu alandaki temel osilasyonlar; delta: 0.5-3.5 Hz, teta: 4-7 Hz, alfa: 8-13 Hz, beta: 15-30 ve gama: 30-70 Hz'dir. Elektroensefalografi aktivitesinin osilatuar frekansı uyarı derecesinin artması ile artış gösterir. Örneğin delta frekansı osilasyonu derin uyku ve anestezi altında daha belirgin iken Steriade ve ark (137) alfa osilasyonu rahatlatmış uyanıklık esnasında ortaya çıkmaktadır Niedermeyer (138). Buna karşın teta ve gama frekansının (sırasıyla 5-10 Hz ve 40-100 Hz) hipokampal formasyonda korale bir şekilde açığa çıkması gibi farklı frekansların eş zamanlı görülmesi de söz konusudur Bragin ve ark (139).

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP), bir uyarılma sonucu açığa çıkan potansiyellerdir ve elektroensefalografi aracılığıyla kaydedilirler. Verilmiş olan duysal ve/veya kognitif uyarının aktive ettiği osilatuar network ile OİP elde edilir ve tek bir frekanstan ziyade birden çok frekansın bir araya gelmesi sonucunda frekansların super-pozisyonu ile açığa çıkar. Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO) ise

uyaran sonrası ortaya çıkan potansiyellerin seçici olarak filtrelenme analizi sonucunda meydana gelen salınımlarıdır.

Olaya İlişkin Potansiyeller genellikle kognitif ödevde karşı açığa çıkan tepki olarak değerlendirilir ve bu ödev için genelde oddball paradigması kullanılır. Bu osilatuar tepki (tanımlanan durum ile ilişkili (duyusal uyaran) devam eden EEG aktivitesini geçici olarak değiştirir) beynin hem kortikal hem de subkortikal pek çok yapısında gözlemlenir (Başar 1991). Söz konusu oddball paradigması ile duyusal network aktivasyonunu gerçekleştirmenin yanı sıra ek olarak kognitif network de aktive edilir (Yener 2013) ve elde edilen OİO cevabı ile uyaran ve ödev değerlendirmesi boyunca duyusal ve kognitif fonksiyonlar hakkında bilgi elde edilir (Başar 1997). Oddball paradigması temelde dört kognitif fonksiyonu aktive eder; algı, odaklanmış dikkat, öğrenme ve çalışan bellek Basar-Eroglu ve Basar (140). Bu bağlamda elde edilen beyin osilasyonları kognitif işlevlerin anlaşılması için önemli analitik ve kavramsal bir araç olarak değerlendirilebilmektedir Başar ve ark (141).

EEG osilasyonları aracılığıyla beynin fonksiyonlarının anlaşılması Tüm-Beyin-İşlev teorisinde dayanmaktadır. Bu teori temelde bütünleşmiş beyin fonksiyonlarının birbiri ile ilişkili ve yekpare olan pek çok alt sistemin varlığı ve birlikte çalışmasını içeren bir prototiptir. Bu kontekste teori, DAÖH kısaltması altında; dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın karşılıklı etkileşimlerine ve süper-sinerji ve süper bağlanma mekanizmalarını kapsamaktadır Başar ve ark (141).

4.3.2. Alfa bandı osilatör dinamikleri

Hans Berger (1929) alfa ve beta frekans bandlarında ilk EEG kaydını tanımlayan kişidir ve bu oksipita-parietel alfa ritminin gözün açılması ve sergilenilen mental efor tarafından baskılandığını öne sürmüştür. Tarihsel süreç içerisinde alfa osilasyonu birden fazla şekilde açıklanmıştır. İlk süreçte çalışmacılar alfa osilasyonun rölanti bir fonksiyona sahip olduğu ve uyanık bir beyin durumunu yansıttığını öne sürmüştür Adrian ve Matthews (142). Ek olarak görsel uyaran Pollen ve Trachtenberg (143), hareket Chatrian ve ark (144) ve artmış dikkat Pollen ve Trachtenberg (145) alfa aktivitesinde azalmaya sebep olduğunu yapmış oldukları çalışmalar ile vurgulamışlardır. Buna karşın aynı süreç içerisinde EEG araştırmaları sonucunda alfa baskılanmasının görsel uyarandan dolayı olmadığı çünkü alfa

osilasyonunun karanlık odada da gözlemlenebildiği görülmüştür Adrian ve Matthews (142). Başka çalışmacılar tarafından ise alfa osilasyonu duyuşal bilgi işlemlerinde inhibisyone sebep olduğu Ray ve Cole (146) öne sürülmüştür. Bu örüntüler üzerine tarihsel süreç içerisinde öne sürülen alfa tanımlamaları yapılmış olan bilimsel çalışmalar ile yanlışlanarak günümüzde daha kompleks ve kapsamlı bir şekilde ele alınmasına zemin hazırlamıştır.

Mulholland (147) tanımladığı çalışan-alfa açıklaması aracılığı ile araştırmacılar tarafından uzunca bir süre (1950-1980) kabul edilen alfa osilasyonunu beynin rölanti fonksiyonu ve gürültüsü olarak tanımlamasından oldukça uzak bir yere taşınmıştır. 21 yy. geldiğimizde ise pek çok yayın alfa osilasyonunu saf bilişsel bir sinyal olarak değerlendirmeye başlamıştır Basar ve Guntekin (148). Başar'ın 2012 yılında yapmış olduğu alfa derlemesinde aşığıda görmüş olduğunuz bir takım fonksiyonlar ile alfa osilasyonu arasında ilişkililik kurulmuştur;

- a) Duyusal fonksiyonlarda alfa
- b) Türlerin evriminde alfa
- c) Bitkisel yaşam fonksiyonlarında alfa
- d) Beyin olgunlaşmasında alfa
- e) Kognitif işlemlerde alfa
- f) Kognitif bozulmada alfa.

Alfa'nın modern bakış çerçevesinde yukarıda belirtilmiş olan fonksiyonlar ile ilişkilendirilmesi spontan, uyarılmış, indüklenmiş ve emitted alfa aktivitelere dayandırılmaktadır Basar ve ark (149). Bu farklı alfa yanıtları da kişiler arasında yaşa; çocukluktan ergenliğe kadar geçen sürede artıp yaşla güçlendiği Klimesch (150), hormanel değişimlere; menstural dönemdeki progesteron düzeyi ile alfa1 (7.5-9.5 Hz) osilasyonu arasındaki fonksiyonel ilişki değişimi Solis-Ortiz ve ark (151), kan kortizon seviyesi artışına Tops ve ark (152) ve yorgunluk Raveendran (153) ile değişiklik göstermektedir Bazanova (154). Ayrıca EEG aracılığı ile kaydı gerçekleştirilen alfa osilasyonlarının altında yatan jeneratör mekanizmalar Andersen (155) (1968) Fakültatif Pacemaker Teorisine göre talamik çekirdekler olarak görülmektedir. Bu hipotez çerçevesinde talamus alfa ritmini ortaya çıkarma ve modüle etmede destekleyici rolü olduğu düşünölmektedir fakat kesin işlevi

tartışmalıdır ve net olarak anlaşılammıştır Liu ve ark (156). Fakültatif Pacemaker Teorisine karşı olarak ise Lopes de Silvia (157) alfa osilasyonun altında yatan başlıca jeneratör mekanizmanın korteksin bizatihi kendisi olduğunu söylemişlerdir.

4.3.2.1. Alfa band osilasyonu için iki farklı yaklaşım

Her ne kadar alfa band osilasyonu eski görüşlerden sıyrılıp daha kapsamlı şekilde ele alınsa dahi günümüzde araştırmacılar tarafından bir fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda alfa band osilasyonu farklı işlevlere hizmet ettiği gözlemlenmiştir bu da beraberinde alfa osilasyonunu açıklamak için farklı teorilerin ortaya çıkmasına kaynak oluşturmuştur. Alfa band osilasyonunu açıklamak için genel geçer kabul gören iki yaklaşım mevcuttur bunlar; Başar'ın Bütünleştirici Teorisi ve Klimesch'in İnhibisyon Zamanlama Hipotezi'dir.

Klimesch (158) alfa band osilasyonunun inhibisyon ve ödev ile ilişkili olmayan kortikal alanlarda serbest salınma fonksiyonuna sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu yaklaşımla Klimesch ve ark (159) İnhibisyon Zamanlama Hipotezini geliştirmiş ve alfa osilasyonunun yukarıdan aşağı inhibitör kontrol işlemesi olduğunu söylemiştir. Pek çok çalışma Klimesch'in hipotezini destekler nitelikte sonuçlar vermiş olup duyuşal uyarandan sonra alfa osilasyonunda azalma gözlemlenmişlerdir. Bununla birlikte istemli hareket ve hatta motor hareketin hayal edilmesi de alfa amplitüdünün de baskılanmaya sebep olduğu görülmüştür Pfurtscheller (160). Özellikle geleneksel alfa baskılanmasını göz önünde bulundurduğumuzda görsel uyaran sonucunda devamlı fokal alfa band aktivitesinin oksipital korteksin kontrolateral yarım alanında arttığı gözlemlenmiştir.

Zamana bağılı olarak gerçekleşen bu inhibisyon kendi içerisinde minimal düzeyden maksimal düzeye kadar değişebilmektedir ve bu şekilde inhibisyonun iki farklı seyri olan seçici aktivasyon (inhibisyon-eksitasyon) ve bilgi işlemlerini bloke etmektedir Klimesch (161).

Alfa band osilasyonunun bu hipotez çerçevesinde kognitif işlevlerle arasında olan ilişkilige baktığımızda iki farklı soru etrafında değerlendirildiğini görüyoruz. Birincisi alfa osilasyonunun kognitif sınırları iyi belirlenmiş kognitif domainler (algılama, dikkat, çalışan bellek ve uzun süreli bellek vb.) çerçevesinde

tanımlanabilir mi? İkincisi ise bu gerçek ışığında alfa osilasyonunun inhibitör fonksiyonu iyi bir şekilde açıkça desteklenmiş ve detaylandırılmış mı Klimesch (161)? Araştırmacılar yapmış oldukları çalışmalarla bu iki soruya cevap aramışlardır.

Kognitif işlevler ve alfa band osilasyonu arasında özellikle çalışan bellek ve dikkat işlevleri açısından bir ilişkililik söz konusudur. Çalışan bellek değerlendirmesi için verilmiş olan ödevi bellekte tutma süresi boyunca artmış alfa band osilasyonu görülmesine Jensen Ole (162) karşı geri çağırma işlevi sırasında alfa band osilasyonu baskılanmaktadır. Tuhaf biçimde kişi pek çok sayıda objeyi ezberlerken alfa band osilasyon amplitüdü sıklıkla çalışan bellek faaliyeti ile korelasyon gösterirken buna karşı objenin özelliklerini ezberlemede ise geri çağırma aşamasında ilişkililik durumu gözlemlenmiştir Busch ve Herrmann (163). Sauseng ve ark (164) yapmış olduğu çalışmada ise bu bulgulara karşı olarak çalışan bellek için uygulamış oldukları ödev esnasında prefrontal alandaki alfa aktivasyonu artarken oksipital alandaki alfa aktivasyonunda azalma kaydedilmiştir. Bu da inhibisyon hipotezinin öne sürdüğü teze karşı bir argüman olarak değerlendirilmiştir.

Alfa band osilasyonu bir diğer kognitif işlev olan dikkat ve bilinçlilik durumu ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle seçici dikkatin önemli komponentleri içerisinde yer alan uyanıklık veya uyarılabilirlik ve beklenti durumu sürecinde yavaş alfa dalgaları oddball paradigması aracılığıyla gözlemlenmiştir Klimesch ve ark (165). Aynı şekilde bilinçli somatik duyuşsal algı ile ilgili Palva ve ark (166) yapmış olduğu çalışma sonucunda da alfa band frekansı duyuşsal ayrımsamanın nöral mekanizmalarında role sahip olduğu görülmüştür.

Her ne kadar kendi içerisinde Klimesch'in inhibisyon hipotezini destekler nitelikte sonuçlar var olsa da hipotezin red edildiği çalışmalar da azımsanamayacak derecede çoktur. Bundan dolayı alfa band osilasyonu'nu geleneksel bakış açısından ziyade daha geniş bir şekilde ele alıp işlevselliğini tüm beyin fenomenine dayandıran Başar'ın Bütünleştirici Teorisi bu kapsamda kabul görmektedir. Basar (167) sıralamış olduğu 10 itiraz ile inhibisyon zamanlama hipotezinin geçerliliği çalışmaların küçük bir yuzdeliğinde tutarlılık sergilediği görülmüştür.

Teori'nin (Başar 2012) alfa mekanizmaları ile ilgili genel açıklamalarına baktığımızda; alfa ritminin makro düzeyden ziyade hücrel mikro düzeyde de varlığının söz konusu olup spontan ve uyarılmış 10 Hz alfa osilasyonunun hücrel olarak kaydının gerçekleşebildiği ve bunun da beynin temel fizyolojik özelliği olduğu öne sürülmektedir. Spontan alfa aktivitesinin ise erken dönem EEG çalışmalarında olduğu gibi gürültü olarak değerlendirilmekten ziyade yarı-deterministik sinyaller olarak ele alınması gerekliliği ve aynı şekilde alfayı beynin pasif ve rölanti bir fonksiyonu olarak değerlendirmek yerine henüz sebebi bilinmeyen nedenselliğe bağlı olarak beynin bazı durumlarının bileşenleri olarak tanımlanması gerektiği düşünülmektedir. Bütün bu alfa aktivitesinin altında yatan temel jeneratör mekanizmayı diğer yaklaşımlarda olduğu gibi seçici olarak tek bir sisteme addetmek yerine alfa aktivitesinin seçici olarak dağıtılmış 10 Hz jeneratörünü tüm beyin de görüldüğü kabul edilmiştir. Ayrıca maturasyonla birlikte görülen beyin yapıları arasında artan bağlantılara paralel olarak spontan alfa aktivitesinde de meydana gelen gelişim kognitif fonksiyonlar ve alfa osilasyonu'nun kökeni olarak ele alınmaktadır.

Kısa süreli bellek ve öğrenme süreçlerinde oddball paradigması aracılığı ile içsel, olaya ilişkin potansiyeller ve uyaran öncesi meydana gelen EEG aktivitesindeki değişiklikler göz önünde bulundurularak alfa band osilasyonu işlevleri tanımlanmaya çalışılmıştır Basar (168). Sonuç olarak uyaran önce ve sonrasında ters ilişkililik durumu varlığı görülmüş olup; uyaran öncesi düşük frekanslı alfa amplitüd aktivitesi, uyaran sonrası yüksek amplitüdü alfa aktivitesi artışı ile ilişkilendirilmiş veya tam tersi gözlemlenmiştir. Aynı şekilde Klimesch ve ark (169) de yüksek amplitüdü spontan alfa aktivitesinin alfa bloğu ile kesişirken düşük amplitüdü uyarılmış potansiyelin yüksek amplitüd ile örtüştüğünü öne sürmüştür. Bununla birlikte alfa osilasyonun azalması veya tamamıyla yok olması klinik çalışmalara paralel olarak çalışan bellek, algılama ve öğrenmede bozulma gibi kognitif işlevlerin klinik değerlendirmesi için biyobelirteç olarak kullanılması imkan dahilinde görülmektedir Basar (167). Bunun için yapılacak olan sistematik çalışmalar; frekans bileşenleri, amplitüd ve farklı maturasyon düzeylerine bağlı olarak gelişen alfa aktivitesinin standardizasyonu açısından önem taşımaktadır.

4.3.3. Beta bandı osilatör dinamikleri

Beta bandı osilasyonu temelde insan ve primatlarda duyusal motor korteks aktivitesi olarak gözlemlenip fonksiyonel olarak istemli motor hareketler ile ilişkilendirilmiştir Murthy ve Fetz (170), Salenius ve Hari (171). Günümüzde ise bu yaklaşıma ek olarak beta bandı osilasyonu kognitif işlevler özellikle dikkat Guntekin ve ark (172) ve geniş çaplı nöronal entegrasyon Donner ve Siegel (173) gibi önemli işlevlerde de rol oynamaktadır.

4.3.3.1. Motor süreçler ile beta bandı osilasyonu'nun fonksiyonel ilişkiliği

Klasik olarak beta osilatör aktivitesi somatosensoryel ve motor fonksiyonlar ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir Pfurtscheller ve ark (174). Berger tarafından tanımlanmış olan beta osilasyonu'nun üzerinden çok geçmeden Jasper ve Andrews (175) somatosensoryel uyarı ile beta band aktivitesinin sensorimotor alanda baskılandığını yapmış oldukları çalışma ile göstermişlerdir. İlerleyen süreç içerisinde Jasper (176) bir önceki beta ile ilişkili açıklamalarını bir üst seviyeye taşıyarak, görsel uyaran ve dikkat ile oksipital alfa ritminde meydana gelen blokaja benzer şekilde istemli hareketin presantral beta ritmini engellemeye sebebiyet verdiğini ve özellikle hareketin başlatılması ve sona erdirilmesi gereken süreçlerde baskılanmanın kaydedildiği görülmüştür. Bu fonksiyonel ilişkiliği araştırmacılar, hareket öncesi dönemde meydana gelen baskılanmanın bir hareket beklentisi veya yakında gerçekleşecek olan hareket ile sensorimotor ağın aktivasyonu veya bir çeşit ön uyarı olarak değerlendirmişlerdir Pfurtscheller ve Lopes da Silva (177). Sensorimotor alanda meydana gelen beta aktivitesi değişimi sadece istemli hareketle kalmayıp; pasif hareket (basit bir tel çekme sonucunda ön kolun hareketi) Keinrath ve ark (178), hareketin dışarıdan gözlemlenmesi Babiloni ve ark (179) hatta ve hatta hareketin hayal edilmesi McFarland ve ark (180) durumunda da görülmektedir. Her ne kadar altında yatan mekanizma tam olarak bilinmese de genel çerçevede beta osilasyonu ile somatosensoryel fenomen arasındaki fonksiyonel ilişkililik temelde hareketin başlatılması ile bağdaştırılmıştır.

4.3.3.2. Kognitif süreçler ile beta bandı osilasyonu'nun fonksiyonel ilişkiliği

Klasik beta bandı yaklaşımı içerisinde değerlendirilen motor fonksiyonlar ile beta band aktivasyonu arasındaki ilişkiliğin yanı sıra duyuşal ve kognitif süreçler ile fonksiyonel ilişki durumunu araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Genel olarak bakıldığında pek çok bilişsel işlev (çalışan bellek, algılama, seçici dikkat ve cevap inhibisyonu) ile beta band osilasyonu arasında bir bağlantı söz konusudur.

Lopes de Silvia (181) köpekler üzerinde uygulamış olduğu görsel uyarılmış potansiyel çalışmasında edimsel koşullanma aracılığıyla denekler, dikkatini verip görsel sinyale tepki gösterdiğinde beta band aktivitesi kaydı gerçekleştiği görülmüştür. Aynı şekilde Wrobel (182) yapmış olduğu çalışma ile bu sonucu destekler nitelikte bir sonuca varıp artmış görsel dikkat boyunca görsel sistemin uyarılabilirliğinin artışını elektrofizyolojik olarak beta band aktivitesi ile yansıtıldığını göstermiştir. Özellikle görsel dikkat süresince artan beta aktivitesi sadece primer görsel korteks ile sınırlı kalmayıp aynı zamanda lateral genikulat çekirdek, yüksek görsel alanlar ve lateral posterior-puvinar komplekste de görülmüştür. Ek olarak işitsel ve görsel uyarana karşı sergilenen dikkat sonucu kaydedilen beta osilasyonu ise oksipital kortekte de daha belirgin olarak kaydedilmiştir.

Yukarıdan aşağı işleme olarak değerlendirilen seçici dikkat ile beta band aktivitesinin ilişkisini araştıran Buschman ve Miller (183) dikkat bozucu uyarılar arasından hedefi bulması için eğitilmiş maymunlarda, hedefi arama sürecinde frontal ve parietal alanlar arasında artmış beta koherans aktivitesi ile karşılaşmışlardır. Bu durumda beta frekansının içsel yukarıdan aşağı işlemlenin önemli bir bileşeni olduğunu düşündürmüştür.

Go-no go paradigması basit ve bir o kadar dikkat, dikkati sürdürme ve cevap inhibisyonu gibi bilişsel süreçleri değerlendirme de kullanılan bir paradigmadır. Cevap inhibisyonu ve altında yatan elektrofizyolojik değişimleri araştıran çalışmacılarda pek çok araştırmada bu paradigma üzerinden değerlendirme gerçekleştirmişlerdir. Lokal alan potansiyel kayıtlama çalışmalarında go-no go paradigmasının no go denemesi go durumu ile karşılaşıldığında subtalamik nükleusta artmış beta aktivitesi gösterilmiştir Kuhn ve ark (184). Aynı şekilde intrakranyal

ölçümlerde elde edilmiş inhibisyon kontrolünü ölçen go-no go paradigması ile sağ inferior frontal girus ve presuplementer motor alanda bölgeler arası artmış beta koherans aktivitesi kaydedilmiştir Aron (185). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışma ile Huster ve ark (186) cevap inhibisyonu esnasında kaydedilen fronto-santral beta aktivasyonu varlığının motor ve kognitif inhibisyon süreçlerinde önemli role sahip olduğunu göstermişlerdir. Ne var ki hala cevap inhibisyonunun altında yatan fronto santral beta aktivasyonunun güncel varlığı tam olarak bilinmemektedir Engel ve Fries (187).

Çalışan belleğe baktığımızda ise beta frekans analizi ile bellek aktivasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar az olmasına karşın beta osilasyonu'nun çalışan bellek de maddeleri tekrar etme sürecince modüle edici görevi olduğunu öne sürmüşlerdir Onton ve ark (188). Deiber ve ark (189) bu düşünce çerçevesinde aralıksız indüklenen osilatör aktiviteyi çalışan bellek ile ilişkili olarak teta ve beta frekanslarında tanımlamışlardır. Bu aktivite daha çok maddeleri akılda tutma ile ilişkilendirilip indüklenmiş teta ve beta aktivitesini sırasıyla frontal ve parietal topografik dağılıma sahip oldukları görülmüştür. Bu da fronto-posterior network'ün çalışan bellek ile ilişkili anatomik bağıntılarıyla tutarlı bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak alfa ve beta bandı aktiviteleri dikkat, dikkati sürdürme, çalışan bellek ve cevap inhibisyonu gibi kognitif süreçlerde elektrofizyolojik tabanlı bir işleve sahip olup çeşitli çalışmalarla fonksiyonel ilişkililikleri tanımlanmıştır. Biz de bu perspektifte Parkinson Hastalarında kaydedilmiş olan elektrofizyolojik alfa ve beta bandı aktivite kayıtları ile değerlendirmeye alınmış kognitif işlevleri arasındaki ilişkililiğin tespiti, farklı düzeydeki kognitif süreçler ile hastalığın gidişatındaki sürecin belirlenmesi ve klinik değerlendirme için biyobelirteçlerin araştırılması amaçlanmıştır.

5.MATERYAL VE METOT

5.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma prospektif açık bir çalışmadır.

5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma 25 Haziran 2015 ve 25 Mayıs 2016 tarihlerinde Medipol Üniversitesi Bilişsel Sinirbilim Klinik Elektrofizyoloji, Nörogörüntüleme ve Nöromodülasyon Laboratuvarı ve IKU Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezinde yürürlükte olan 214S111 no'lu Tubitak projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir. Klinik değerlendirmeler Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, nöropsikolojik değerlendirme ve elektrofizyoloji çekimleri Medipol Üniversitesi Bilişsel Sinirbilim Klinik Elektrofizyoloji, Nörogörüntüleme ve Nöromodülasyon Laboratuvarında yapılmıştır.

5.3. Araştırmanın Örneklemi

Bu çalışmaya, Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvurmuş olan gerekli nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson tanısı almış Hawkes ve ark (45) 9 hasta, Parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan 14 hasta ve yaş, cinsiyet, eğitim gibi demografik açıdan uyumlu 10 gönüllü sağlıklı kontrol katılmıştır

Çalışmanın dizayn aşamasında her üç grup 10 kişilik gruplar şeklinde tasarlanmış olup verileri toplama sürecinde PH grubundaki 1 hasta yetersiz epok sayısından dolayı çalışmadan dışlanmış ve PH-HKB /PH-D grubuna başvuran kişi sayısının fazla olması nedeniyle veri kaybı olmaması adına grup genişletilmiştir.

Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalına Parkinson tanısı ve beraberinde unutkanlık şikayeti ile başvurmuş; Parkinson tanısı alıp kognitif bozukluğu bulunmayan ve Parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan 23 olgu ve 10 sağlıklı kontrol sırasıyla yaş (kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson; 49-69 yaş aralığında, $M=62.33$, $SD= 5.87$, parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demans; 58-83 yaş aralığında, $M=68.43$,

SD= 8.61 ve sağlıklı kontrol; 50-69 yaş aralığında, $M=60.40$, $SD= 6.58$) eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. (Tablo 5.1)

Tablo 5 1 Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri

	Kontrol N=10) Ort (SD)	PH (N=9) Ort (SD)	HKB/Demans (N=14) Ort (SD)	<i>p</i>
Yaş	60.40 (6.58)	62.33 (5.87)	68.43 (8.61)	.108 ^a
Eğitim (D/O/Y)	2/4/4	4/3/2	9/2/0	.057 ^b
Cinsiyet (K/E)	4/6	3/6	1/13	.136 ^b

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: düşük, O: orta, Y: yüksek, E: erkek, K: kadın, ^a kruskal wallis-h testi ^b ki-kare testi

5.3.1. Parkinson hastalarının çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Parkinson Hastalığı tanısı United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterleri doğrultusunda bu alanda uzmanlaşmış doktorlar tarafından konulmuştur Daniel ve Lees (49). Aynı şekilde hastaların klinik motor değerlendirmeleri klinik test ve skalalar yardımı ile uzman doktor tarafından uygulanmıştır.

Var olan bellek bozukluğuna sebep olabilecek gerekli laboratuvar bulguları ya da MR görüntülerinde karşılaşılan vasküler lezyon gibi ikincil nedenleri var olan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

Yine bu çerçevede; daha önceden kafa travması öyküsü, inme atağı, ya da toksik maddeye maruz kalmış olgular, nörolojik muayenelerinde Parkinson plus sendromlarını düşündürecek; piramidal, serebellar muayene bulguları, bakış parezisi, otonomik disfonksiyon saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm olguların çalışma amaçlı değerlendirmeleri “on” döneminde yapılmıştır.

5.3.2. Hafif Bilişsel Bozukluk tanısı

Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines Litvan ve ark (6) tarafından belirlenmiş olan kriterler bağlamında konulmuştur. Günlük yaşamsal faaliyetlerinde büyük bir kayıp olmamasına karşın yakınları tarafından rapor edilen unutkanlık

şikayetinin varlığı ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda epizodik bellek testlerinde ve/veya beraberinde frontal işlevler testlerinden elde etmiş olduğu puanın norm değerlerinden 1.5 standart sapma atında olan ve demans kriterlerini karşılamayan hastalar Hafif Bilişsel Bozukluk grubu altında çalışmaya dahil edilmiştir.

5.3.3. Parkinson Demans tanısı

Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's disease Emre ve ark (3) tarafından tanımlanmış olan kriterlere bağlı olarak belirlenmiştir. Parkinson demansı olarak belirlenen hastaların demans düzeyi Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) aracılığı ile hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılan görüşmeler sonucunda belirlenmiştir Hughes ve ark (50).

Nöropsikolojik değerlendirme ve çalışma kapsamında uygulanan diğer tetkiklerin (EEG ve MRI) yapılmasında ileri evre demanslı olgularda ortaya çıkabilecek olası güçlükler göz önünde bulundurularak yapılan risk analizi sonucunda çalışmanın bekası için sadece erken ve orta evre demanslı olgular çalışmaya dahil edilmiştir, ileri evre demansı olan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

5.3.4.Sağlıklı kontrollerin çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Nöropsikolojik değerlendirme sonucunda tüm kognitif işlevleri normal olarak değerlendirilmiş, bilişsel açıdan sağlıklı olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Olgular, inme geçirmiş, epilepsisi ya da bilişsel işlevleri etkileyen nörolojik veya psikiyatrik herhangi bir bozukluğu bulunmayan (şizofreni, bipolar bozukluk vb.), santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen ilaç (benzodiazepinler vb.) kullanmayan kişilerden oluşmaktadır.

5.4. Veri Toplama Araçları

5.4.1.Klinik değerlendirme

Tüm olgulara bu alanda uzmanlaşmış doktorlar tarafından gerekli ayrıntılı nörolojik ve klinik motor muayene gerçekleştirilmiş olup Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRSs) motor skoru ile hastalığın şiddeti Goetz ve ark (190), Hoehn Yahr

Evreleme Skalası (Hoehn and Yahr Scale-HYE) aracılığı ile ise tüm olguların klinik parkinson evrelemesi gerçekleştirilmiştir Goetz ve ark (191).

Hastalıkla ilgili ilaç tedavilerine herhangi bir müdahale edilmeyen olguların almakta oldukları günlük toplam dopa ve eşdeğer dopa agonist dozları Fenelon ve ark (192) önerdiği şekilde uzman doktor tarafından hesaplanmıştır.

5.4.2.Nöropsikolojik değerlendirme

Tüm olgulara uzman bir nöropsikolog tarafından beyin davranış temeline oturan nöropsikolojik testler yardımı ile gerekli kognitif muayene gerçekleştirilmiştir. Olguların farklı bilişsel işlevlerini değerlendirebilmek adına kullanılan nöropsikolojik testlerin başlıcaları aşağıda tanıtılmaktadır. Bellek işlevleri; sözel Bellek, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) ile; görsel bellek, Wechsler Memory Scale (WMS-R)'in görsel alt testi ile; yürütücü işlevler; Stroop Test, Sözel Kategorik Akıcılık Testi, Kelime Çağrışım (K-A-S) Testi ve Saat Çizim testi ile; vizyospasyal işlevler, Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi ile değerlendirilmiştir. Nöropsikolojik Test örnekleri Ek-1'de sunulmuştur.

5.4.2.1.Sözel bellek

5.4.2.1.1. Sözel bellek süreçleri testi

Bu testte, birbiriyle ilişkisiz 15 kelimenin bulunduğu liste, her bir kelimeyi 1 sn aralıklarla söylemek suretiyle tam öğrenme gerçekleşene veya en fazla 10 tekrara kadar yüksek sesle okunur. Her deneme sonunda olgu hedef kelime sayısına ulaşana dek olabildiğince çok kelimeyi hatırd tutup söylemesi istenir (kısa süreli serbest hatırlama) ve tüm denemeler sonrasında toplam öğrenmesi değerlendirilir (SBST toplam öğrenme). 40 dakika sonrasında ise olgunun önceden öğrenmiş olduğu kelimeleri kendiliğinden geri getirmesi (gecikmeli serbest hatırlama) istenir. Sonrasında ise olgunun kendiliğinden geri getiremediği maddeleri her kelimeye karşılık gelen 3 kelimenin var olduğu içinde çeldirici kelimeleri de barındıran çoktan seçmeli bir liste aracılığıyla kelimeleri tanıyıp tanımadığına bakılır (tanıma).

5.4.2.2. Görsel bellek

5.4.2.2.1. WMS-R görsel üretim testi

Görsel Üretim Testi'nde olguya içerisinde 4 adet geometrik şekil barından 3 farklı kart gösterilir. İlk iki kart 1'er üçüncü kart ise 2 şekil içermektedir. Her bir kart olguya 10 sn süresince gösterilir ve olgudan bu şekilleri gösterilen süre boyunca aklında tutması ve sonrasında aklında kaldığı kadarıyla çizmesi istenir. Bu şekilde kısa süreli hatırlama performansı değerlendirilir. 40 dakika sonrasında ise olgudan şekilleri göstermeden aklında kaldığı kadarıyla çizmesi istenir böylece gecikmeli hatırlama performansı değerlendirilmiş olur.

5.4.2.3. Yürütücü işlevler testleri

5.4.2.3.1. Stroop testi

Stroop testi 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir Jensen ve Rohwer (193). Zaman içerisinde testin farklı formları Stroop etkisini ölçebilmek adına oluşturulmuştur. Türkiyede de BILNOT Bataryası içerisinde Stroop Testi TBAG formunun Sirel Karakaş ve ark tarafından yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışması yer almaktadır Karakas (194).

Stroop Testi kırmızı, yeşil ve mavi renkten oluşan 60 adet birbirinden farklı kutucuk ve beraberinde kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinin birbirinden uyumsuz renklerle yazıldığı, rastgele sıralandığı 60 adet kelimededen oluşur. Teste başlamadan önce olguya test boyunca süre tutulacağı bilgisi verilir. İlk olarak renkli kutucukların renklerini olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde söylemesi istenir. İkinci olarak ise uyumsuz renklerle yazılmış olan kelimeleri olabildiğince hızlı ve doğru şekilde okuması istenir. Son olarak ise uyumsuz renklerle yazılmış olan kelimeleri okumayıp sadece görmüş olduğu kelimelerin renklerini söylemesi istenir ve her bir aşama sonrasında hastanın o aşamayı tamamlama süresi kaydedilir. İkinci ve üçüncü aşama arasındaki fark enterferans süresini, hata ve spontan düzeltme sayısı ise inhibisyon yetisini ölçmektedir.

5.4.2.3.2 Sözel kategorik akıcılık testi

Sözel Kategorik Akıcılık Testi kelimelerle liste oluşturabilme, sebat, akıcılık ve zihinsel geri getirme gibi birbirinden farklı yürütücü işlevler becerisini değerlendirmeyi amaçlar.

Sözel Kategorik Akıcılık Testi'nde olgudan 1 dakika boyunca olabildiğince çok ve birbirinde farklı hayvan isimleri sayması istenir. Test boyunca ortaya çıkan perseverasyon, kategori dışı kelimeler ve özel isimler kaydedilir.

5.4.2.3.3. Kelime çağrışım (K-A-S) testi

Kelime Çağrışım (K-A-S) Testi'nde her bir harf için olgudan, 1 dakika boyunca olabildiğince çok ve birbirinden farklı K-A-S harfleri ile başlayan kelimeler söylemesi, söyleyeceği kelimelerin özel isim olmaması ve bir kere söylediği kelimeyi bir daha tekrar etmemeye gayret etmesi gerektiği bilgisi verilir. Süre boyunca olgunun söylediği toplam kelime sayısı, perseverasyon, kategori dışı kelime ve özel isimler kaydedilir.

5.4.2.3.4. Saat çizim testi

Saat çizme testi ilk olarak 1983 yılında Boston Afazi Bataryasının bir alt parçası olarak Goddglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır Gandour ve ark (195) Saat Çizim Testi'nde olgulardan boş bir kağıda bir saat resmi çizmeleri ve rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirmeleri istenir. Ardından saatin akrep ve yelkovanın on biri on geçeyi gösterecek şekilde çizmeleri istenir. Bu test aracılığıyla planlama, oragnizasyon, yeniden yapılandırma ve soyut düşünme becerileri değerlendirilir. Toplamda 4 puan üzerinden aşağıdaki kriterler çerçevesinde değerlendirilir.

1. Kapalı olarak çizilmiş bir daire (saatin dışı)
2. Rakamların doğru yerde ve pozisyonda olması
3. 12 rakamın tümünün eksiksiz bulunması
4. Akrep ve yelkovanın doğru pozisyonda (11.10) olması

5.4.2.4. Vizyospasyal işlevler testleri

5.4.2.4.1. Benton yüz tanıma testi

Benton Yüz Tanıma Testi'nde ilk 6 madde de, olgudan yukarıda gösterilen hedef kişinin fotoğrafının aynısını aşağıda gösterilen altı fotoğraf içerisinde bulması istenir. 7. maddeden sonra kural değişmek suretiyle olgudan yukarıda görmüş olduğu hedef kişinin 3 farklı duruşunu aşağıdaki altı fotoğraf içerisinde bulması istenir. Test boyunca olgunun vermiş olduğu doğru ve yanlış yanıtlar kaydedilir. Kısa ve uzun form olarak uygulanabilir aynı zamanda kişinin almış olduğu kısa form puanının uzun form puanına dönüştürme söz konusudur. Bu test aracılığı ile olgunun "ne yolu" performansını değerlendirilmesi amaçlanır Benton (196).

5.4.2.4.2. Benton çizgi yönü belirleme testi

Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978 de geliştirilmiştir Treccani ve Cubelli (197) Türkiye'deki standardizasyon işlemleri Sirel Karakaş ve ark tarafından gerçekleştirilmiştir Karakas (198).

Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi'nde olgudan, yukarıda görmüş olduğu iki çizginin yönünü aşağıda 1'den 11'e kadar sıralanmış olan çizgilerin yönlerini referans olarak belirlemesi istenir. İlk 5 alıştırma maddesi olgunun teste oryante olma aşamasıdır. Test aşamasına geçen olgular ardı ardına 30 maddeye yanıt verir ve vermiş olduğu doğru ve yanlış yanıtlar kaydedilir. Referans çizgilere bakarak yön tayini istenen hedef çizgiler çiftler halinde gösterildiği için yalnızca doğru cevaplanan denemeler puanlandırılır. Bu test ile olgunun "nerede yolu" performansını değerlendirilmesi amaçlanır.

5.4.2.5. Standardize mini mental durum testi

Standardize Mini Mental Durum Testi (Minimental State Examination-MMSE) 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından genel kognitif tarama testi olarak oluşturulmuştur Lancu ve Olmer (199). Zaman içerisinde yaygın kullanımı sebebi ile Molloy ve Standish tarafından uygulamadan kaynaklanan farklılıkları azaltmak adına 1997 yılında standardize kullanım kılavuzu eşliğinde uygulanmaya başlanmıştır. Türkiye de ise 2002 yılında Güngen ve ark. yapmış olduğu çalışma ile hafif demans tanısının geçerlilik ve güvenilirliği gerçekleştirilmiştir Gungen ve ark (200).

Standardize Mini Mental Durum Testi'nde; zaman ve yer oryantasyonu, bellek, dikkat, dil ve görsel mekansal işlevler gibi beş ana başlıkta kişinin kişinin genel kognitif değerlendirilmesi yapılır ve yaygın olarak genel tarama testi olarak kullanılır.

11 madde ve 30 puan üzerinden değerlendirilen SMMDT'de; zaman ve mekan oryantasyonundan 10, kayıt hafızası ve hatırlama olmak üzere bellekten 6, dikkatten 5, dil ve görsel mekansal işlevlerden ise 9 puan alınarak toplamda 30 puana tamamlanmaktadır. Sonuçlar; 27-30 puan: Normal sınırlarda, 24-26 puan: Hafif kognitif bozukluk, <24 puan: Ciddi kognitif bozukluk olarak değerlendirilmektedir.

5.4.2.6. Klinik demans evreleme ölçeği

Klinik Demans Evreleme Ölçeği (CDR) kognitif bozukluk şiddetinin belirlendiği ve demansın evrelenmesi için kullanılan bir ölçektir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılan görüşme ve beraberinde yapılmış olan kognitif değerlendirme ile birlikte uzman doktor tarafından doldurulur. 6 ana başlıktan oluşmakta olup bunlar; bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler ve kişisel bakım'dır ve her bir başlık kendi içinde 5 puan üzerinde değerlendirilmektedir. Morrison ve ark (201), tarafından önerilen puanlama sistemi hali hazırda kullanılmakta olup sonuç olarak, evre 0; normal yaşlılık evresi, evre 0.5; kuşku demans-HKB, evre 1; hafif şiddette demans, evre 2; orta şiddette demans, evre 3: ağır evre demans olarak sınıflandırılmaktadır.

5.4.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

5.4.3.1. Uyarı ve paradigma

Deneyde klasik Görsel Seyrek Uyarı Paradigması (Visual Oddball Paradigm) olguların beyinde dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlama süreçleri gibi kognitif bileşenlerin değerlendirilebilmesi amacıyla kullanılmıştır. Görsel Seyrek Uyarı Paradigmasında iki farklı parlaklık derecesine sahip seyrek (hedef) ve sık (standart) uyarılar bulunmaktadır. Çalışmamızda sık gelen uyarının luminans derecesi 10cd/m² iken seyrek uyarının luminans derecesi 40 cd/m² olacak şekilde ayarlanmıştır. Toplamda 120 uyarı içerisinde 40 adet seyrek uyarı 80 adet sık uyarı mevcuttur ve her bir hedef uyarı 3-7 saniye aralıklarla ve rastgele olarak

gösterilmiştir. Olgulardan paradigma boyunca gelen hedef uyarılara dikkat etmesi ve zihninden sayarak deneme sonunda araştırmacıya söylemesi istenmiştir. Deneme öncesinde kişilerin görüntüleri ayırt edebilmesi adına bir örnek oturum gerçekleştirilmiştir. Farklı kognitif düzeylere sahip olan Parkinson Hastalarının sağlıklı kontrollere göre hedef uyarını saymada daha düşük doğruluk oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir.

5.4.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlama ve teknik özellikleri

EEG kaydı BrainAmp 32- Channel DC System ile amplifiye edilmiştir. EEG kaydının örneklem hızı 500 Hz olup, 0.01-250 Hz bant limitleri ile kayıt gerçekleştirilmiştir. Kep olarak 32 Ag-AgCl elektrot yerleşimi olan elastik kep kullanılmış olup F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, T3, T4, TP7, TP8, P3, Pz, P4, O1, Oz ve O2 elektrotlarından uluslararası 10-20 sistemine göre yapılmıştır. Buna ek olarak, bağlantılı iki elektrot (A1+A2) da kulak memesine referans olarak yerleştirilmiştir. EOG kaydı için ise sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmına elektrotlar yerleştirilmiştir. Referans elektrotları ve EOG kayıtlamaları için, Ag-AgCl elektrot kullanılmış olup tüm elektrot empedans değerleri 15 kOhm altında çekimler gerçekleştirilmiştir.

5.4.3.3. Olaya ilişkin osilasyon analizleri

Ham kayıtlar alındıktan sonra, EEG'de açığa çıkan gürültüler manual olarak ve çevrim dışı temilenmiştir. Göz hareketlerinden kaynaklanan gürültüler EOG elektrotları referans alınarak EEG kaydından çıkarılmıştır. Ayrıca genel kas hareketlerinden kaynaklanan hızlı frekanstaki EEG kayıtları ve 50 Hz şehir şebeke gürültüsü kayıttan temizlenmiştir. Var olan gürültülü kayıtların elimine edilmesinin ardından sırasıyla aşağıda belirtilen analizler gerçekleştirilmiştir.

5.4.3.4. Olaya ilişkin güç spektrumu analizleri

Alınmış olan EEG sinyallerinin frekans özelliklerinin sayısal değerlendirmesi Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFT) aracılığıyla hesaplanmıştır. Kaydedilen EEG sinyalleri beyin elektriksel aktivitesine bağlı olarak zaman içerisinde farklılık gösterebilmektedir. Farklı frekans aralıklarındaki osilasyonların

zaman serilerini ayrıştırmak için kullanılabilen FFT yöntemi aynı zamanda elde edilen EEG verisinin zaman içerisindeki güç spektrumunu (power spectrum) hesaplama imkanı verir.

Olaya ilişkin güç spektrumu analizi için uyarının geldiği noktadan 1 saniye öncesi ve 1 saniye sonrası olmak üzere EEG kayıtları epoklara ayrılmıştır. Gürültüden temizlenen veriler sonrasında olaya ilişkin cevabın güç spektrumunu bulabilmek için uyarın noktasını “0” noktası olarak alıp 0 ms-1000 ms olacak şekilde epoklara ayrılmıştır. Bu epokların ortalamaları alınarak Olaya İlişkin Potansiyeller elde edilmiştir. Ortaya çıkan cevabın güç spektrumu için ortalaması alınmış tüm epoklara Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT) uygulanmıştır. Her bir kişi ve her bir paradigma için izlenecek bu yöntemle farklı frekans bandlarında delta (0,5-3,5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa(8-13 Hz), beta (15-28 Hz) ve gamma (28 -48 Hz) frekans aralıkları aralığında açığa çıkan en yüksek cevaplar tespit edilerek gerekli istatistiksel analiz için kaydedilmiştir. Her bir gruba ait büyük ortalama (Grand average) ise tüm gruptaki kişilerin güç spektrumlarının ortalamaları alınarak her bir grup için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Büyük ortalamalardan elde edilen verilere bakılarak delta, teta, alfa, beta ve gamma frekanslarına ait filtre limitleri tespit edilebilmektedir. Çalışma kapsamında alfa ve beta frekans bandlarının sınırları güç spektrumu analizinin vermiş olduğu minimum ve maksimum kesme değerlerine göre belirlenmiştir. Bu doğrultuda Güç Spektrum Analizi sonucunda her üç grubun tepeden tepeye maksimum amplitüd ölçümleri; beta frekans bandı (16-24 Hz) için 0-300 ms zaman aralığında filtrelenmeye karar verilmiştir. Alfa frekans bandı (8-13 Hz) aralığında ise gruplar arasında genel ortalamalarda gözlemlenen uzama farkı sebebi ile her üç grup 0-300 ms ve 300-600 ms arasında, iki farklı zaman penceresinde tepeden tepeye amplitüd ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu limitler aşağıda açıklanacak olaya ilişkin osilasyonların hesaplanması için kullanılmıştır. Bu hesaplamalar Brain-Vision Analyzer programı ile gerçekleştirilmiştir.

5.4.3.5. Olaya ilişkin osilasyon analizleri

Olaya İlişkin Potansiyeller alfa (8-13 Hz) ve beta (16-24 Hz) frekanslarına ait bant limitlerinde dijital olarak filtrelenmiştir. Olaya ilişkin alfa ve olaya ilişkin beta,

yanıtları elde edilmiştir. Bu yanıtların tepeden tepeye genlik ölçümleri her bir kişi ve her bir paradigma için gerçekleştirilmiş olup istatistik için gerekli olan veriler kaydedilmiştir. Bu hesaplamalar Brain-Vision Analyzer programı ile gerçekleştirilmiştir.

5.4.3.6. Olaya ilişkin faz kilitlemesi analizleri

Olaya ilişkin faz kilitlemesi analizi Matlab ortamında EEGLAB programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Faz kilitlemesi hesabında wavelet transform adı verilen matematiksel transform kullanılmaktadır. Uyarının geldiği “0” noktasından sonra açığa çıkan faz kilitlemesi kognitif süreçlerin değerlendirmesinde önem arz eden bir yöntemdir. Faz kilitlemesi 0-1 arası bir değer alır ve her bir uyarın sonrası açığa çıkan yanıtların birbirleri ile arasındaki faz açısı ne kadar uyumlu ise o kadar yüksek değerler görülür ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır. Genel olarak kognitif uyarınlar sırasında, delta, teta, alfa, beta ve gamma frekanslarında faz kilitlemesi kognitif olmayan uyarınlara göre yüksektir. Ayrıca kognitif bozukluğu görülen Alzheimer ve Hafif Kognitif Bozukluk gibi hastalarda kognitif uyarınlar sırasında açığa çıkan teta ve beta faz kilitlemesinin sağlıklılarından daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da alfa ve beta frekans bant aralıklarındaki faz kilitlemesi araştırılmıştır. Alfa frekans aralığında yapılan itc analizinde cycle değeri 3 olarak belirlenirken daha yüksek frekans değerine sahip beta osilasyonu için cycle değeri 6 olarak alınmıştır. Ayrıca her iki frekans için baseline değeri -500 ile -300 olarak belirlenmiştir.

$j = 1$ to N için,

$$ITC(t, f) = \left\| \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^{j\Phi_i(t, f)} \right\|$$

5.5. Araştırma Planı ve Takvimi

Proje kapsamında 25 Haziran 2015 tarihinde ilk olguların elektrofizyolojik, nöropsikolojik ve MRG çekimleri gerçekleştirilmiştir. Halen araştırmaya olgu alımı devam etmektedir. Bu tez kapsamında 25 Mayıs 2016 tarihine kadar gerekli elektrofizyolojik ve nöropsikolojik değerlendirmesi gerçekleştirilmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Alfa ve Beta osilatuar yanıtlarının genlik değerlendirmeleri ve olaya ilişkin faz kitlenmesi analizleri 3 Haziran 2016 tarihine kadar tamamlanmış olup ardından istatistiksel analizler 12 Haziran 2016 tarihine kadar sonuçlandırılmıştır

5.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik verilerin ve nöropsikolojik testlerin istatistiksel analiz sonuçları IBM SPSS Statistics. 22.0 programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

5.6.1. Nöropsikolojik test skorlarının değerlendirilmesi

Gerekli nöropsikolojik değerlendirilmesi gerçekleştirilmiş her üç grubun; sağlıklı kontroller, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olgularının nöropsikoloji test skorları verilerin normal dağılım göstermemesi sebebi ile nonparametrik test olan Kruskal Wallis-H Testi aracılığı ile tek-yönlü varyans analizi gerçekleştirilmiştir. Sadece kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olgularının klinik değerlendirmesi için kullanılan nitel verilerin değerlendirilmesi için Mann Whitney U Testi, nicel verilerin değerlendirilmesi için ise Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

5.6.2. Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtlarının değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik çekimler sonucu elde edilen beta (16-24 Hz) frekans bandında tepeden tepeye maksimum yanıt genlikleri Tekrarlayan ANOVA Ölçümü Testi ile gerçekleştirilmiştir. Bu analizde olgu grupları olarak; sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olguları, gruplar arası faktör (between subject factor) olarak alınmış olup grup içi faktör olarak (within subject factor) ise 2 uyaran (hedef-standart) x 2 hemisfer (sağ-sol) x 6 lokasyon (frontal (F3, F4), santral (C3, C4), temporal 1(T₇, T₈), temporal 2(Tp₇- Tp₈) parietal (P3-P4), occipital (O1-O2)) elektrot yerleşimi

kullanılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizi karşılaştırılmaları Bonferroni testiyle yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Alfa (8-13 Hz) frekans bandında maksimum tepe yanıtları iki farklı zaman aralığında (0-300 ms, 300-600 ms) ölçülmüştür. Her bir analiz iki farklı zaman aralığı içinde uygulanmıştır. Tepeden tepeye maksimum yanıt genlikleri Tekrarlayan ANOVA Ölçümü Testi ile gerçekleştirilmiştir. Bu analizde olgu grupları olarak; sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olguları, gruplar arası faktör (between subject factor) olarak alınmış olup grup içi faktör olarak (within subject factor) ise 2 zaman (0-300 ms-300-600 ms) x 2 uyaran (hedef-standart) x 2 hemisfer (sağ-sol) x 6 lokasyon (frontal (F3, F4), santral (C3, C4), temporal 1(T₇, T₈), temporal 2(Tp7-Tp8) parietal (P3-P4), occipital (O1-O2)) elektrot yerleşimi kullanılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizi karşılaştırılmaları Bonferroni testiyle yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

5.6.3. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kilitlenmesi yanıtlarının değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik çekimler sonucu elde edilen beta (16-24 Hz) frekans bandında faz kitlenmesi ölçümleri Tekrarlayan ANOVA Ölçümü Testi ile gerçekleştirilmiş olup analizde olgu grupları olarak; sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olguları, gruplar arası faktör (between subject factor) olarak alınmış olup grup içi faktör olarak (within subject factor) ise 2 uyaran (hedef-standart) x 2 hemisfer (sağ-sol) x 6 lokasyon (frontal (F3, F4), santral (C3, C4), temporal 1(T₇, T₈), temporal 2(Tp7- Tp8) parietal (P3-P4), occipital (O1-O2)) elektrot yerleşimi kullanılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizi karşılaştırılmaları Bonferroni testiyle yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Alfa (8-13 Hz) frekans bandı faz kitlenmesi ölçümü Tekrarlayan ANOVA Ölçüm Testi ile iki farklı zaman aralığı (0-300 ms, 300-600 ms) için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu analizde olgu grupları olarak; sağlıklı kontrol, kognitif

bozukluğu olmayan Parkinson olguları ve hafif kognitif bozukluğu ve/veya demans olan Parkinson olguları, gruplar arası faktör (between subject factor) olarak alınmış olup grup içi faktör olarak (within subject factor) ise 2 zaman (0-300 ms-300-600 ms) x 2 uyaran (hedef-standart) x 2 hemisfer (sağ-sol) x 6 lokasyon (frontal (F3, F4), santral (C3, C4), temporal 1(T₇, T₈), temporal 2(Tp7- Tp8) parietal (P3-P4), occipital (O1-O2)) elektrot yerleşimi kullanılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizi karşılaştırılmaları Bonferroni testiyle yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

5.6.4.Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyonu

Her üç grubun nöropsikolojik test sonuçları ile yine aynı grupların elektrofizyolojik ölçümlerinden elde edilen alfa (8-13 Hz) ve beta (16-24 Hz) tepeden tepeye maksimum genlik ölçüm değerleri arasındaki ilişkilik durumu Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

5.6.5. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyonu

Her üç grubun nöropsikolojik test sonuçları ile yine aynı grupların elektrofizyolojik ölçümlerinden elde edilen alfa (8-13 Hz) ve beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi ölçüm değerleri arasındaki ilişkilik durumu Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

5.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli sınırlılığı gruplardaki olgu sayısının yetersizliğidir. Ayrıca araştırmada kullanılmış olan görsel paradigma sebebi ile araştırmaya katılan olguların bazılarının öznel olarak belirtmiş oldukları göz bozukluğuna rağmen tıbbi açıdan alınmış herhangi bir teşhisin olmaması çalışma için geçerli bir diğer sınırlılıktır.

6. BULGULAR

Çalışmaya katılan, kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson tanısı almış 9 olgu, Parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan 14 olgu ve 10 gönüllü sağlıklı toplamda 33 kişinin istatistiksel verilere göre gruplar arası betimleyici özellikleri sırasıyla;Kruskal Wallis-H sıralamalı tek yönlü varyans analizi ile yaş faktörü her üç grup için anlamlı farklılık göstermemektedir, $\chi^2 (2, N=33) = 4.44, p = .108$. Her üç grup için cinsiyet faktörünün farklılık gösterip göstermediği Ki-Kare Testi ile analiz edilmiştir. Pearson Ki-Kare Testi sonucuna göre her üç grup için cinsiyet faktörü anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($\chi^2 = 3.98, df = 2, N = 33, p = .136$). Eğitim durumunun her üç grup içerisindeki dağılımı yine Ki-Kare Testi ile analiz edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($\chi^2 = 9.18, df = 4, N = 33, p = 0.57$).

Klinik değerlendirme için uygulanmış olan hastalığı tanımlamaya yardımcı olan testlerin ve skalaların değerlendirmesi Parkinson tanısı almış kognitif bozukluğu olmayan ve Parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan her iki grup için Mann Whitney U Testi ile analiz edilmiştir. UPDRS testi motor skoru hastalığın şiddetini değerlendirmek için analiz edilmiş olup her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Sıra ortalaması 8.78 ve 13.38'dir ve sırasıyla , $U= 34.00, p = .100, r = -.34$. Cohen'e (1988) göre orta düzeyde etkiye sahiptir. Tüm olguların Parkinson evrelemelerini gerçekleştirmek için uygulanmış olan Hoehn Yahr Evreleme Skalası sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Sıra ortalaması 11.17 ve 11.73'dür ve sırasıyla , $U= 55.00, p = .833, r = -.43$. orta düzeyde etkiye sahiptir. Her iki grubun klinik değerlendirme için kaydedilmiş olan hastalık süreleri ise anlamlı farklılık göstermemiş olup sıra ortalamaları 10.89, 12.73'dir ve sırasıyla $U= 53.00, p = .521, r = -.13$ düşük etki düzeyine sahiptir.

Tablo 6. 1 Çalışmaya katılan olguların nöropsikolojik özellikleri

	Kontrol (N=10) Ort (SD)	PH (N=9) Ort (SD)	HKB/Demans (N=14) Ort (SD)	<i>p</i>
SBST (toplam puan)	119.70 (13.59)	103.33 (15.03)	63.86 (19.62)	.000 ^a
SBST (serbest hat.)	13.20 (1.13)	11.56 (1.42)	5.79 (3.42)	.000 ^a
SBST (tanıma)	1.60 (1.26)	3.22 (1.20)	5.36 (3.15)	.002 ^a
WMS Görsel (anlık)	10.30 (3.12)	10.00 (2.82)	3.86 (2.59)	.000 ^a
WMS Görsel (gec.hat)	12.10 (2.18)	10.67 (2.59)	6.07 (2.16)	.000 ^a
Stroop (süre fark)	42.60 (11.76)	62.44 (20.94)	67.44 (47.14)	.158 ^a
Stroop (hata)	.30 (.67)	1.00 (1.41)	10.22 (8.92)	.004 ^a
Kelime Çağrışım (KAS)	40.20 (12.65)	28.56 (15.39)	15.08 (6.74)	.000 ^a
Kategorik Akıcılık	22.30 (7.13)	17.89 (4.01)	12.79 (4.31)	.002 ^a
Saat Çizme	3.80 (.42)	3.67 (.70)	2.00 (1.46)	.003 ^a
Çizgi Yönü Belirleme	22.00 (5.71)	20.00 (3.74)	12.17 (6.05)	.002 ^a
Yüz Tanıma	21.60 (2.36)	20.44 (1.87)	17.64 (2.64)	.003 ^a
SMMDT	28.00 (1.56)	26.78 (1.85)	20.29 (6.21)	.000 ^a

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, SBST: sözel bellek süreçleri testi, WMS Görsel: weshler memory scale görsel alt testi, SMMDT: standardize mini mental durum testi, ^a kruskal wallis-h testi

6.1. Nöropsikolojik Test Sonuçlarının İstatiksel Sonuçları

Her üç grubun nöropsikolojik testlerden almış olduğu test skorları Kruskal Wallis-H testi aracılığıyla analiz edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirme bataryası içinde yer alan testlerden en önemlileri Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

6.1.1. Sözel Bellek Testi İstatiksel Sonuçları

Sözel Bellek Süreçleri Testinin alt bileşenleri olan toplam öğrenme puanı, kendiliğinden geri çağırma ve tanıma değişkenlerinin her üç grup arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığına baktığımızda; Kruskal Wallis-H Testi ile yapmış olduğumuz analiz göstermiştir ki toplam öğrenme puanı her üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermektedir, $\chi^2 (2, N=33) = 23.48, p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak toplam öğrenme puanının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sıra ortalaması (12.80 $n = 10$) olan sağlıklı kontroller anlamlı derecede farklılık göstermiştir kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastalarına göre (6,89 $n = 9$), $z = -2.29, p = .000, r = -.52$ Cohen'e göre yüksek etki büyüklüğüne sahiptir. Bununla birlikte sıra ortalaması (18.4 $n = 9$) olan kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastaları anlamlı derecede farklılık göstermiştir parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgulara göre (7,86 $n = 14$), $z = -3.65, p = .000, r = -.76$ yüksek etki büyüklüğüne sahiptir. Son olarak ise sıra ortalaması (19.40 $n = 10$) olan sağlıklı kontroller anlamlı derecede farklılık göstermiştir parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgulara (7,57 $n = 14$), $z = -4.04, p = .000, r = -.82$ yüksek etki büyüklüğüne sahiptir.

Sözel Bellek Süreçleri Testinin bir diğer alt bileşeni olan kendiliğinden geri çağırma değişkeni için her üç grup arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığına baktığımızda; Kruskal Wallis- H Testi ile yapmış olduğumuz analiz göstermiştir ki toplam öğrenme puanı her üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermektedir, $\chi^2 (2, N=33) = 23.42, p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak kendiliğinden geri çağırma performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul

edilerek değerlendirilmiştir. Sıra ortalaması (12.85 $n = 10$) olan sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede farklılık göstermemiştir kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastaları (6,83 $n = 9$), $z = -2.37$, $p = .018$, $r = -.54$ Cohen'e göre yüksek etki büyüklüğüne sahiptir. Bununla birlikte sıra ortalaması (18.39 $n = 9$) olan kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastaları anlamlı derecede farklılık göstermiştir n parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgulara göre (7.89 $n = 14$), $z = -3.63$, $p = .000$, $r = -.75$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Son olarak ise sıra ortalaması (19.35 $n = 10$) olan sağlıklı kontroller anlamlı derecede farklılık göstermiştir parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular (7,61 $n = 14$), $z = -4.02$, $p = .000$, $r = -.82$ Cohen'e göre yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Sözel Bellek Süreçleri Testinin diğer alt bileşeni olan tanıma değişkeni için her üç grup arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirdiğimizde; Kruskal Wallis- H Testi ile yapmış olduğumuz analiz göstermiştir ki toplam öğrenme puanı her üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermektedir, $\chi^2 (2, N=33) = 12.90$, $p = .002$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak tanıma performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sıra ortalaması (13.22 $n = 9$) olan kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastaları anlamlı derecede farklılık göstermiştir sağlıklı kontrollere göre (7,10 $n = 10$), $z = -2.41$, $p = .016$, $r = -.55$ Cohen'e göre yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Bununla birlikte sıra ortalaması (18.89 $n = 9$) olan parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular anlamlı bir farklılık göstermemiştir kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson hastalarına göre (9.06 $n = 14$), $z = -1.69$, $p = .090$, $r = -.35$ orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Son olarak ise sıra ortalaması (16.43 $n = 14$) olan parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular anlamlı derecede farklılık göstermiştir sağlıklı kontrollere göre (7,00 $n = 10$), $z = -3.24$, $p = .001$, $r = -.66$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Tablo 6. 2 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testinin alt bileşenlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

	<i>N</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<u>Toplam Öğrenme Puanı</u>					
Sağlıklı - PH	19	6.89	-2.29	.000	-.52
PH - PH+HKB/D	23	7.86	-3.65	.000	-.76
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	7.57	-4.04	.000	-.82
<u>Kendiliğinden Geri Çağırma</u>					
Sağlıklı - PH	19	6.83	-2.37	.018	-.54
PH - PH+HKB/D	23	7.89	-3.63	.000	-.75
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	7.61	-4.02	.000	-.82
<u>Tanıma</u>					
Sağlıklı - PH	19	7.10	-2.41	.016	-.55
PH - PH+HKB/D	23	9.06	-1.69	.090	-.35
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	7.00	-3.24	.001	-.66

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: demans SBST: sözel bellek süreçleri testi, $p < .017$

6.1.2 Görsel Bellek Testi İstatistiksel Sonuçları

WMS Görsel Bellek alt bileşeni olan anlık bellek ve uzun süreli geri çağırma değişkenleri her üç grup arasındaki anlamlılık düzeyi Kruskal Wallis-H testi ile değerlendirilmiş olup anlık bellek için her üç grup arasında anlamlı farklılık kaydedilmiştir, $\chi^2(2, N=33) = 19.50, p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak anlık hatırlama performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontroller ve kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sıra ortalaması 10.65 ve 9.28'dir ve sırasıyla, $U = 38.50, p = .587, z = -.54, r = -.12$. düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında ise anlamlı farklılık kaydedilmiştir. Sıra ortalaması 18.28 ve 7.96'dır ve

sırasıyla , $U= 6.50$, $p = .000$, $z = -3.58$ $r = -.74$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olguların anlık bellek performansları her iki grup arasında anlamlı derecede farklılaşmıştır. Sıra ortalaması 18.85 ve 7.96'dır ve sırasıyla, $U= 6.50$, $p = .000$, $z = -3.74$ $r = -.76$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

WMS Görsel Bellek alt bileşeni olan uzun süreli geri çağırma performansı her üç grup arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir, $\chi^2 (2, N=33) = 19.62$, $p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak anlık hatırlama performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Görsel uzun süreli geri çağırma performansında sağlıklı kontroller ve kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir . Sıra ortalaması 11.55 ve 8.28'dir ve sırasıyla , $U= 29.50$, $p = .195$, $z = -1.29$ $r = -.29$. düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında ise anlamlı farklılık kaydedilmiştir. Sıra ortalaması 18.00 ve 8.14'dür ve sırasıyla , $U= 9.00$, $p = .001$, $z = -3.43$ $r = -.71$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olguların uzun süreli geri çağırma performansları her iki grup arasında anlamlı derecede farklılaşmıştır. Sıra ortalaması 18.95 ve 7.89'dur ve sırasıyla, $U= 5.50$, $p = .000$, $z = -3.80$ $r = -.77$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Tablo 6. 3 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının Weshler Görsel Bellek Testi alt bileşenlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

	<i>N</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<u>Anlık Bellek</u>					
Sağlıklı - PH	19	38.50	-.54	.587	-.12
PH - PH+HKB/D	23	6.50	-3.58	.000	-.74
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	6.50	-3.74	.000	-.76
<u>Kendiliğinden Geri Çağırma</u>					
Sağlıklı - PH	19	29.50	-1.29	.195	-.29
PH - PH+HKB/D	23	9.00	-3.43	.001	-.71
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	5.50	-3.80	.000	-.77

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: demans . $p < .017$

6.1.3. Yürütücü İşlevler Testleri İstatiksel Sonuçları

Yürütücü İşlevlerin değerlendirilmesi için kullanılan Stroop Testin alt bileşenleri olan; Stroop süre farkı, Stroop Hata ve Stroop Düzeltme performansının üç grup arasında nasıl değiştiği Kruskal Wallis-H testi ile değerlendirilmiştir. Stroop süre farkı her üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. $\chi^2 (2, N=28) = 3.68, p = .158$. Stroop hata düzeyi ise her üç grup arasında anlamlı derecede farklılık kaydedilmiştir. $\chi^2 (2, N=28) = 11.16, p = .004$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak stroop hata performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson hastaları arasında stroop hata performansı düzeyinde anlamlı bir farklılık yoktur. Sıra ortalaması 8.75 ve 11.39'dur ve sırasıyla, $U= 32.50, p = .215, z = -1.24, r = -.28$. düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında ise anlamlı farklılık kaydedilmiştir. Sıra ortalaması 6.44 ve 12.56'dır ve sırasıyla, $U= 13.00, p = .012, z = -2.50, r = -.52$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontrol ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında da stroop hata düzeyinde anlamlı farklılık görülmüştür. Sıra ortalaması 6.70 ve 13.67'dir ve sırasıyla, $U=$

12.00, $p = .004$, $z = -2.91$ $r = -.59$. orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Stroop düzeltme değişkeninde ise her üç grup arasında anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir, $\chi^2 (2, N=27) = 4.67$, $p = .097$.

Kelime Çağrışım Testi'nde (K-A-S) her üç grubun sergilemiş olduğu performans arasında anlamlı farklılık görülmüştür, $\chi^2 (2, N=31) = 17.17$, $p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Kelime Çağrışım Testinin (K-A-S) performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontroller ve kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson hastaları arasında anlamlı bir farklılık kaydedilmezken $U = 21.00$, $p = .050$, $z = -1.96$ $r = -.44$ kognitif bozukluğu olmayan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık kaydedilmiştir. Sıra ortalaması 15.33 ve 7.75'dir ve sırasıyla, $U = 15.00$, $p = .005$, $z = -2.78$ $r = -.60$. orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Ayrıca sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Sıra ortalaması 17.10 ve 6.83'dir ve sırasıyla, $U = 4.00$, $p = .000$, $z = -3.69$ $r = -.78$. yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Hayvan Sayma Testinde göstermiş oldukları performans her üç grup arasında anlamlı derecede farklılaşmaktadır. $\chi^2 (2, N=33) = 12.71$, $p = .002$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Hayvan Sayma performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontroller ile kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastalarının karşılaştırılması yapılan Mann Withney-U testi analizi sonucunda aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sıra ortalaması 11.90 ve 7.89'dur ve sırasıyla, $U = 26.00$, $p = .120$, $z = -1.55$, $r = -.35$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Aynı şekilde kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Sıra ortalaması 15.89 ve 9.50'dir ve sırasıyla, $U = 28.00$, $p = .027$, $z = -2.21$, $r = -.46$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Üç grup arasındaki farklılık sağlıklı kontrol ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasındaki

farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sıra ortalaması 18.10 ve 8.50'dir ve sırasıyla, $U=14.00$, $p = .001$, $z = -3.29$, $r = -.67$ orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Saat Çizme Testi için her üç grup arasında anlamlı farklılık vardır, $\chi^2 (2, N=33) = 11.95$, $p = .003$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Saat Çizme Testi performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontroller ile kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastalarının karşılaştırılması yapılan Mann Withney-U testi analizi sonucunda aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sıra ortalaması 10.20 ve 9.78'dir ve sırasıyla, $U= 43.00$, $p = .818$, $z = -.23$, $r = -.05$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Bunu yanı sıra kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında yapılan karşılaştırma sonucunda anlamlı bir farklılık kaydedilmiştir. Sıra ortalaması 16.33 ve 9,21'dir ve sırasıyla, $U= 4.00$, $p = .009$, $z = -2.62$, $r = -.54$ orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ise yine anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Sıra ortalaması 17.10 ve 9,21'dir ve sırasıyla, $U= 24.00$, $p = .004$, $z = -2.89$, $r = -.58$ orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Tablo 6. 4 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının sırasıyla; Stroop Test, Kelime Çağırışım Testi, Hayvan Sayma ve Saat Çizme Testlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

	<i>N</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<u>Stroop Süre Farkı</u>					
Sağlıklı - PH	19	32.50	-1.24	.215	-.28
PH - PH+HKB/D	23	13.00	-2.50	.012	-.52
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	12.00	-2.91	.004	-.59
<u>Kelime Çağırışım Testi (K-A-S)</u>					
Sağlıklı - PH	19	21.00	-1.96	.050	-.44
PH - PH+HKB/D	23	15.00	-2.78	.005	-.60
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	4.00	-3.69	.000	-.78
<u>Hayvan Sayma Testi</u>					
Sağlıklı - PH	19	26.00	-1.55	.120	-.35
PH - PH+HKB/D	23	28.00	-2.21	.027	-.46
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	14.00	-3.29	.001	-.67
<u>Saat Çizme</u>					
Sağlıklı - PH	19	43.00	-.23	.818	-.05
PH - PH+HKB/D	23	4.00	-2.62	.009	-.54
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	24.00	-2.89	.004	-.58

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: demans. $p < .017$

6.1.4 Vizuospasyal İşlevler Testleri İstatistiksel Sonuçları

Vizuospasyal İşlevleri değerlendirmek için kullanılan Çizgi Yönü Belirleme Testi ve Yüz Tanıma Testi sonuçları her üç grup arasındaki anlamlı farklılığı belirleyebilmek için Kruskal Wallis-H Testi ile analiz edilmiştir. Çizgi yönü belirleme testi için her üç grup arasında anlamlı farklılık kaydedilmiştir, $\chi^2 (2, N=31) = 12.26, p = .002$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Çizgi Yönü Belirleme Testi performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları arasında Çizgi Yönü Belirleme Testi açısından anlamlı farklılık yoktur. Sıra ortalaması 11.25 ve 8,61'dir ve sırasıyla, $U=32.50, p = .306, z = -1.02, r = -.23$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Bununla birlikte kognitif bozukluğu olan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Sıra ortalaması 15.44 ve 7.67'dir ve sırasıyla, $U=14.00, p = .004, z = -2.86, r = -.62$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ise yine anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Sıra ortalaması 15.95 ve 7,79'dür ve sırasıyla, $U= 15.50, p = .000, z = -2.94, r = -.62$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Yüz Tanıma Test performansına göre her üç grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur. $\chi^2 (2, N=33) = 11.43, p = .003$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Yüz Tanıma Testi performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları arasında Yüz Tanıma Testi açısından anlamlı farklılık yoktur. Sıra ortalaması 11.00 ve 8,89'dur ve sırasıyla, $U=35.00, p = .406, z = -.83, r = -.19$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Aynı şekilde kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Sıra ortalaması 16.06 ve 9.39'dir ve sırasıyla, $U= 26.50, p = .020, z = -2.32, r = -.48$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Üç grup arasındaki farklılık sağlıklı kontrol ve parkinson

tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sıra ortalaması 17.80 ve 8.71'dir ve sırasıyla, $U=17.00$, $p = .002$, $z = -3.13$, $r = -.63$ orta düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Tablo 6. 5 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının sırasıyla; Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testlerinden almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

	<i>N</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<u>Çizgi Yönü Belirleme Testi</u>					
Sağlıklı - PH	19	32.50	-1.02	.306	-.23
PH - PH+HKB/D	23	14.00	-2.86	.004	-.62
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	15.50	-2.94	.000	-.62
<u>Yüz Tanıma Testi</u>					
Sağlıklı - PH	19	35.00	-.83	.406	-.19
PH - PH+HKB/D	23	26.50	-2.32	.020	-.48
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	17.00	-3.13	.002	-.63

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: demans. $p < .017$

6.1.5. Standardize Mini Mental Durum Testi İstatistiksel Sonuçları

SMMDT her üç grup arasında anlamlı şekilde farklılaşmıştır, $\chi^2 (2, N=33) = 19.28$, $p = .000$. Post-hoc Mann Whitney-U testi üç grubu karşılaştırılarak Yüz Tanıma Testi performansının hangi gruplar arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmiş p değeri .017 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastaları arasında SMMDT açısından anlamlı farklılık yoktur. Sıra ortalaması 11.65 ve 8,17'dir ve sırasıyla, $U=28.50$, $p = .171$, $z = -1.36$, $r = -.31$ düşük düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Bununla birlikte kognitif bozukluğu olan parkinson olguları ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Sıra ortalaması 17.72 ve 8.32'dir ve sırasıyla, $U=11.50$, $p = .001$, $z = -3.25$, $r = -.67$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir. Sağlıklı kontroller ve parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ise yine anlamlı

farklılık gözlemlenmiştir. Sıra ortalaması 19.05 ve 7,82'dir ve sırasıyla, $U= 4.50$, $p = .000$, $z = -3.85$, $r = -.78$ yüksek düzeyde etki büyüklüğüne sahiptir.

Tablo 6. 6 Sağlıklı, Kognitif Bozukluğu Olmayan PH ve Kognitif Bozukluğu Olan HKB+D PH gruplarının SMMDT almış oldukları puanların arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için yapılan Mann Witney-U Testi sonuçları

	<i>N</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<u>SMMDT</u>					
Sağlıklı - PH	19	28.50	-1.36	.171	-.31
PH - PH+HKB/D	23	11.50	-3.25	.001	-.67
Sağlıklı - PH+HKB/D	24	4.50	-3.85	.000	-.78

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, HKB: hafif kognitif bozukluk, D: demans. $p < .017$

6.2 Filtrelenmiş Olaya İlişkin Alfa ve Beta Yanıtları İstatistiksel Sonuçları

6.2.1 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) yanıtları

Sağlıklı kontroller, kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson olguları ve Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgulardan vizüel uyarana karşı alınmış olan alfa yanıtları tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir.

Alfa frekans bandı (8-13 Hz) aralığında genel ortalamalarda gözlemlenen uzama farkı sebebi ile her üç grup için 0-300 ms ve 300-600 ms arasında, iki farklı zaman penceresinde tepeden tepeye amplitüd ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Aşağıda sırasıyla 0-300 ms ve 300-600 ms aralığında filtrelenmiş olan alfa yanıtlarının istatistiksel sonuçları gösterilmiştir.

6.2.1.1 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) 0-300 ms aralığındaki yanıtları

0-300 ms aralığında filtrelenmiş olan alfa yanıtlarının istatistik sonuçlarına göre her iki uyarın arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir, ($F_{(1, 30)}=4.715$, $p>0.038$). Post hoc analizler hedef uyarın sırasında açığa çıkan alfa yanıtlarının hedef olmayan uyarana göre daha yüksek genlikli olduğunu göstermiştir.

Lokasyon faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür, ($F_{(5, 150)}=19.463$, $p>0.001$). Post hoc analizlerine göre 0-300 ms de açığa çıkan en yüksek alfa yanıtlarının oksipital ve parietal bölgelerde olduğu görülmüştür.

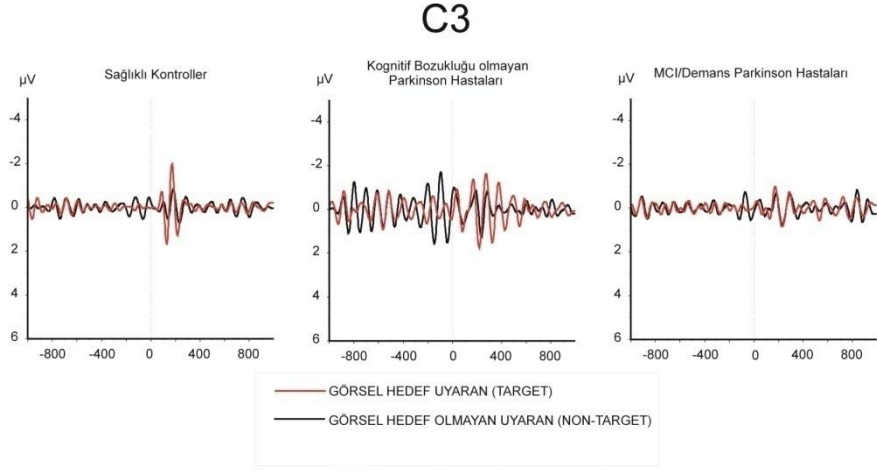
Şekil 6.2 hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran sırasında 0-300 ms de açığa çıkan alfa yanıtı genliklerini altı farklı lokasyondaki değişikliklerini göstermektedir. Bu resimde hem uyaranlar arasındaki fark hem de lokasyonlar arasındaki fark detaylı bir şekilde görülmektedir. Yukarıdaki paragraflarda da istatistiksel sonuçları gösterildiği üzere hedef uyaran hedef olmayan uyarandan daha yüksek genlikli alfa yanıtları ortaya çıkarmıştır. Bu fark özellikle en çok santral bölgede belirgin olarak görülmektedir. Bunun dışında oksipital, parietal ve santral bölgelerde açığa çıkan alfa yanıtı genlikleri diğer lokasyonlara göre daha yüksek genlikli olarak bulunmuştur.

Lokasyon x hemisfer farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, ($F_{(5, 150)}=4.269, p>0.008$). Şekil 6.3 de görüldüğü üzere oksipital ve parietal bölgelerde sol hemisfer yanıtlarının sağ hemisfere göre ve diğer lokasyonlara göre daha yüksek genlikli olduğu tespit edilmiştir.

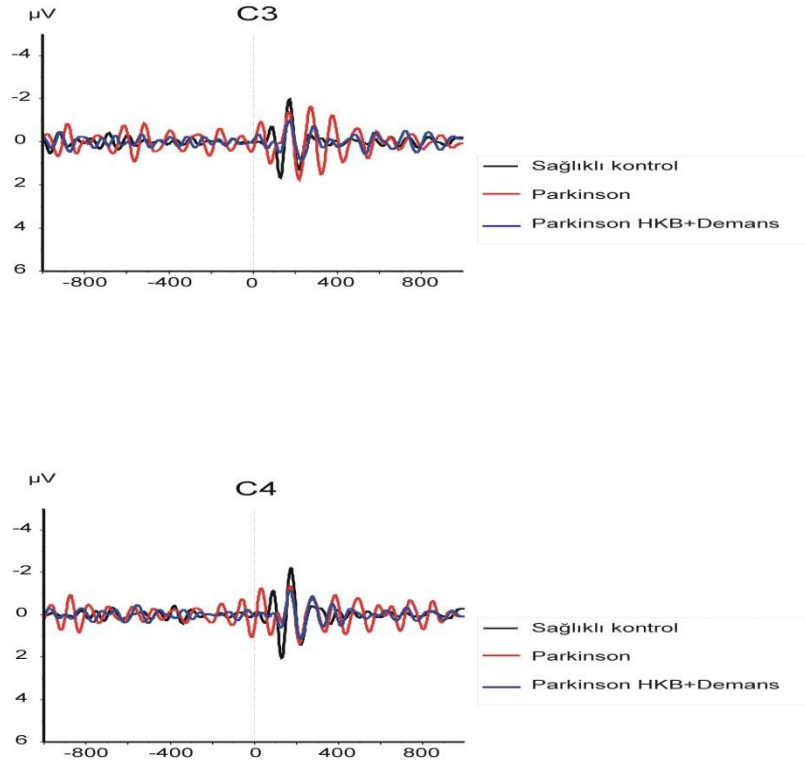
Her üç grup için yapılmış olan tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde grup farkı bulunmamıştır, ($F_{(df=2, 30)}=2.379, p>0.110$). Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun alfa amplitüd ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. (Tablo 6.7)

Diğer tüm faktörlerde (uyaran x grup, lokasyon x grup, hemisfer, hemisfer x grup, uyaran x lokasyon, uyaran x lokasyon x grup, uyaran x hemisfer, uyaran x hemisfer x grup, lokasyon x hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x hemisfer, uyaran x lokasyon x hemisfer x grup) 0-300 ms aralığında filtrelenmiş alfa yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

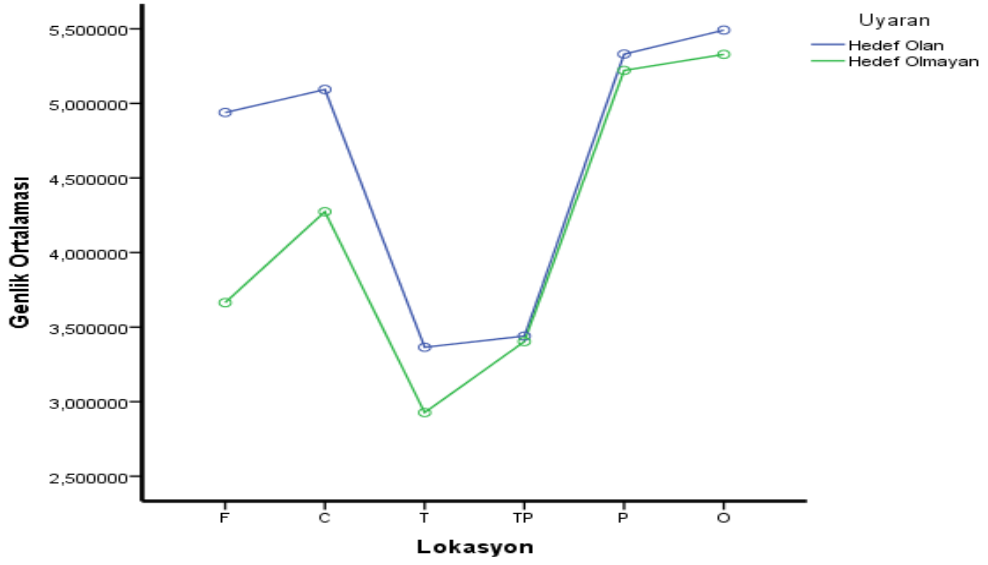
A.



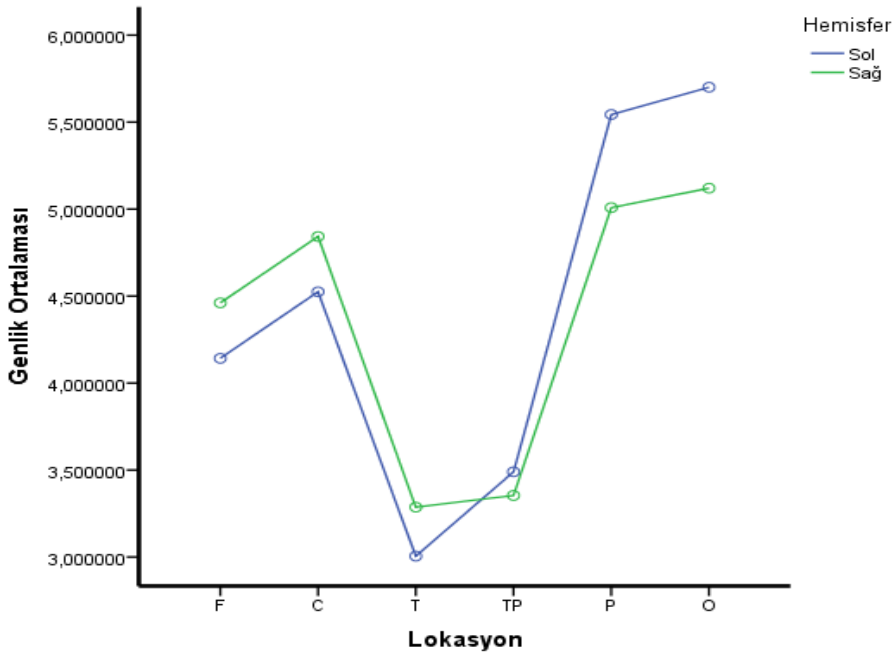
B.



Şekil 6. 1 A. Her üç grubun C3 elektrotundan hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana alınan alfa (8-13 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması B. Her üç grubun C3 ve C4 elektrotlarından alınan alfa (8-13 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması



Şekil 6. 2 Filtrelenmiş alfa yanıtlarının 0-300 ms açığa çıkan hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran arasındaki lokasyon farkları



Şekil 6. 3 Filtrelenmiş alfa yanıtlarının 0-300 ms de lokasyonlar göre açığa çıkan hemisfer farkları

Tablo 6. 7 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının 0-300 ms de vizüel alfa (8-13 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

	Kontrol	PH	HKB/Demans PH	<i>p</i>
Lokasyon	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	
F3	4.32 (1.86)	5.42 (3.73)	4.54 (1.79)	.597
Fz	4.50 (2.02)	5.94 (3.89)	4.73 (1.97)	.446
F4	4.89 (1.69)	5.79 (3.85)	4.64 (1.76)	.553
C3	4.17 (1.29)	6.04 (5.09)	4.57 (1.68)	.356
Cz	5.02 (1.84)	6.44 (4.27)	4.83 (1.77)	.355
C4	5.01 (1.68)	6.14 (4.08)	4.60 (1.77)	.384
T7	2.29 (.60)	3.97 (3.23)	3.39 (1.09)	.146
T8	3.48 (1.22)	3.81 (2.27)	3.22 (1.39)	.708
Tp7	2.45 (.90)	4.28 (3.45)	3.53 (1.36)	.166
Tp8	3.34 (1.08)	3.62 (1.45)	3.38 (.85)	.841
P3	4.19 (1.58)	7.27 (4.97)	5.23 (1.50)	.078
Pz	4.63 (1.78)	6.99 (3.45)	5.53 (1.82)	.108
P4	4.21 (1.70)	5.53 (2.76)	4.80 (1.56)	.684
O1	5.17 (2.56)	6.71 (2.83)	5.53 (1.82)	.344
Oz	5.01 (3.25)	6.40 (2.37)	5.11 (1.56)	.372
O2	5.05 (2.79)	5.84 (2.04)	4.62 (1.60)	.422

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon μ V: Mikrovolt

Tablo 6. 8 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının 300-600 ms de vizüel alfa (8-13 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

	Kontrol	PH	HKB/Demans PH	<i>p</i>
Lokasyon	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	
F3	1.95 (.85)	3.79 (2.56)	2.98 (1.37)	.069
Fz	1.86 (.96)	4.22 (3.02)	3.23 (1.51)	.039*
F4	1.88 (.90)	3.70 (2.29)	2.60 (.69)	.032*
C3	1.58 (.64)	4.31 (2.96)	3.09 (1.44)	.011*
Cz	1.81 (.81)	4.38 (3.19)	3.09 (1.19)	.021*
C4	1.58 (.80)	3.87 (2.41)	2.98 (1.25)	.011*
T7	1.44 (.85)	3.53 (2.13)	2.83 (1.42)	.016*
T8	1.57 (.59)	2.40 (1.27)	2.34 (1.15)	.154
Tp7	1.53 (1.12)	3.33 (1.69)	2.88 (1.40)	.022*
Tp8	1.42 (.51)	2.35 (1.41)	2.63 (1.17)	.037*
P3	1.86 (.85)	4.27 (2.50)	3.29 (1.14)	.008*
Pz	2.13 (.92)	4.02 (2.72)	3.14 (1.20)	.067
P4	2.01 (.80)	3.28 (1.92)	3.12 (1.27)	.092
O1	2.09 (1.10)	3.24 (1.07)	2.88 (1.33)	.112
Oz	2.05 (.98)	3.15 (1.04)	2.82 (1.41)	.135
O2	1.95 (.72)	2.96 (1.23)	2.95 (1.19)	.069

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon μ V: Mikrovolt * Parkinson olguları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı elektrot kanallarını göstermektedir $p < 0.05$

6.2.1.2 Filtrelenmiş olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) 300-600 ms aralığındaki yanıtları

300-600 ms aralığında filtrelenmiş alfa frekans band yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlılıklarına baktığımızda lokasyon faktörünün yapılmış olan istatistiksel sonuçlara göre anlamlı olduğu görülmüştür, ($F_{(5, 150)}=5.021, p>0.005$). Post hoc analizlerine göre en yüksek alfa yanıtlarının santral ve parietal bölgelerde olduğu görülmüştür.

Hemisfer faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür, ($F_{(df=1, 30)}=.6.013, p>0.020$). Post hoc analizlerine göre en yüksek alfa yanıtlarının sağ hemisferde olduğu gözlemlenmiştir.

Her üç grup için yapılmış olan tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde grup farkı bulunmuştur, ($F_{(df=2, 30)}=.4.750, p>0.016$).

Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun 300-600 ms arasında alfa amplitüd ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür. Fz, F4, C3, Cz, C4, T7, TP7, TP8 ve P3 elektrotlarında kaydedilen alfa tepe amplitüd ölçümlerinin olgu gruplarındaki kognitif yıkıma paralel olarak sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 6.8)

Diğer tüm faktörlerde (uyaran, uyaran x grup, lokasyon x grup, hemisfer x grup, uyaran x lokasyon, uyaran x lokasyonx grup, uyaran x hemisfer, uyaran x hemisfer x grup, lokasyon x hemisfer, lokasyon x hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x hemisfer, uyaran x lokasyon x hemisfer x grup) 300-600 ms aralığında filtrelenmiş alfa yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

6.2.2 Filtrelenmiş olaya ilişkin beta (16-24 Hz) yanıtları

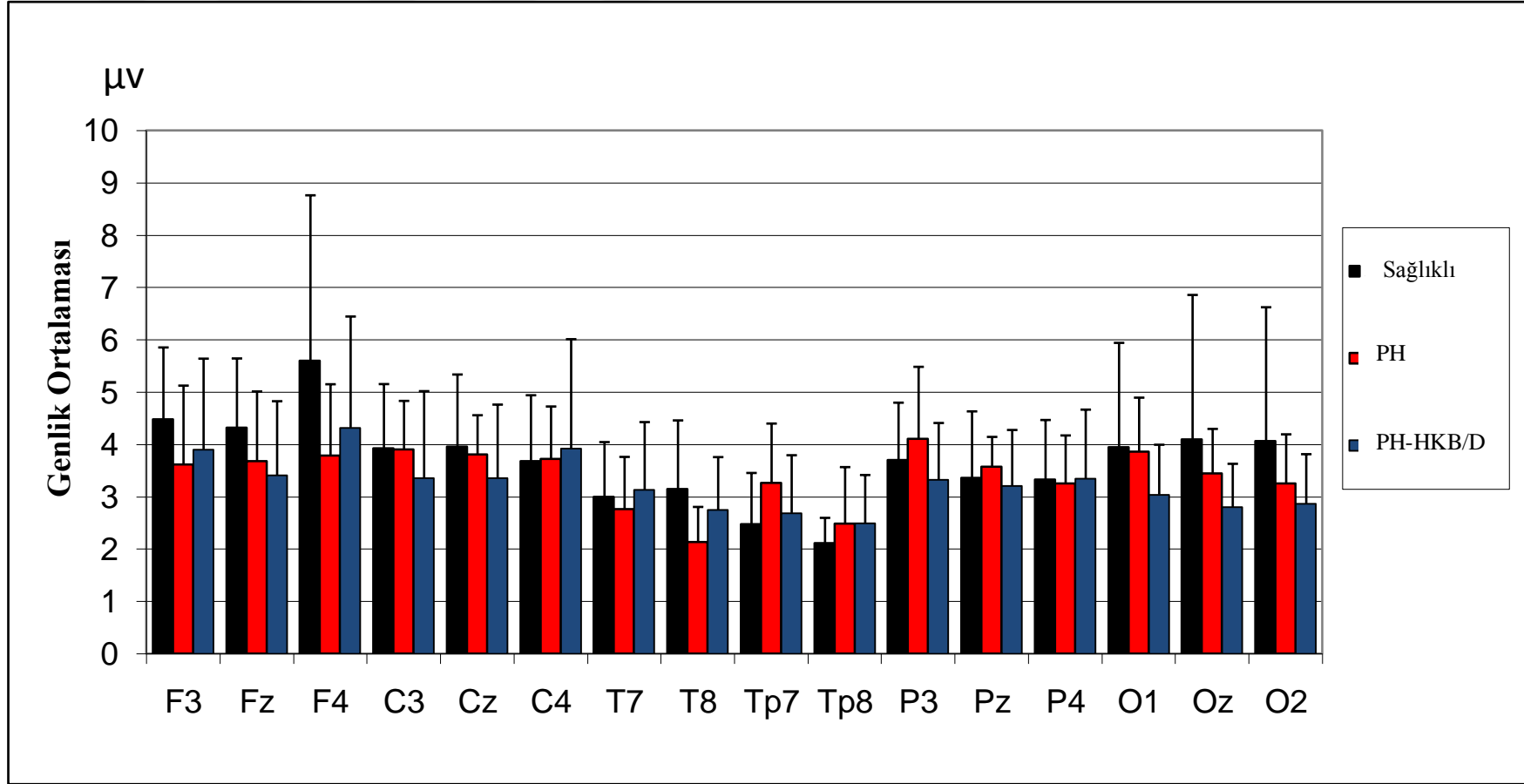
Kognitif bozukluğu bulunmayan Parkinson olguları, parkinson tanısı almış Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgular ve sağlıklı kontrolden alınmış olan çekimler sonucunda beta yanıtları tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Her üç grup için yapılmış olan tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde grup farkı bulunmamıştır, ($F_{(df=2, 30)}=.013, p>0.987$).

Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun beta yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür. (Tablo 6.9)

Tablo 6. 9 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel beta (16-24 Hz) yanıtlarının tepeden tepeye maksimum genlikleri

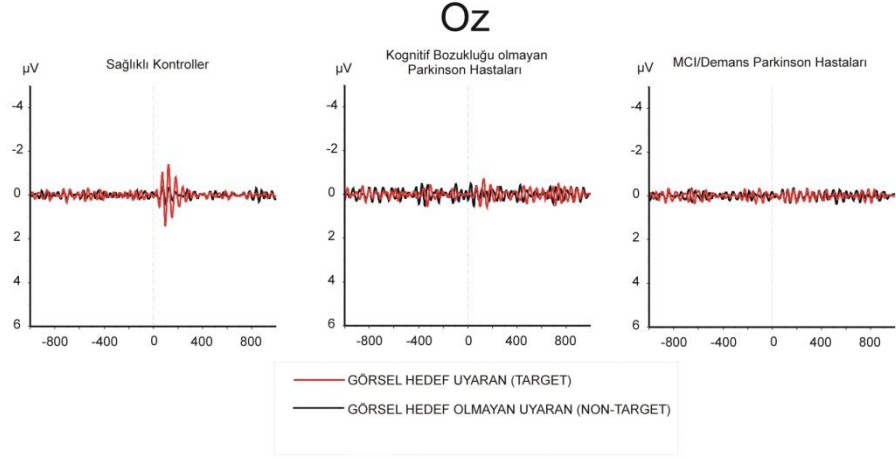
Lokasyon	Kontrol Ort μ V (SD)	PH Ort μ V (SD)	HKB/Demans PH Ort μ V (SD)	<i>p</i>
F3	4.47 (1.37)	3.61 (1.50)	3.90 (1.73)	.478
Fz	4.32 (1.31)	3.68 (1.32)	3.40 (1.41)	.278
F4	5.59 (3.15)	3.78 (1.36)	4.31 (2.12)	.227
C3	3.91 (1.22)	3.89 (.92)	3.35 (1.65)	.527
Cz	3.95 (1.37)	3.80 (.74)	3.35 (1.40)	.478
C4	3.67 (1.25)	3.72 (.98)	3.92 (2.08)	.925
T7	2.99 (1.04)	2.76 (.99)	3.12 (1.29)	.761
T8	3.14 (1.31)	1.12 (.67)	2.74 (1.00)	.119
Tp7	2.47 (.97)	3.26 (1.13)	2.68 (1.10)	.271
Tp8	2.10 (.48)	2.48 (1.07)	2.49 (.91)	.501
P3	3.69 (1.09)	4.10 (1.36)	3.33 (1.07)	.307
Pz	3.36 (1.26)	3.56 (.57)	3.21 (1.05)	.722
P4	3.21 (1.13)	3.25 (.91)	3.34 (1.31)	.983
O1	3.94 (1.99)	3.85 (1.03)	3.03 (.94)	.214
Oz	4.09 (2.76)	3.44 (.84)	2.80 (.82)	.188
O2	4.06 (2.55)	3.25 (.93)	2.86 (.94)	.213

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon μ V: Mikrovolt

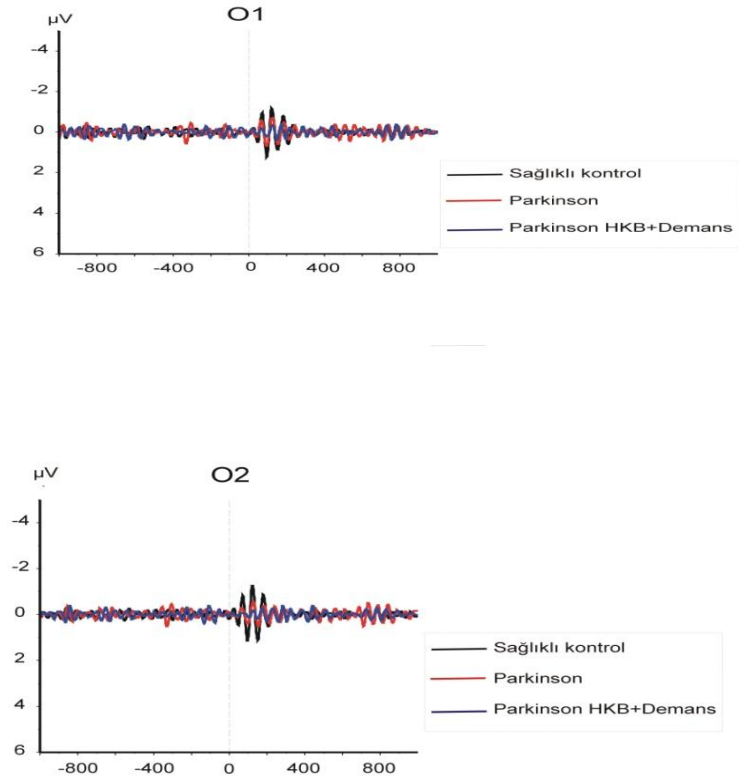


Şekil 6. 4 Sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson Hastaları ve HKB+Demans Parkinson Hastalarının EEG çekimleri sonucu hedef uyaran esnasında elde edilmiş beta (16-24 Hz) yanıtlarının tüm elektrot bölgeleri için tepeden tepeye maksimum genlik ortalamaları

A.



B.



Şekil 6. 5 A. Her üç grubun Oz elektrotundan hedef uyarana ve hedef olmayan uyarana alınan beta (16-24 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması B. Her üç grubun O1 ve O2 elektrotlarından alınan beta (16-24 Hz) osilatuar yanıtının büyük ortalaması

Filtrelenmiş olaya ilişkin beta yanıtları istatistik sonuçlarına göre uyarılar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olduğu görülmüştür ($F_{(1,30)}=58.536$, $p<0.0001$). Post hoc analizler hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtlarının hedef olmayan uyarana göre daha yüksek genlikli olduğunu göstermiştir.

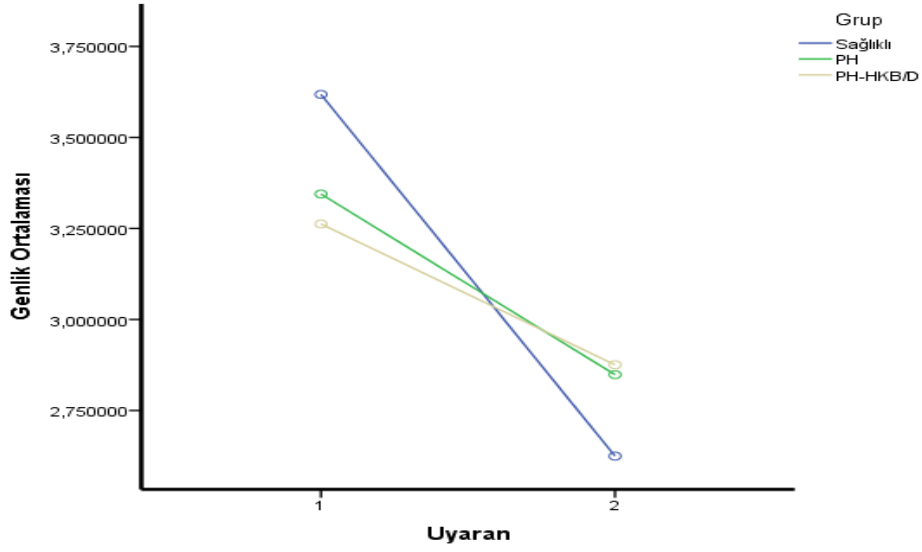
Uyaran x grup faktörünün anlamlı olduğu bulunmuştur ($F_{(2, 30)}=5.357$, $p<0.010$). Şekil 6.6 görüldüğü üzere sağlıklı kontrollerde hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtları hem kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarından hem de HKB/demens Parkinson hastalarından daha yüksek olarak bulunmuştur. Hedef olmayan uyaranda açığa çıkan beta yanıtları ise sağlıklı grubunda hasta gruplarına göre daha düşük genlikli olarak tespit edilmiştir.

Lokasyon faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($F_{(5, 150)}=9.885$ $p<0.0001$). Post hoc analizlerine göre en yüksek beta yanıtlarının frontal bölgelerde olduğu görülmüştür. Bunun dışında occipital bölgelerde açığa çıkan beta yanıtlarında temporal ve temporoparietal elektrotlardan daha yüksek genlikli olduğu görülmüştür.

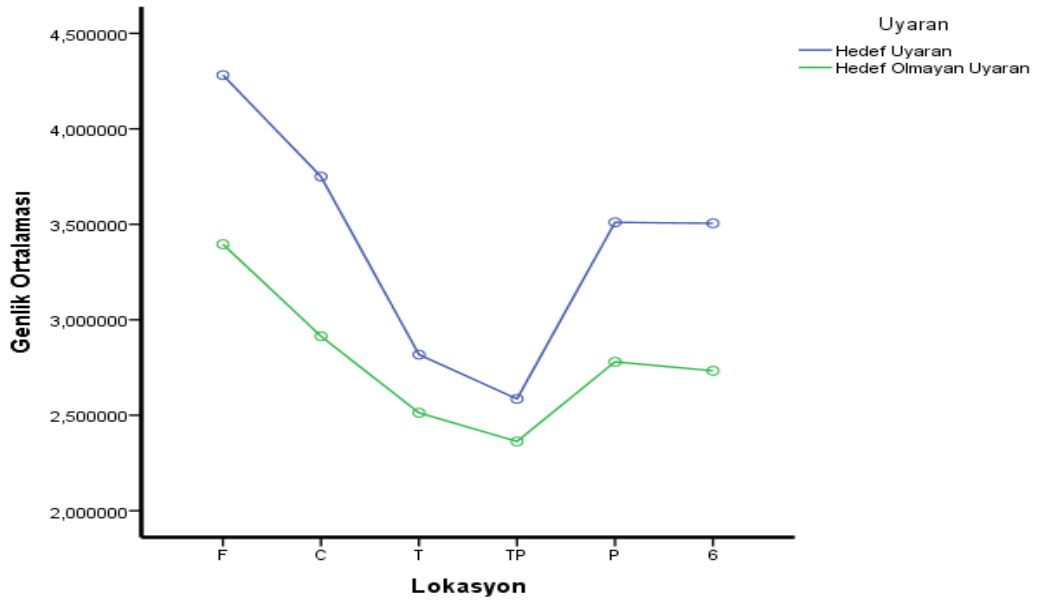
Şekil 6.7 hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtı genliklerini altı farklı lokasyondaki değişikliklerini göstermektedir. Bu resimde hem uyarılar arasındaki fark hem de lokasyonlar arasındaki fark detaylı bir şekilde görülmektedir. Yukarıdaki paragraflarda da istatistiksel sonuçları gösterildiği üzere hedef uyaran hedef olmayan uyarandan daha yüksek genlikli beta yanıtları ortaya çıkarmıştır. Bunun dışında frontal ve oksipital bölgelerde açığa çıkan beta yanıtı genlikleri diğer lokasyonlara göre daha yüksek genlikli olarak bulunmuştur.

Stimulasyon x lokasyon farkı anlamlılık sınırına yakın olduğu görülmüştür ($F_{(5, 150)}=4.297$, $p<0.050$). Post hoc analizlerine göre en yüksek beta yanıtlarının frontal, santral ve onu takip eden oksipital bölgelerde açığa çıktığı görülmüştür.

Lokasyon x hemisfer farkı anlamlı bulunmuştur ($F_{(5, 150)}=3.958$, $p<0.0001$). Frontal bölge sağ hemisfer yanıtlarının sol hemisfere göre ve diğer lokasyonlara göre daha yüksek genlikli olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 6. 6 Filtrelenmiş beta osilasyonu için hedef olan ve hedef olmayan uyarı esnasında gruplara göre açığa çıkan yanıtlar. 1: Hedef uyarı 2: Hedef olmayan uyarı



Şekil 6. 7 Filtrelenmiş beta yanıtlarının hedef uyarı ve hedef olmayan uyarı arasında açığa çıkan lokasyon farkları.

Diğer tüm faktörlerde (lokasyon x grup, hemisfer, hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x grup, uyaran x hemisfer, uyaran x hemisfer x grup, lokasyon x hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x hemisfer ve uyaran x lokasyon x hemisfer x grup) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

6.3 Olaya İlişkin Alfa ve Beta Faz Kilitlenmesi İstatistiksel Sonuçları

6.3.1. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) istatistiksel sonuçları

Sağlıklı kontroller, kognitif bozukluğu bulunmayan parkinson olguları ve Hafif Kognitif Bozukluğu ve/veya demansı bulunan olgulardan visüel uyaran karşı elde edilen alfa faz kilitlenmesi ölçümleri Tekrarlayan Ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir.

Alfa frekans bandı (8-13 Hz) aralığında genel ortalamalarda gözlemlenen uzama farkı sebebi ile her üç grup için 0-300 ms ve 300-600 ms arasında, iki farklı zaman penceresinde alfa faz kilitlenmesi ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Aşağıda sırasıyla 0-300 ms ve 300-600 ms aralığında filtrelenmiş olan alfa yanıtlarının istatistiksel sonuçları gösterilmiştir.

6.3.1.1. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) 0-300 ms istatistiksel sonuçları

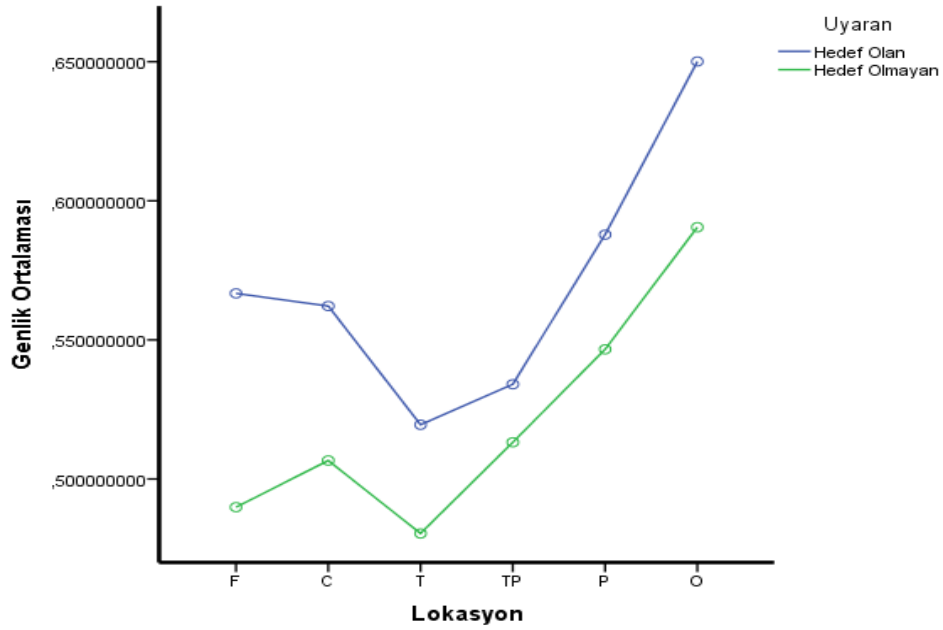
Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi ölçümleri her üç grup için yapılmış olan tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde grup farkı bulunmuştur, ($F_{(2, 30)}=4.959$ $p<0.014$).

Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun alfa faz kilitlenmesi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür. F3, Fz, F4, P4 ve O2 elektrotlarında kaydedilen alfa itc faz kilitlenmesi ölçümlerinin olgu gruplarındaki kognitif yıkıma paralel olarak sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 6.10.)

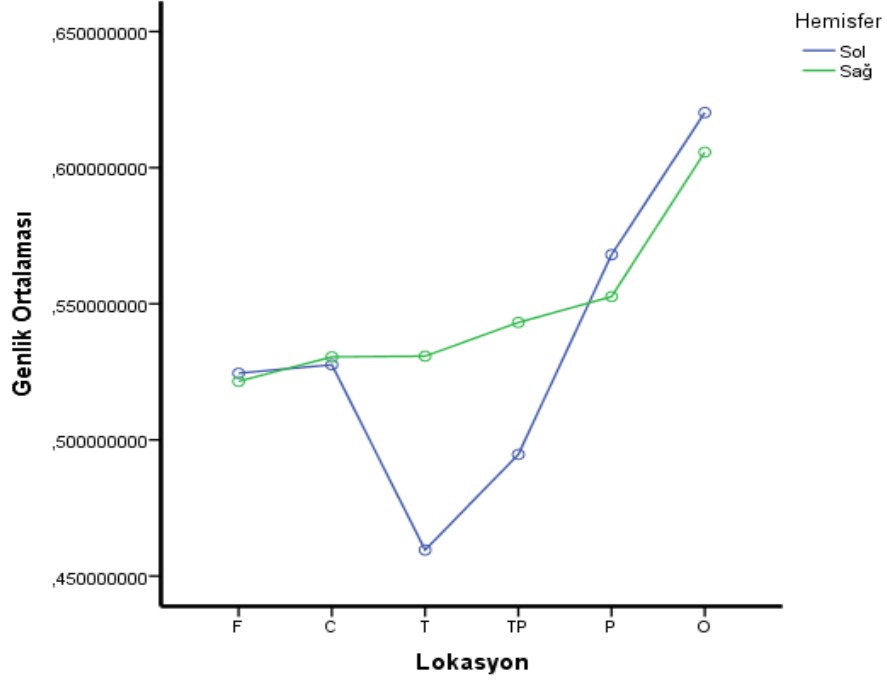
Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi istatistik sonuçlarına göre uyaranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olduğu görülmüştür ($F_{(1,30)}=11.098$, $p<0.0002$). Post hoc analizler hedef uyaran sırasında açığa çıkan alfa faz kilitlenmesinin hedef olmayan uyarana göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Lokasyon faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($F_{(5,150)}=16.457$ $p<0.0001$). Post hoc analizlerine göre en yüksek alfa yanıtının oksipital ve parietal bölgelerde olduğu görülmüştür. Şekil 6.8'de de görüldüğü gibi bu bölgelerde açığa çıkan alfa yanıtının temporal ve temporoparietal elektrotlardan daha fazla alfa faz kilitlemesine sahip olduğu görülmüştür.

Lokasyon x hemisfer faktörü istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür, ($F_{(5,150)}=6.856$ $p<0.0001$). Yapılan post hoc analizler doğrultusunda şekil 6.9'da da görüldüğü üzere santral, temporal ve temporoparietal bölgelerde sağ hemisfer daha yüksek alfa faz kilitlemesine sahipken frontal, parietal ve oksipital bölgelerde sol hemisfer daha büyük faz kilitlemesine sahiptir.



Şekil 6. 8 Alfa faz kilitlemesi hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran arasında açığa çıkan lokasyon farkları.



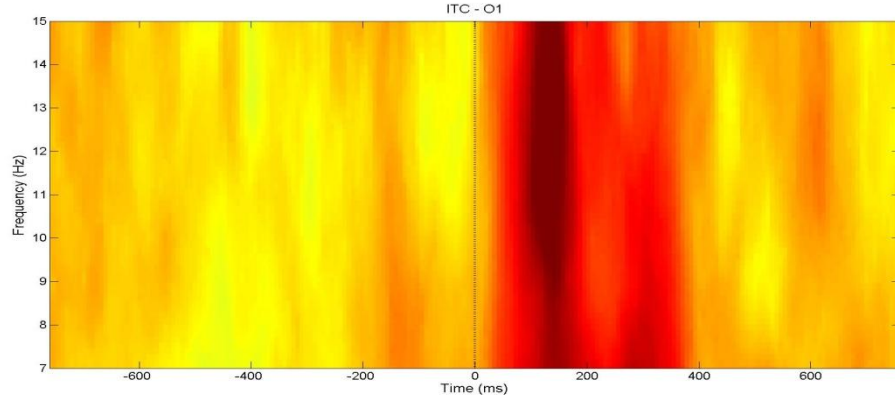
Şekil 6. 9 Hemisferlere göre 6 farklı lokasyonun 0-300 ms alfa faz kitlenmesi ölçümleri

Tablo 6. 10 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel alfa (8-13 Hz) 0-300 ms yanıtlarının faz kilitlemesi ölçümleri

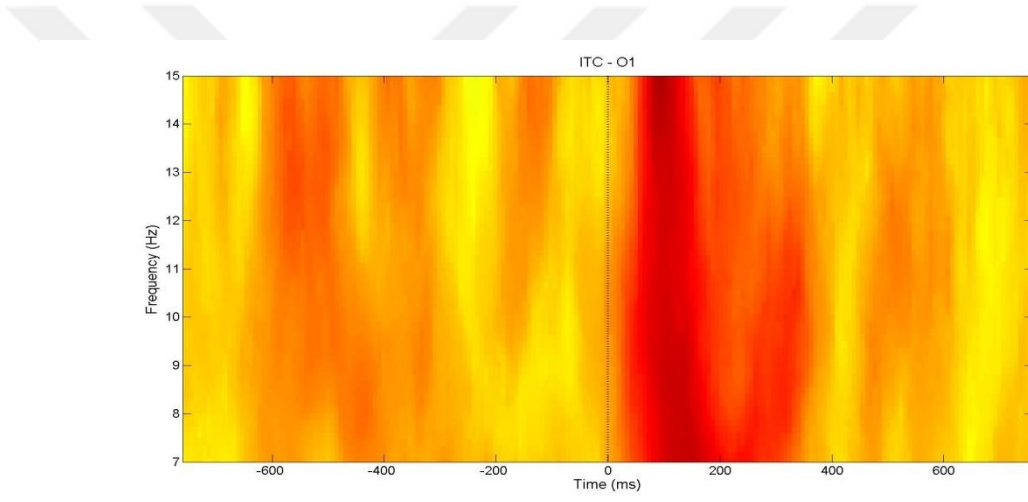
	Kontrol	PH	HKB/Demans PH	<i>p</i>
Lokasyon	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	
F3	.65 (.14)	.54 (.14)	.51 (.10)	.043*
Fz	.63 (.14)	.52 (.11)	.49 (.09)	.018*
F4	.65 (.13)	.52 (.13)	.50 (.09)	.014*
C3	.66 (.17)	.52 (.12)	.51 (.12)	.052
Cz	.63 (.17)	.53 (.15)	.51 (.07)	.098
C4	.64 (.17)	.52 (.14)	.50 (.10)	.059
T7	.50 (.12)	.45 (.11)	.48 (.10)	.659
T8	.62 (.15)	.55 (.18)	.49 (.09)	.097
Tp7	.55 (.12)	.47 (.09)	.51 (.10)	.236
Tp8	.62 (.12)	.53 (.13)	.50 (.10)	.090
P3	.64 (.15)	.61 (.10)	.54 (.11)	.157
Pz	.68 (.15)	.59 (.11)	.58 (.11)	.199
P4	.65 (.14)	.55 (.12)	.52 (.10)	.045*
O1	.73 (.14)	.62 (.20)	.61 (.12)	.164
Oz	.73 (.15)	.61 (.20)	.62 (.15)	.203
O2	.75 (.08)	.61 (.17)	.56 (.15)	.012*

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon μ V: Mikrovolt, * Parkinson olguları ve sağlıklı kontroller arasında istatikselsel olarak anlamlı elektrot kanallarını göstermektedir $p < 0.05$

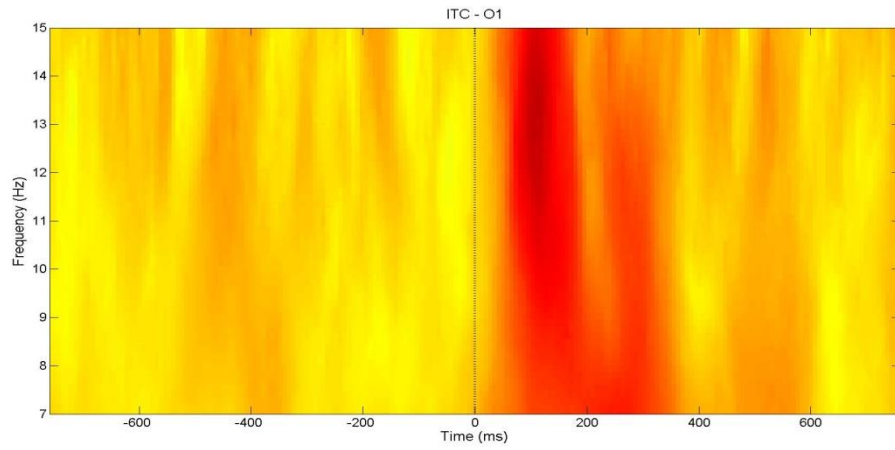
A.



B.

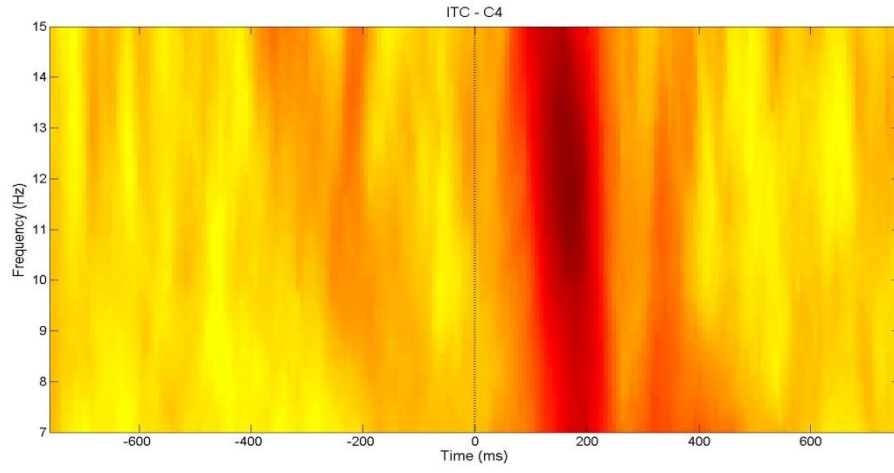


C.

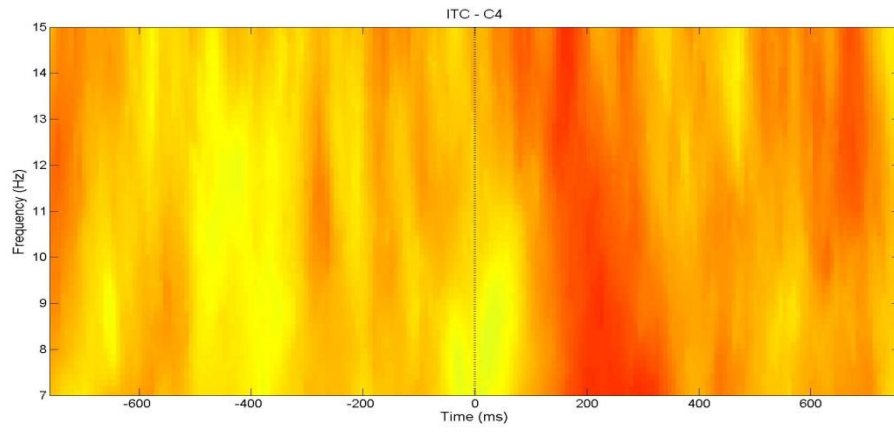


Şekil 6. 10 Vizüel uyaran esnasında O1 elektrotunda meydana gelen alfa (8-13 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

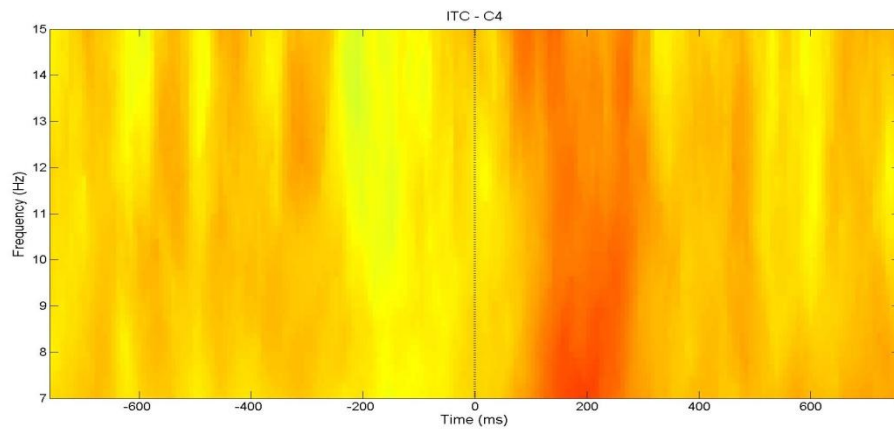
A.



B.



C.



Şekil 6. 11 Vizüel uyaran esnasında C4 elektrotunda meydana gelen alfa (8-13 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

6.3.1.2. Olaya ilişkin alfa faz kilitlenmesi analizi (8-13 Hz) 300-600 ms istatistiksel sonuçları

300-600 ms için yapılmış olan alfa faz kilitlenmesi analizleri sonucunda uygulanmış olan tekrarlı ölçümlerde ANOVA testine göre her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır, ($F_{(5, 150)}=8.032$, $p<0.000$). Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun alfa faz kilitlenmesi ölçümlerinin aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Diğer tüm faktörlerde (uyaran, uyaran x grup, lokasyon x grup, hemisfer x grup, uyaran x lokasyon, uyaran x lokasyonx grup, uyaran x hemisfer, uyaran x hemisfer x grup, lokasyon x hemisfer, lokasyon x hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x hemisfer, uyaran x lokasyon x hemisfer x grup) 300-600 ms aralığında ortaya çıkan alfa faz kilitlenmesi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

6.3.2 Olaya ilişkin beta faz kilitlenmesi analizi (16-24 Hz) istatistiksel sonuçları

Sağlıklı kontroller, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve HKB/demens Parkinson hastalarından alınmış olan çekimler sonucunda beta faz kilitlenmesi ölçümleri tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Her üç grup için yapılmış olan tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde grup farkı bulunmuştur, ($F_{(2, 30)}=3.961$, $p<0.030$).

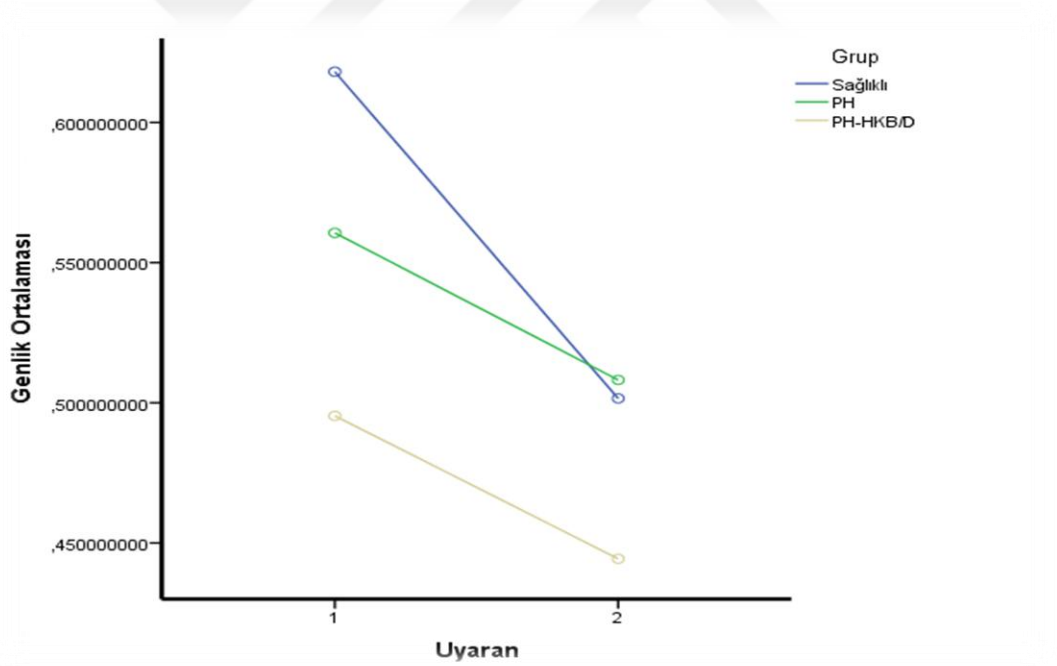
Yapılmış olan Kruskal Wallis-H Testi sonucunda her üç grubun beta faz kilitlenmesi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür. C3, Cz, TP7, P3, O1, Oz ve O2 elektrotlarında kaydedilen beta itc faz kilitlenmesi ölçümlerinin olgu gruplarındaki kognitif yıkıma paralel olarak sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 6.11)

Olaya ilişkin beta faz kilitlenmesi analizi istatistik sonuçlarına göre uyaranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olduğu görülmüştür ($F_{(1,30)}=55.865$, $p<0.0001$). Post hoc analizler hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta faz kilitlenmesinin hedef olmayan uyarana göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Uyaran x grup faktörünün anlamlı olduğu bulunmuştur, ($F_{(2,30)}=4.801$, $p<0.016$). Şekil 6.12 görüldüğü üzere sağlıklı kontrollerde hedef uyaran sırasında açığa çıkan

beta faz kilitlemesi yanıtları hem kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarından hem de HKB/demans Parkinson hastalarından daha yüksek olarak bulunmuştur. Hedef olmayan uyaranda açığa çıkan beta faz kilitlemesi yanıtlarının ise HKB/demans Parkinson hastalarında kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Şekil 6.12'de de görüldüğü üzere özellikle HKB/demanslı hastalarda beta faz kilitlemesi hem hedef uyaranda hem de hedef olmayan uyaranda oldukça düşüktür.

Lokasyon faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($F_{(5,150)}=14.928$ $p<0.0001$). Post hoc analizlerine göre en yüksek beta yanıtlarının oksipital ve frontal bölgelerde olduğu görülmüştür. Şekil 6.13'de de görüldüğü gibi bu bölgelerde açığa çıkan beta yanıtlarının temporal ve temporoparietal elektrotlardan daha fazla beta faz kilitlemesine sahip olduğu görülmüştür.

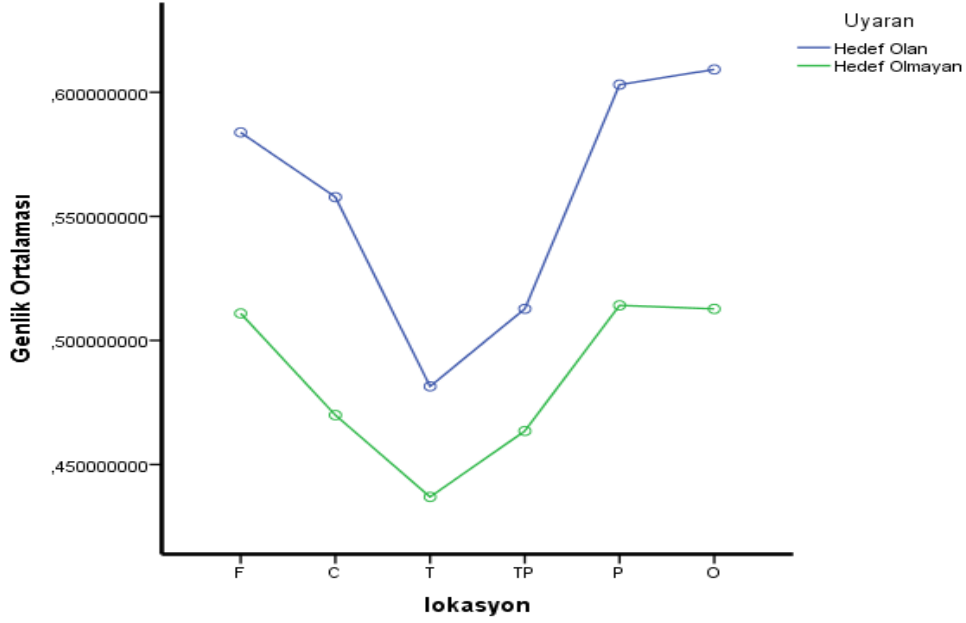


Şekil 6. 12 Beta faz kilitlemesi ölçümlerinde hedef olan ve hedef olmayan uyarın esnasında gruplara göre açığa çıkan yanıtlar. 1: Hedef uyarın 2: Hedef olmayan uyarın

Tablo 6. 11 Sağlıklı kontrol, PH ve HKB+Demans PH olgularının vizüel beta (16-24 Hz) yanıtlarının itc faz kilitlemesi ölçümleri

	Kontrol	PH	HKB/Demans PH	<i>p</i>
Lokasyon	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	Ort μ V (SD)	
F3	.62 (.16)	.59 (.13)	.51 (.09)	.113
Fz	.65 (.15)	.58 (.23)	.53 (.08)	.060
F4	.67 (.15)	.54 (.16)	.55 (.14)	.115
C3	.63 (.15)	.55 (.15)	.47 (.09)	.019*
Cz	.68 (.19)	.58 (.13)	.49 (.13)	.028*
C4	.62 (.11)	.54 (.12)	.51 (.13)	.152
T7	.50 (.08)	.51 (.11)	.40 (.14)	.075
T8	.53 (.11)	.45 (.10)	.46 (.13)	.242
Tp7	.54 (.12)	.57 (.12)	.43 (.09)	.010*
Tp8	.51 (.13)	.52 (.16)	.48 (.12)	.851
P3	.71 (.09)	.62 (.13)	.51 (.11)	.001*
Pz	.66 (.13)	.58 (.08)	.55 (.12)	.084
P4	.63 (.16)	.57 (.11)	.55 (.10)	.331
O1	.71 (.16)	.61 (.17)	.52 (.10)	.012*
Oz	.71 (.18)	.58 (.14)	.52 (.11)	.014*
O2	.68 (.18)	.61 (.14)	.49 (.11)	.012*

PH: kognitif bozukluğu olmayan parkinson, Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon μ V: Mikrovolt, * Parkinson olguları ve sağlıklı kontroller arasında istatikselsel olarak anlamlı elektrot kanallarını göstermektedir $p<0.05$



Şekil 6. 13 Beta faz kilitlenmesi ölçümlerinde hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran arasında açığa çıkan lokasyon farkları

Şekil 6.13 hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran sırasında açığa çıkan beta faz kilitlenmesinin altı farklı lokasyondaki değişikliklerini göstermektedir. Bu resimde hem uyarılar arasındaki fark hem de lokasyonlar arasındaki fark detaylı bir şekilde görülmektedir. Yukarıdaki paragraflarda da istatistiksel sonuçları gösterildiği üzere hedef uyaran hedef olmayan uyarıdan daha yüksek beta faz kilitlenmesi ortaya çıkarmıştır. Bunun dışında frontal ve oksipital bölgelerde açığa çıkan beta yanıtı genlikleri diğer lokasyonlara göre daha yüksek beta faz kilitlenmesi bulunmuştur.

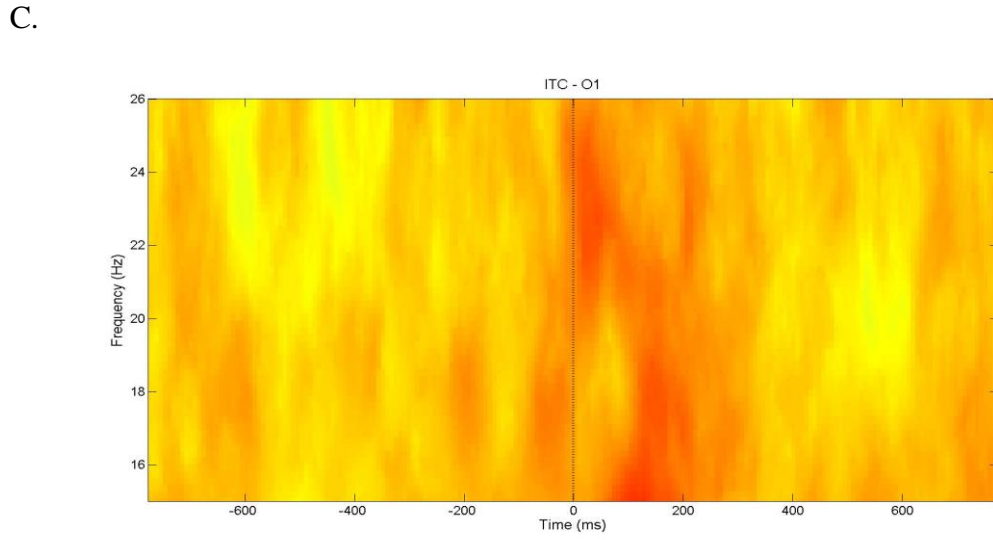
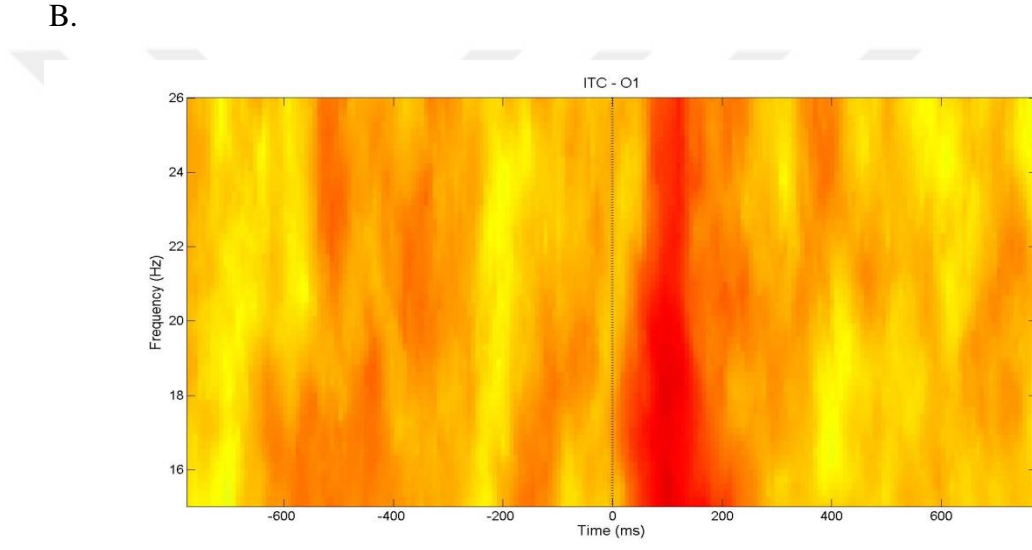
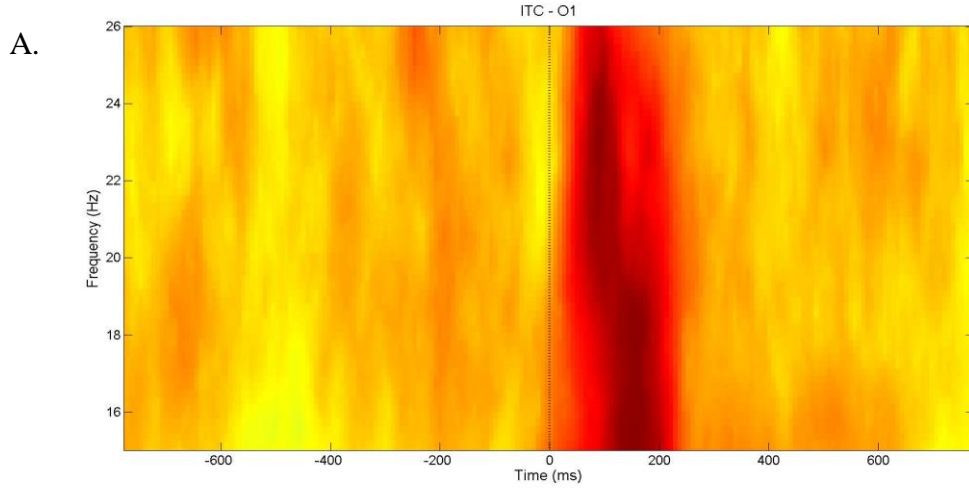
Uyaran x hemisfer faktörünün anlamlı olduğu bulunmuştur ($F_{(1,30)}=8.774$ $p<0.006$). Sol hemisferde hedef uyaranda hedef olmayan uyarana göre daha yüksek beta faz kilitlenmesi açığa çıkmıştır.

Uyaran x hemisfer x grup faktöründe beta faz kilitlenmesi hedef uyaran ve hedef olmayan uyaran için anlamlı farklılık göstermiştir ($F_{(2,30)}=4.370$ $p<0.022$). Sağlıklı kontrollerde ve kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarında hedef uyaran sırasında sol hemisferde açığa çıkan beta faz kilitlenmesi yanıtları hedef olmayan uyarana göre daha yüksektir. HKB/demans Parkinson hastalarında ise hedef

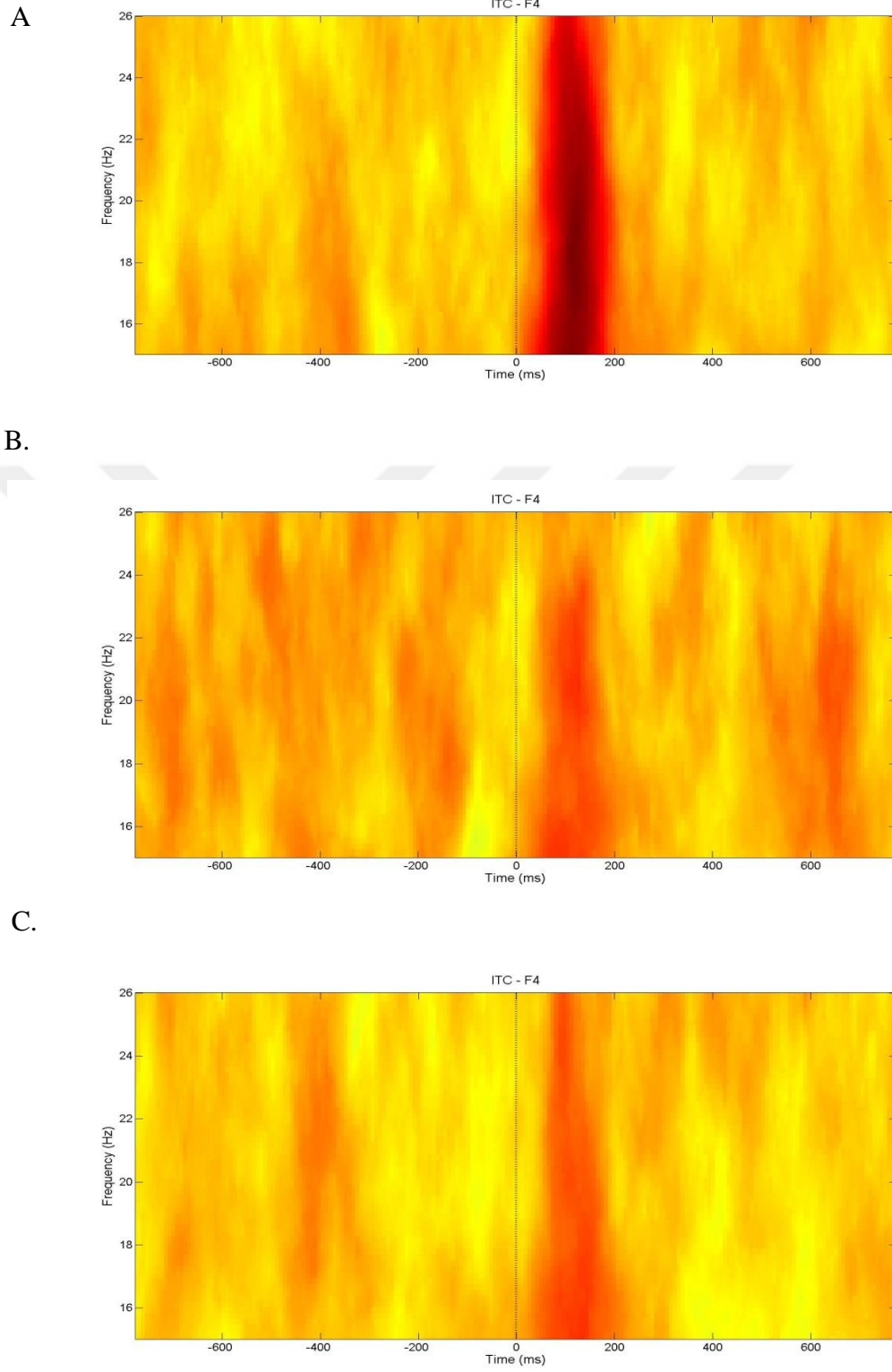
uyaran sonucu ortaya çıkan sağ hemisfer yanıtları sol hemisfer yanıtlarına göre daha yüksek faz kitlenmesine sahiptir.

Diğer tüm faktörlerde (lokasyon x grup, hemisfer, hemisfer x grup, uyaran x lokasyon, uyaran x lokasyon x grup, lokasyon x hemisfer, lokasyon x hemisfer x grup, uyaran x lokasyon x hemisfer, uyaran x lokasyon x hemisfer x grup) istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmamıştır.





Şekil 6. 14 Visüel uyaran esnasında O1 elektrotunda meydana gelen beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH



Şekil 6. 15 Visüel uyarın esnasında F4 elektrotunda meydana gelen beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi, sırasıyla A: Sağlıklı kontrol B: PH C: HKB+Demans PH

6.4. Olaya ilişkin Alfa ve Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

6.4.1. Olaya ilişkin Alfa osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

Olaya ilişkin Alfa (8-13 Hz) osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları Spearman korelasyon testiyle analiz edilmiş olup her üç grup eş zamanlı olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

WMS Görsel Bellek Testi alt değişkeni olan anlık hatırlama skoru ile T8 elektrot bölgesinden elde edilmiş alfa osilatuar yanıt arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. ($r = .382$, $p = .028$)

Stroop Test alt bileşeni olan Stroop hata skoru ile C4 ($r = .398$, $p = .036$), T8 ($r = .504$, $p = .006$), TP8 ($r = .413$, $p = .029$) ve P4 ($r = .459$, $p = .014$) elektrot bölgelerinden kaydedilmiş alfa osilatuar yanıtı ile arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur.

Yüz tanıma testi ile T7 elektrotundan kaydedilmiş olan alfa osilatuar yanıt ile arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r = .415$, $p = .016$).

SMMDT'den almış olduğu puan ile C4 ($r = .346$, $p = .048$), T8 ($r = .369$, $p = .035$) ve P4 ($r = .386$, $p = .027$) elektrot bölgelerinden kaydedilen alfa osilatuar yanıt ile arasında orta düzeyde korelasyon kaydedilmiştir.

Diğer tüm nöropsikolojik testler ve elektrot bölgeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6.4.2. Olaya ilişkin Beta osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

Olaya ilişkin Beta (16-24 Hz) osilatuar yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları Spearman korelasyon testiyle analiz edilmiş olup her üç grup eş zamanlı olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Sözel Bellek Süreçleri Testi'nin alt değişkeni olan kendiliğinden geri getirme skoru ile Fz elektrot bölgesinden kaydedilmiş beta osilatuar arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r = .357$, $p = .042$).

Stroop Test alt parametresi olan Stroop hata skoru ile sırasıyla P3 ($r = .375$, $p = .049$), Pz ($r = .418$, $p = .027$) ve P4 ($r = .486$, $p = .009$) elektrot bölgelerinden kaydedilmiş beta osilatuar yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon görülmüştür.

Kelime Çağrışım Testi (K-A-S) toplam skoru ile O2 elektrot bölgesinden kaydedilmiş beta osilatuar arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r = .376$, $p = .037$)

Hayvan Sayma Testi toplam skoru ile Cz ($r = .354$, $p = .043$) ve Pz ($r = .389$, $p = .025$) elektrotlarından kaydedilmiş beta yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon görülmüştür.

Diğer tüm nöropsikolojik testler ve elektrot bölgeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6.5. Olaya ilişkin Alfa ve Beta faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

6.5.1 Olaya ilişkin Alfa faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

Olaya ilişkin Alfa (8-13 Hz) faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları Spearman korelasyon testiyle analiz edilmiş olup her üç grup eş zamanlı olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Sözel Bellek Süreçleri Testi'nin alt parametresi olan öğrenme toplam puan skoru ile F4 ($r = .371$, $p = .034$) ve O2 ($r = .435$, $p = .011$) bölgesinden kaydedilmiş alfa faz kitlenmesi yanıtları arasında orta derece korelasyon gözlemlenmiştir.

Kendiliğinden geri getirme skoru ile sırasıyla F3 ($r = .376$, $p = .031$), Fz ($r = .381$, $p = .029$), F4 ($r = .443$, $p = .010$), P3 ($r = .468$, $p = .006$) ve O2 ($r = .498$, $p = .003$) elektrot bölgelerinden kaydedilmiş alfa faz kitlenmesi yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tanıma parametresinden almış oldukları puan ile P3 elektrotundan kayıt etmiş oldukları alfa faz kitlenmesi yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r = .399$, $p = .021$).

Hayvan Sayma Testinden almış olduğu toplam skor ile P3 ($r = .345$, $p = .049$) ve O2 ($r = .426$, $p = .014$) elektrotlarından kaydedilmiş olan alfa faz kitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon gözlemlenmiştir.

Çizgi Yönü Belirleme Testi ile P3 elektrotlarından kaydedilmiş olan alfa faz kitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon gözlemlenmiştir ($r = .362$, $p = .045$).

CDR skalası ile Fz ($r = .356$, $p = .042$), F4 ($r = .429$, $p = .013$), P3 ($r = .401$, $p = .021$) ve O2 ($r = .387$, $p = .026$) elektrotlarından kaydedilmiş alfa faz kitlenmesi yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Diğer tüm nöropsikolojik testler ve elektrot bölgeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6.5.2 Olaya ilişkin Beta faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları korelasyon analizi

Olaya ilişkin Beta (16-24 Hz) faz kitlenmesi yanıtları ve Nöropsikolojik Test skorları Spearman korelasyon testiyle analiz edilmiş olup her üç grup eş zamanlı olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Sözel Bellek Süreçleri Testinin alt bileşenleri olan toplam öğrenme puanı, kendiliğinden geri çağırma ve tanıma performansları sırasıyla; toplam öğrenme puanı ile P3 ($r = .472$, $p = .006$), O1 ($r = .354$, $p = .043$), Oz ($r = .389$, $p = .025$) ve O2 ($r = .417$, $p = .016$) elektrot bölgeleri; Kendiliğinden öğrenme puanı ile C4 ($r = .350$, $p = .046$), T7 ($r = .345$, $p = .049$), Tp7 ($r = .366$, $p = .036$) ve P3 ($r = .556$, $p = .001$) elektrot bölgelerinden; Tanıma performansı ile P3 ($r = .366$, $p = .036$) elektrotlarından kaydedilmiş beta faz kitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon görülmüştür.

WMS Görsel Bellek Testinin alt bileşenleri olan anlık hatırlama ve uzun süreli hatırlama performansları sırasıyla; Anlık hatırlama puanı ile C3 ($r = .438$, $p = .011$) ve Tp7 ($r = .400$, $p = .021$) elektrot bölgeleri; Uzun süreli hatırlama puanı ile C3 ($r = .401$, $p = .021$), Tp7 ($r = .369$, $p = .034$), P3 ($r = .352$, $p = .045$) ve O1 ($r = .365$, $p = .037$)

elektrot bölgelerinden kaydedilen beta faz kitlenmesi yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon ilişkisi bulunmuştur.

Stroop Testi alt parametresi olan stroop hata skoru ile C3 elektrot bölgesinden alınmış olan beta faz kilitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($r = .436$, $p = .020$).

Kelime Çağrışım Testi (K-A-S) toplam skoru ile C3 ($r = .445$, $p = .012$), P3 ($r = .375$, $p = .038$) ve O1 ($r = .367$, $p = .042$) elektrot bölgesinden kaydedilmiş beta faz kilitlenmesi yanıtı arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Saat Çizme Testinde elde etmiş olduğu skor ile F4 ($r = .449$, $p = .009$), C3 ($r = .444$, $p = .010$), C4 ($r = .453$, $p = .008$), T7 ($r = .471$, $p = .006$), Tp7 ($r = .367$, $p = .036$), P3 ($r = .398$, $p = .022$), Pz ($r = .470$, $p = .006$) ve O1 ($r = .349$, $p = .046$) elektrotlarından elde edilmiş olan beta faz kilitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon ilişkisi görülmüştür.

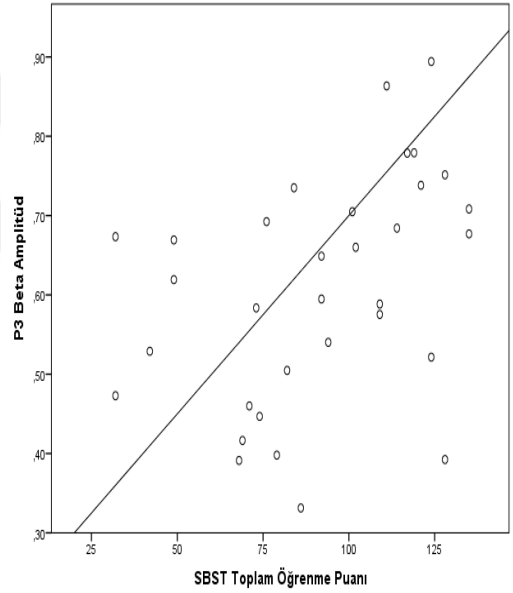
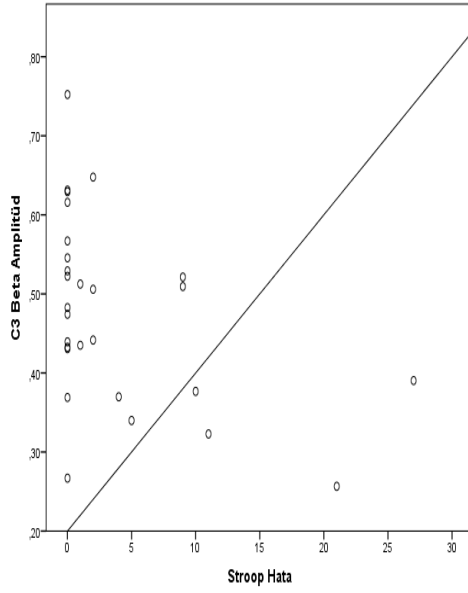
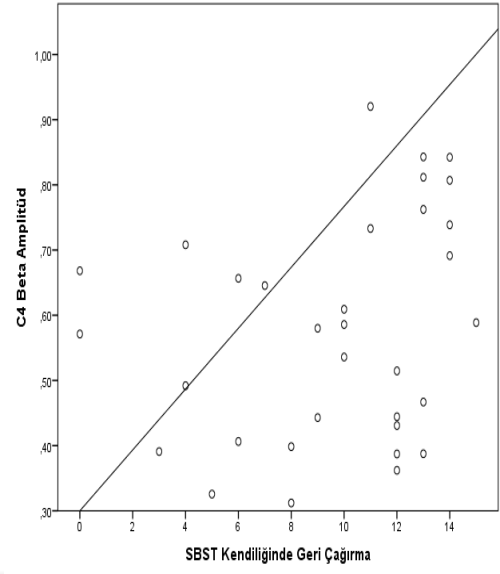
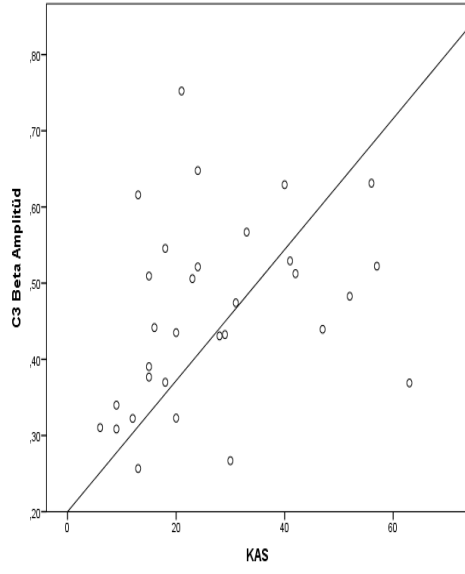
Çizgi Yönü Belirleme Testi ile C3 ($r = .409$, $p = .022$), Tp7 ($r = .379$, $p = .035$) ve P3 ($r = .498$, $p = .004$) elektrotlarından kaydedilmiş olan beta faz kitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon gözlemlenmiştir.

UPDRS motor skoru ile T8 ($r = .487$, $p = .021$) ve Tp8 ($r = .568$, $p = .006$) elektrot bölgelerinden kaydedilmiş beta faz kilitlenmesi yanıtları ile arasında orta düzeyde korelasyon ilişkisi vardır.

SMMDT'den almış olduğu puan ile P3 elektrot bölgelerinden kaydedilen beta faz kilitlenmesi yanıtı ile arasında orta düzeyde korelasyon kaydedilmiştir ($r = .366$, $p = .036$).

CDR skalası ile C3 ($r = .445$, $p = .009$), C4 ($r = .407$, $p = .019$), Tp7 ($r = .503$, $p = .003$), P3 ($r = .504$, $p = .003$), O1 ($r = .359$, $p = .040$), Oz ($r = .351$, $p = .045$) ve O2 ($r = .381$, $p = .029$) elektrotlarından kaydedilmiş olan beta faz kitlenmesi yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Diğer tüm nöropsikolojik testler ve elektrot bölgeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.



Şekil 6. 16 Tüm olguların C3, C4 ve P3 elektrot bölgelerinden alınan beta faz kilitlemesi yanıtı ile Kelime Çağırışım Testi (K-A-S), SBST Toplam Öğrenme Puanı, SBST Kendiliğinden Çağırma ve Stroop Hata skorları ile korelasyon grafikleri

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarında hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan Parkinson hastalarında kognitif uyarılar sırasında açığa çıkan alfa ve beta yanıtlarının sağlıklı kontrollere göre nasıl değişiklik gösterdiği incelenmiştir. Bu tez kapsamında aşağıdaki yer alan sonuçlara ulaşılmıştır.

7.1. Olaya İlişkin Osilasyon Analizinde Alfa ve Beta Bandı Osilatör Yanıtların Nöral Aktivitesi

Sağlıklı kontrollerde ilk 300 ms'de hedef uyarı sırasında açığa çıkan alfa faz kilitlenmesi hedef olmayan uyarı sırasında açığa çıkan alfa faz kilitlenmesinden yüksektir. Parkinson hastalarında ve özellikle kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında hedef uyarı sırasında ilk 300 ms'de açığa çıkan alfa kilitlenmesinin bozulduğu görülmüştür. 300-600 ms'de açığa çıkan alfa faz kilitlenmesinde ise Parkinson hastalarında sağlıklı kontroller kadar faz kilitlenmesinin görüldüğü, hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan parkinson hastalarında ise 300-600 ms'de de bozulma olduğu tespit edilmiştir.

Beta faz kilitlenmesi analizlerinde sağlıklı kontrollerde hedef uyarı sırasında ilk 300 ms'de açığa çıkan beta yanıtının hedef olmayan uyarıdan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Parkinson hastalarında ve yine özellikle kognitif bozukluğu olan parkinson hastalarında hedef uyarı sırasında açığa çıkan beta faz kilitlenmesi sağlıklı kontrollerden düşüktür.

Dijital filtreleme analizleri ile elde edilen filtrelenmiş beta yanıtlarında da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı kontrollerde hedef uyarı sırasında açığa çıkan beta yanıtının her iki Parkinson hasta grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan parkinson hastalarında hedef uyarı sırasında açığa çıkan beta yanıtları diğer iki gruba göre en düşüktür.

7.1.1. Alfa yanıtlarının fonksiyonel anlamı ve çalışma sonuçlarının literatürdeki yeri

Yukarıda sıraladığımız sonuçlar literatürde ilk kez tanımlanan sonuçlardır. Arhan ve ark (202) yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerde seyrek uyarı paradigmasında hedef uyarı sırasında açığa çıkan alfa yanıtlarında uzama tespit

etmişlerdir. Alfa frekansında açığa çıkan yanıtlar Başar'ın teorisine göre beynin aktif halinin göstergesidir. Basar ve ark (203) yaptıkları çalışmalarda ilk 100 ms'de açığa çıkan alfa yanıtlarının duyuşal uyarılardan kaynaklandığını, 300 ms civarında uyarıl sonrası açığa çıkan alfa yanıtlarının ise daha çok kognitif uyarıl sonucunda açığa çıktığını belirtmiştir. Klimesch (204), uyarıl sonrası açığa çıkan alfa yanıtlarının inhibisyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Basar ve Guntekin (205) yakın zamanda yazdıkları derlemede alfa yanıtlarının genel olarak tek bir hipotez altında toplanamayacağı ve bu konuda genel ve kesin bir görüş bildirmenin henüz erken olduğunu sonuca varmışlardır. Başar ayrıca derleme makalesinde uyarıl öncesi alfa yanıtının çok önemli olduğunu bildirmiş, uyarıl öncesi alfa frekansını yüksek olması durumunda uyarıl geldikten sonra alfanın sönümlendiğı, uyarıl öncesi alfa frekansının düşük olduğu durumlarda ise alfanın yükseldiğini dile getirmiştir. Bizim çalışmamız genel olarak Başar'ın teorisini desteklemektedir. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde dikkat, algılama, hatırlama, çalışan bellek süreçlerinde artış gerektiren hedef uyarıl algılama sırasında alfa faz kilitlenmesinin hedef olmayan uyarıdan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, alfa yanıtının kognitif yoğunluk gerektiren bir uyarıl olduğunda faz kilitli olduğunu ve bu faz kilitlenmesindeki artışın alfa yanıt artışının beynin aktif bir sürecini gösterdiğinin kanıtıdır. Ayrıca hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan hastalarda hedef uyarıl sırasında alfa faz kilitlenmesinin sağlıklılarından düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç da yine alfa yanıtlarının beynin aktif, dikkat gerektiren süreçlerindeki yerini gösterir. Bu çalışmanın amaçlarından biri de Parkinson hastalarında kognitif bozukluğu olan ve olmayan grupları ayırt edebilecek biyobelirteçleri saptamaktır. Görsel seyrek uyarıl paradigmasında hedef uyarıl sırasında açığa çıkan azalmış alfa faz kitlemesi kognitif bozukluğu olan parkinson hastalarını kognitif bozukluğu olmayan parkinson hastalarından ve sağlıklı kontrollerden ayıran bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır.

7.1.2. Beta yanıtlarının fonksiyonel anlamı ve çalışma sonuçlarının literatürdeki yeri

Literatürde beta yanıtlarının genellikle somato-duyusal ve motor fonksiyonlarla ilişkilendirildikleri görülmektedir Pfurtscheller ve ark (174) Fakat bunun yanı sıra beta yanıtlarının görsel dikkat ile Wrobel (182) negatif resim gruplarını algılama sırasında Guntekin ve Basar (206), Woodruff ve ark (207) ve kognitif fonksiyonlarla da ilişkilendiren bir çok çalışma mevcuttur Guntekin ve ark (172) Kukleta ve ark (208).

Seyrek uyaran paradigması kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı iki yöntem kullanılmıştır. Bir grup araştırmacı seyrek uyaran paradigması sırasında denemeye katılan kişilerden hedef uyaran geldiğinde düğme basmalarını istemiş Karrasch ve ark (209), Mazaheri ve Picton (210) bir diğer araştırmacı grubu ise hedef uyaran geldiğinde kişilerin kaç hedef uyaran geldiğini saymalarını istemiştir Guntekin ve ark (172), Missonnier ve ark (211), Kukleta ve ark (208). Hedef uyaran geldiği sırada düğmeye basılmasını isteyen araştırmalarda beta yanıtlarının düştüğü, hedef uyaran sırasında hedef uyarının sayılması istenen araştırmalarda ise beta yanıtlarının yükseldiği görülmüştür. Guntekin ve ark (172) makalelerinde özellikle beta yanıtlarını araştıran çalışmalarda düğmeye basma etkisinin olmamasını gerektiğini savunmuşlardır. Buna sebep olarak beta yanıtlarının motor hareket sırasında Pfurtscheller ve ark (174), Pfurtscheller ve Berghold (212) hatta hareket düşünüldüğünde dahi düştüğünü gösteren çalışmaları göstermişlerdir.

Bu çalışmada biz de kognitif yanıtların genel etkilerini araştırdığımızdan ve motor hareketin beta yanıtlarına olan etkisini görmek istemediğimizden denemeye katılan kişilerden hedef uyarıları içlerinden saymalarını istedik. Sonuçlara bakıldığında hedef uyaran sırasında açığa çıkan filtrelenmiş beta yanıtlarının ve beta faz kilitletmesinin hedef uyaranda hedef olmayan uyarandan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Guntekin ve ark (172) görsel seyrek uyaran paradigması ile gerçekleştirdiği çalışmada da aynı şekilde hem filtrelenmiş beta yanıtlarının hem de beta faz kilitletmesinin hedef uyaranda hedef olmayan uyarandan yüksek olduğu belirtilmiştir. Farklı sağlıklı kontrollerle yapılan bu iki çalışmanın aynı sonuçları vermesi artmış beta yanıtlarının dikkat, algılama ve çalışan bellek ile

ilişkilendirilebileceği sonucunu doğurmuştur. Ayrıca Güntekin ve Başar bu çalışmalarında beta yanıtlarının hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak çalışmalarında sağlıklı kontroller ile hafif kognitif bozukluğu olan hastalar arasında istatistiksel fark $p=0.05$ düzeyinde kalmıştır. Deiber ve ark (213) 2015 yılında yaptığı çalışmada 2N-Back task paradigması sırasında sağlıklı kontrollerde açığa çıkan beta faz kilitlenmesinin hafif kognitif bozukluğu olan hastalardan yüksek olduğu fakat iki grup arasında istatistiksel sonucun yine Güntekin ve Başar'ın çalışmasında olduğu gibi $p=0.05$ olduğu görülmüştür. Bizim yaptığımız bu çalışmada sağlık kontrollerde açığa çıkan filtrelenmiş beta yanıtlarının ve beta faz kilitlenmesinin Parkinson hastalarında daha düşük olduğu tespit edilmiştir, bu fark özellikle sağlıklı kontroller ile hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan hastalar arasında anlamlı olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar çerçevesinde beta yanıtlarındaki artışın artmış bir kognitif bir süreci gösterdiği, hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda düşük olmasının ise yine Parkinson hastalığında kognitif bozulma süreçlerinde bir biyobelirteç olarak karşımıza çıktığı bu tez ile gösterilmiştir.

Bu tezde açığa çıkan sonuçlar ileride daha yüksek sayıda kişinin katılımları ile desteklenmeli ve sonuçları literatürle paylaşılmalıdır.

7.2. Bilişsel Düzeye Bağlı Olarak Kognitif Alanlarda Gözlemlenen Bozulma Paternleri

Çalışma sonucunda kişilerin değerlendirmeye alınan kognitif alanları; bellek, yürütücü işlevler ve viziyo-spsyal işlevleri'nin sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grupları arasındaki gözlemlenen nöropsikolojik değerlendirme paterni aşağıdaki sonuçlarda belirtilmiştir.

Parkinson Hastaları herhangi bir demans tablosu ile eşleşme dahi sıklıkla bellek kaybı şikayetine sahiptirler. Sonuçlara baktığımızda Taylor ve Saint-Cyr (214) Parkinson Hastaları'nın %30'nda kaydetmiş olduğu verbal bellek bozukluğu ile tutarlı olarak her üç grup arasında verbal bellek öğrenme puanının bilişsel bozulma düzeyine bağlı olarak azaldığını görüyoruz. Aynı şekilde verbal bellekte serbest

hatırlama düzeyi Ivory ve ark (215) demansı olmayan PH ile sağlıklı kontrol grubu arasında geri çağırma performansında kaydedilen düşük performansla benzer sonuçlar göstermektedir. Serbest hatırlama düzeyini her iki Parkinson grubu içerisinde karşılaştırdığımız da ise kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grubu lehine beklenen şekilde bozulma gözlemlenmiştir. PH, AD gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda gözlemlenen bellek kaybından farklı bir profile sahiptir. Temelde dominant olarak gözlemlenen yürütücü işlevlerdeki kayba bağlı olarak bellek bozukluğu görüldüğü düşünülmektedir Higginson ve ark (216). Bu bağlamda bellek kaybından ziyade bir kodlama strateji hatası olduğu, uygun ipuçları ile belleğe ulaşımın kolaylaştırılabildiği, PH'ye özgü bellek bozukluğu olarak değerlendirilmektedir Pillon ve ark (85). Bizim çalışmamızda da verbal bellek tanıma puanlarının gruplar arası değişimine baktığımızda sağlıklı kontrol grubundan kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grubuna gittikçe anlamlı derecede tanıma puanında bir artış gözlemlenmiştir. Her iki Parkinson grubunun tanıma puanlarını karşılaştırdığımızda ise tanıma puanları her iki grup için yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu da PH'de görülen yürütücü işlevlere bağlı klasik bellek bozukluğu yaklaşımını destekler nitelikte bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Görsel bellek PH'de belirgin bozulmanın izlendiği bir diğer bellek fenomenidir. Özellikle davranışsal spektrum içerisinde değerlendirilen halüsinasyon deneyimleyen PH'ler de görsel bellek bozukluğu sağlıklı ve görsel halüsinasyon deneyimlemeyen PH'lere göre daha belirgindir Ramirez-Ruiz ve ark (217). Bizim çalışmamızda görsel bellek değerlendirmesi için uyguladığımız WMS Görsel bellek alt testi bileşenleri olan anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama performansı genel literatür ve Barnes ve Boubert (218) yapmış olduğu görsel bellek değerlendirmesi ile tutarlılık göstermeyip kognitif bozukluğu olmayan PH'ler ve sağlıklı kontroller arasında görsel bellek değerlendirmesi açısından farklılık kaydedilmemiştir. Buna karşın kognitif bozukluğu olmayan PH grubu ile kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grubu arasında büyük derecede görsel bellek bozukluğu farklılığı kaydedilmiştir.

Yürütücü işlevler ve dikkat alanında gözlemlenen işlev kaybı PH spektrumunu ayırıştırıcı özelliğe sahip olup diğer kognitif alanlarla kıyaslandığında öncelikli olarak bozulmanın görüldüğü ve demansiyel sürecin gelişimini tahmin edici etken olarak değerlendirilmektedir Janvin ve ark (60). Yürütücü işlevler başlığı altında cevap inhibisyonu, enterferans kontrolü, çalışan bellek ve kognitif esneklik gibi birden fazla yukarıdan aşağı zihinsel süreç gerektiren bilişsel faaliyet tanımlanmaktadır. Bundan dolayı çalışmada da kapsamlı şekilde değerlendirme yapabilmek adına Stroop Testi, Kelime Çağrışım Testi (K-A-S), Kategorik Akıcılık Testi ve Saat Çizme Testi gibi birden fazla test aracılığıyla ayrıntılı analiz gerçekleştirilmiştir.

İnhibisyon, enterferans kontrolü, kognitif esneklik gibi bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan Stroop testi kendi içinde enterferans süresi ve stroop hata olmak üzere iki alt parametrede değerlendirilmiştir. Major bulgumuz sağlıklı kontrol ile kognitif bozukluğu olan ve olmayan PH grupları arasında enterferans skoru açısından anlamlı bir fark olmamasıdır Hsieh ve ark (219) yılında PH ve sağlıklı kontroller arasında yapmış olduğu Stroop Test sonuçları ile korele bir sonuç elde etmiş olup göre her iki PH grubu ile sağlıklı kontroller arasında enterferans skoru açısından farklılık görülmemiştir. Bu duruma PH'nin renkli kelimelerin otomatik olarak okunmasını baskılamada zorlandıklarından dolayı sağlıklı kontroller ile benzer enterferans skoruna sahip oldukları şeklinde bir açıklama getirilmiştir. Hsieh'in (2008) PH ile sağlıklı kontroller arasında saptamış olduğu Stroop hata skoru karşılaştırması bizim çalışmamızdaki sağlıklı kontroller ve kognitif bozukluğu olmayan PH hastaları arasında da gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte kognitif bozukluğu olan ve olmayan PH'ler arasında stroop hata skoru belirgin şekilde farklılaşmıştır. Bu durumda kognitif bozulmaya gidişte referans alınacak bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

Pek çok çalışmada demans tablosunun gelişiminde belirleyici parametre olarak değerlendirilen Kelime Çağrışım Testi (K-A-S) diğer ismiyle Fonemik Akıcılık Parkinson Hastalarında belirli bir bozulma paterni olarak görülmektedir Zgaljardic ve ark (70). Kelime çağrışım testi temelde fonemik ve semantik ip uçları ile içsel kelime üretme becerisini değerlendirmektedir Homack ve ark (220). Aynı zamanda akıcılık testi ile planlama becerisi de izlenebilmektedir. Uygulanmış olan test sonucunda her

üç grubun karşılaşmasına baktığımızda sağlıklı kontrol ile kognitif bozukluğu olmayan PH arasında anlamlı farklılık görülmezken kognitif bozukluğu olan ve olmayan PH grupları arasında belirgin farklılığın olduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda genel olarak fonemik akıcılık testinde sağlıklı kontroller ve PH'ler arasında kayda değer klinik bir değişim olmadığını öne süren çalışmalar olduğu gibi örneğin Dujardin ve ark (71) ailesel PH, sporadik PH ve sağlıklı kontroller arasında yapmış olduğu fonemik akıcılık testi sonucunda herhangi bir farklılığın olmadığını öne sürmektedir diğer yandan Zgaljardic ve ark (70) PH ile sağlıklı kontroller arasında fonemik akıcılık testinde belirgin fark bulmuştur. Aynı şekilde bir diğer Kelime Çağrışım Testi olan Kategorik Akıcılık (Semantik Akıcılık), fonemik akıcılık testi ile ölçmüş olduğumuz bilişsel faaliyetlere ek olarak set değiştirme becerisini de değerlendirmektedir. Bu test değerlendirmesi sonucunda da fonemik akıcılık testi ile benzer sonuç elde etmiş olup ilerleyen kognitif bozulmaya paralel olarak işlev kaybı görülmüştür. Set değiştirme performansı ve belirli bir zaman içerisinde kelime listesi üretmeyi sürdürme gibi bilişsel işleyişler anatomik olarak DLPFK ile ilişkilendirilmiştir Dias ve ark (221). PH'de gözlemlenen DLPFK ile striatum arasındaki frontostriatal döngüdeki dopaminerjik işlev kaybı fonemik ve semantik akıcılıktaki bozulmayı açıklar nitelikte bir indirgemedir.

Hem vizyospasyal, vizyokontrüksiyonel işlevler hem de planlama, soyutlama becerisi gibi frontal işlevlerin değerlendirilmesi için basit ve bir o kadar işlevsel olan saat çizme testi pek çok hastalık spektrumunda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar ile beraberinde meydana gelen demansiyel süreçlerin ayırımını da kullandığı gibi Libon ve ark (222) Parkinson Hastalığında da kognitif işlev kaybının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır Cahn-Weiner ve ark (223). Çalışma sonucunda da kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grubu ile kognitif bozukluğu olmayan PH grubu arasında anlamlı derecede farklılaşmış literatürle tutarlı olarak demansiyel sürecin ayrıştırılmasında kullanışlı bir araç olduğu argümanı desteklenmiştir.

Parkinson hastalarında, nöropsikolojik testlerde en sık karşılaşılan anormalliklerden biri vizyospasyal işlevlerdeki performans kaybıdır Pirozzolo ve ark (61) ve değerlendirilmeye alınan vakaların yaklaşık % 90'nın da gözlemlenmektedir Sandyk (224). Çalışmada vizyospasyal işlevlerin değerlendirmesi için genel kabul görmüş Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi ve Yüz Tanıma Testi kullanılmıştır. Montse ve ark (80) Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi çalışması ile benzer şekilde kognitif bozukluğu olan PH ile sağlıklı kontroller arasında çizgi yönü belirleme testinde farklılık kaydedilmiştir. Aynı farklılık Benton Yüz Tanıma testinde de gözlemlenmiştir. Basal ganglianın vizyospasyal fonksiyonlarda spesifik rolü olduğu hipotezinin literatürde hayvan deneyleri ile desteklenmiş olması Chorover ve Gross (81) Parkinson Hastalığının etiyolojik nedeni olan basal ganglionlardaki dopaminerjik işlev kaybı sonucunda vizyospasyal işlevlerdeki bozulmanın ana kaynağı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Elde ettiğimiz sonuçlarda bu önermeyi kabul eder niteliktedir.

7.3. Olaya İlişkin Osilasyon ve Faz Kilitlenmesi Analizlerinde Alfa ve Beta Bandı Osilatör Yanıtların Nöropsikolojik Testler İle Fonksiyonel İlişkililiği

Kognitif değerlendirme kapsamında gerçekleşmiş olan nöropsikolojik testler ile görsel uyarılmış potansiyellerin alfa ve beta bandlarında filtrelenmesi sonucu elde edilen olaya ilişkin potansiyellerin kaydedildiği elektrot çiftleri ve faz kilitlenme değerleri arasında görülen ilişkinin yönünü ve gücünü değerlendirebilmek adına korelasyon analizi yapılmıştır.

Tüm sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan PH ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D katılımcıları tek bir grup olarak değerlendirdiklerinde OİO analizi sonucunda alfa bandında üç kortikal (C4, T8, P4) EEG kaynağının genlikleri SMMDT testi ile korelasyon göstermiştir. Aynı şekilde parietal (P3) beta faz kilitlenmesi değerleri ile de SMMDT arasında korelasyonel ilişki saptanmıştır. SMMDT testi kendi içerisinde pek çok alt bölümün bir araya gelmesi ile oluşan genel kognitif tarama testidir. SMMDT'i; zaman-yer oryantasyonu, bellek, dikkat, dil ve görsel mekansal işlevler gibi beş ana başlıktan oluşup hastalıklara bağlı gelişen bilişsel fonksiyon bozukluklarını değerlendirme de duyarlıdır Hansch ve ark (225). Bu sonuçta da önceki çalışmalarla benzer olarak kortikal (posterior kortikal ritmin)

EEG ritminin patolojik yaşlanma olarak değerlendirilen global kognitif düzeyin (SMMDT) fonksiyonuna bağlı olarak değiştiği görülmüştür Babiloni ve ark (226).

Oddball paradigması algı, odaklanmış dikkat, öğrenme ve bellek gibi çeşitli kognitif işlevlerle ilişkilendirilmiş olup Basar-Eroglu ve Basar (140) içsel olarak kognitif uyarılmış potansiyeller kısa süreli bellek'in tezahürü olabileceği düşünülmüştür Basar ve ark (149). Bu bağlamda vizüel oddball paradigması sonucunda Temporal yerleşimli T8 elektrotundan kaydedilen alfa EEG genliği ve C3-TP7 alanlarından kaydedilen beta faz kilitlenmesi değerleri ile Görsel Bellek Testinin alt parametresi olan anlık bellek puanı arasında korelasyon görülmüştür. Bu durum Jensen Ole (162) uygulamış oldukları bellek testi esnasında kısa süreli akılda tutma sürecinde kaydetmiş oldukları posterior alfa ritmini destekler nitelikte bir bulgudur.

Jokisch ve Jensen (227) yapmış oldukları çalışma sonucunda yüzlerin yönünün belirlenmesinden ziyade yüz tanıma fazı esnasında daha yüksek güçte alfa ritmine sahip olunması bizim çalışmamızda Yüz Tanıma Testi ile temporal yerleşimli alfa bandı arasında kaydedilmiş olan korelasyon sonucu ile uyumlu olup yüz tanıma işlevinin gerçekleştirildiği bilinen anatomik lokalizasyon ile de ilişkilendirilmiştir.

Klasik, geleneksel inanca göre beyin osilasyonlarının uzun süreli bellek üzerinde etkisi hücreler arasında senkronize ateşlemeleri başlatarak sinaptik plastisite etkisine dayanmaktadır. Bu yüzden pek çok öncü çalışma episodik bellek için osilasyon senkronizasyonlarına bakarak teta ve gama bandında görülen artış ile ilişkilendirmiştir Hanslmayr ve ark (228). Bu klasik görüşün yanı sıra alfa frekans osilasyonu (8-12 Hz) talamakortikal etkileşim ile ilişkilendirilip dikkat, bellek gibi kognitif işlemler ve uyanıklık tarafından modüle edildiği öne sürülmüştür Babiloni ve ark (229), Klimesch (150). Bu pacemaker alfa ritminin altında yatan jeneratör mekanizma ise belirli talamik çekirdekler ile birlikte talamus'un retiküler çekirdeği olarak bilinmektedir Steriade ve ark (230). Herhangi bir patoloji sonucu talamakortikal afferent projeksiyonlarda meydana gelen bozulma alfa osilatör sisteminde işlev kaybına sebebiyet verip Partanen J. (231) oluşan desenkronizasyon sonucuna paralel olarak modüle ettiği bilişsel işlevlerde de fonksiyonel kayıp göstermektedir. Bizim çalışma popülasyonumuzda ise Parkinson Hastalığının altında yatan basal ganglionlar, talamus ve korteksin içerisinde yer aldığı nöral

mekanizmada meydana gelen dopaminergic yıkımı göz önünde bulundurduğumuzda ortaya çıkan alfa osilatör değişimlerin kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Bu çerçevede Parkinson Hastalarına uygulanmış olan verbal bellek testinin alt bileşenleri olan toplam öğrenme puanı, kendiliğinden geri çağırma ve tanıma puanlarının frontal ve oksipital kaynaklı alfa faz kilitlenmesi değerleri ile arasında korelasyon görülmesi patoloji sonucu meydana gelen bozulmuş projeksiyonlar ile alfa osilasyonu arasında ilişki olduğu yönündeki düşünceyi desteklemiştir. Aynı şekilde alfa ile birlikte bellek işlevlerinde etkin rolü olduğu düşünülen beta osilasyonunda da Hanslmayr ve ark (228) verbal bellek testi'nin her üç alt birimi ile posterior alandan kaydedilmiş beta faz kilitlenmesi değerleri arasında bir korelasyon görülmüştür. Bu durumda Deiber ve ark (189) yapmış olduğu çalışmada teta ve beta frekanslarında tanımlamış olduğu fronto-posterior dağılımlı bellek ağının her ne kadar frontal ilişkililiği bulunmamış olsa dahi yaygın posterior alan ilişkisini desteklemiştir.

Parkinsona özgü öncü bozukluklar arasında değerlendirilen yürütücü işlevler özellikle 3 farklı nonmotor frontostriatal döngü ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar anterior singulat korteks (dikkat işlevlerini regülasyonu), dorsolateral prefrontal korteks (set değiştirme, kompleks problem çözme geri çağırma, organizasyon, çalışan bellek) ve orbitofrontal korteks (karar verme, impulse kontrol, perseverasyon ve mood) den kaynaklanıp basal ganglionlar projekte olan döngülerdir Zgaljardic ve ark (232). Alfa ve beta bandı aktiviteleri de dikkat, dikkati sürdürme, çalışan bellek ve cevap inhibisyonu gibi kognitif süreçlerde elektrofizyolojik tabanlı bir işleve sahip olup çeşitli çalışmalarla fonksiyonel ilişkililikleri tanımlanmıştır. Bu bağlamda Huster ve ark (186) cevap inhibisyonu esnasında fronto-santral beta aktivitesi kaydı gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada inhibisyon değerlendirmesi için kullanılan Stroop Testi'nin hata puanı ile santral alanda Huster'in çalışmasına uygun kaydedilen beta faz kilitlenmesi değerleri ile arasında korelasyon bulunmuştur. Buna karşın frontal alanda bir korelatif ilişki kaydedilmemiştir. Aynı zamanda parietal alanda kaydedilen beta band aktivasyonu ile de stroop hata arasında bir korelasyon mevcuttur bu yönden de genel fronto-santral beta aktivitesi görüşünden farklılaşmıştır. Bununla birlikte fonemik ve semantik akıcılık ile değerlendirilen pek çok yürütücü işlev fonksiyonunun da alfa ve beta bandı ile arasında korelasyon kaydedilmiştir. Semantik akıcılık olarak değerlendirdiğimiz içsel kelime üretme becerisi, planlama

gibi bilişsel işlevler ile P3 ve O2 EEG alanlarından kaydedilen alfa faz kilitlenmesi ve Cz ve Pz EEG alanlarından kaydedilen beta band aktivasyonu arasında korelasyon görülmüştür. Fonemik akıcılık ise sadece beta band aktivitesinde meydana gelmiş olup santral, parietal ve oksipital alanı kapsayan üç alanda korelasyon ilişkisi izlenmiştir.

Saat çizme testi doğası gereği birden fazla kognitif işlevi değerlendirdiği için yaygın olarak frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal ve oksipital alan kaynaklı beta faz kilitlenmesi değerleri ile saat çizme skoru arasında korelasyon izlenmiştir. Ayrıca vizyospasyal işlevleri değerlendirdiğimiz nerede yolunu aktive eden Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi ile de parietal ve temporoparietal alandan kaynaklanan alfa ve beta faz kilitlenmesi değerleri korelatif ilişki göstermiştir. Bu sonuçla ayrıca çizgi yönü belirlemede anatomik tutarlılıkta sergilenmektedir.

8. SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilmiş sonuçlar aşağıda görüldüğü gibi sıralanabilir;

1. Sağlıklı kontrollerde ilk 300 ms'de hedef uyaran sırasında açığa çıkan alfa faz kilitlenmesi hedef olmayan uyaranda açığa çıkan alfa faz kilitlenmesinden yüksektir.
2. Parkinson Hastalarında ve özellikle kognitif bozukluğu olan Parkinson Hastalarında hedef uyaran sırasında ilk 300 ms'de açığa çıkan alfa kilitlenmesinin bozulduğu görülmüştür.
3. Beta faz kilitlenmesi analizlerinde sağlıklı kontrollerde hedef uyaran sırasında ilk 300 ms'de açığa çıkan beta yanıtlarının hedef olmayan uyarandan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Parkinson Hastalarında ve yine özellikle kognitif bozukluğu olan Parkinson Hastalarında hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta faz kilitlenmesi sağlıklı kontrollerden düşüktür.
4. Sağlıklı kontrollerde hedef uyaran sırasında açığa çıkan filtrelenmiş beta yanıtlarının her iki Parkinson hasta grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan Parkinson Hastalarında hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtları diğer iki gruba göre düşüktür.
5. Bilişsel düzeyde bozulmaya paralel olarak sağlıklı kontrol, kognitif bozukluğu olmayan PH ve kognitif bozukluğu olan PH-HKB/D grupları boyunca filtrelenmiş beta yanıtlarında kademeli olarak düşüş görülmüştür.
6. Filtrelenmiş beta yanıtlarının her üç grup için kognitif düzeye bağlı olarak düşüşüne benzer şekilde alfa ve beta faz kilitlenmesi değerlerinde de artmış kognitif bozukluğa paralel olarak faz kilitlenmesi yanıtlarında bozulma görülmektedir.
7. Nöropsikolojik açıdan verbal bellek dışında değerlendirilmeye alınan diğer testler kognitif bozukluğu olmayan PH'yi sağlıklı kontrollerden ayırmada yeterli olmayıp daha çok kognitif bozukluğu olan ve olmayan PH grupları arasındaki kognitif fonksiyonel bozukluğa duyarlılık göstermiştir.
8. Nöropsikolojik testler ile görsel uyarılmış potansiyellerin alfa ve beta bandlarında filtrelenmesi sonucu elde edilen olaya ilişkin potansiyellerin kaydedildiği elektrot

çiftleri ve faz kilitlenme yanıtları arasındaki korelasyon gücü özellikle yürütücü işlevlerde ve bellek değerlendirmesi ile fonksiyonel ilişkililik göstermiştir.

9. Beta faz kilitlenmesi yanıtı ile çok sayıda nöropsikolojik test arasında korelatif ilişki görülmüştür. Major ilişkililiğin görüldüğü alanlar ise yürütücü işlevler ve bellek alanlarıdır.

Çalışmanın literatür, klinik ve ileriki çalışmalara katkısı;

- i. Elde edilmiş veriler doğrultusunda klinik açıdan değerlendirdiğimiz de vizüel uyarılmış potansiyeller sonucu PH'de ortaya çıkan beta bandı osilatif yanıtının kognitif bozukluğa bağlı olarak kademeli düşüşü PH'ye ait bir biyobelirteç olarak değerlendirilip yapılacak olan destekleyici çalışmalar ile standardizasyonunun geliştirilmesi literatür, klinik ve ileriki çalışmalar açısından önem arz etmektedir.
- ii. Aynı durum alfa ve beta faz kilitlenmesi yanıtları sonucunda elde edilmiş olan hastalığa özel paterni göz önünde bulundurarak değerlendirmeye alınan katılımcı sayısını artırıp çalışmanın tutarlılığını ve biyobelirteç olarak değerlendirilme gücünü devam niteliğinde yapılacak olan çalışmalar ile geliştirmek klinik ve elektrofizyolojik açıdan var olan literatür açığını kapamak adına önemlidir.
- iii. Heterojenik kognitif bozulma paternine sahip olan PH hastaları için daha detaylı ayrışımın yapılması adına HKB ve demans hastalarını ayrı gruplar içerisinde ele almak süreç içerisinde değişen bilişsel faaliyetlerdeki bozulmayı daha net gösterecektir.
- iv. Ayrıca farklı domainlerde gözlemlenen HKB alt gruplarının kendi içerisinde ayrıştırılarak bilişsel bozukluk paterninin tanımlanması ve her bir HKB alt grubunun yapılacak olan uzlamsal çalışmaya göre demansiyel sürecin gelişimini tahmin edilmesinde nasıl farklılaştığını tanımlamak şuan var olan literatür boşluğunu ve buna bağlı olarak değişen klinik ve farmakolojik tedavi açısından çalışmaya değer bir konudur.
- v. Bununla birlikte literatürde PH'ye özgü bozulmaları daha iyi sergileyen diğer motor semptomlar ile ilgili betimleyici bir çalışmanın olmaması bu alanı bakır kılıp özellikle kognitif bozulmanın gerçekleşmediği erken dönemde elektrofizyolojik açıdan fonksiyonel ilişkililiğinin belirlenmesi hastalığın bilişsel

süreç içerisinde değişimini tanımayı ve sürece farmakolojik açıdan müdahale etme şansını arttıracaktır.



9. KAYNAKÇA

1. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996;14(2):317-35.
2. Hickey P, Stacy M. Adenosine A2A antagonists in Parkinson's disease: what's next? *Current neurology and neuroscience reports.* 2012;12(4):376-85.
3. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
4. Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol.* 2012;3:88.
5. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:198316.
6. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2012;27(3):349-56.
7. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology.* 2003;60(3):387-92.
8. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology.* 2009;66(12):1447-55.
9. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):15-21.
10. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 2.
11. Lewis PA. James Parkinson: the man behind the shaking palsy. *J Parkinsons Dis.* 2012;2(3):181-7.

12. Johnels B, Ingvarsson PE, Holmberg B, Matousek M, Steg G. Single-dose L-dopa response in early Parkinson's disease: measurements with optoelectronic recording technique. *Mov Disord.* 1993;8(1):56-62.
13. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2008;79(4):368-76.
14. Wright Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):143-51.
15. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci.* 2015;36(3):411-3.
16. Roos RA, Jongen JC, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(3):236-42.
17. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2013;28(1):24-30.
18. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 1:35-8.
19. Adler CH, Ahlskog JE. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*: Humana Press; 2000.
20. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. *Public Health Rep.* 1959;74(7):581-93.
21. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol.* 2001;50(1):56-63.
22. Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, Andersen KK, Christensen J, Schernhammer ES, et al. Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study. *American journal of epidemiology.* 2015;181(10):808-16.
23. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* 2007;64(10):666-72.

24. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord.* 1996;11(1):17-23.
25. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a008888.
26. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2007;16 Spec No. 2:R183-94.
27. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26 Suppl 1:S1-58.
28. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics.* 2009;18(R1):R48-59.
29. Sundal C, Fujioka S, Uitti RJ, Wszolek ZK. Autosomal dominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S7-10.
30. Lopez G, Sidransky E. Autosomal recessive mutations in the development of Parkinson's disease. *Biomarkers in medicine.* 2010;4(5):713-21.
31. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior.* 2009;45(8):915-21.
32. Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *The Lancet.* 1998;351(9118):1801-4.
33. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.
34. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-75.
35. Nadjar A, Brotchie JM, Guigoni C, Li Q, Zhou SB, Wang GJ, et al. Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2006;26(34):8653-61.
36. Purves D. *Neuroscience: Sinauer Associates; 2012.*

37. Sinha N, Manohar S, Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol*. 2013;7(2):255-83.
38. Stepien K, Dzierzega-Leczna A, Tam I. [The role of neuromelanin in Parkinson's disease--new concepts]. *Wiad Lek*. 2007;60(11-12):563-9.
39. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114 (Pt 5):2283-301.
40. Stern MB. Parkinson's disease: early diagnosis and management. *J Fam Pract*. 1993;36(4):439-46.
41. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:428010.
42. Cheng D, Jenner AM, Shui G, Cheong WF, Mitchell TW, Nealon JR, et al. Lipid pathway alterations in Parkinson's disease primary visual cortex. *PloS one*. 2011;6(2):e17299.
43. Holdorff B, Rodrigues e Silva AM, Dodel R. Centenary of Lewy bodies (1912-2012). *Journal of neural transmission*. 2013;120(4):509-16.
44. Duyckaerts C, Hauw JJ. [Lewy bodies, a misleading marker for Parkinson's disease?]. *Bull Acad Natl Med*. 2003;187(2):277-92; discussion 92-3.
45. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(5):436-46.
46. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110(5):517-36.
47. van den Berg-Vos RM, Visser J, Franssen H, de Visser M, de Jong JM, Kalmijn S, et al. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1036-47.
48. van de Berg WDJ, Hepp DH, Dijkstra AA, Rozemuller JAM, Berendse HW, Foncke E. Patterns of alpha-synuclein pathology in incidental cases and clinical subtypes of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012;18:S28-S30.
49. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165-72.

50. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
51. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
52. Quinn N. Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *BMJ*. 1995;310(6977):447-52.
53. Benamer H. Parkinsonism and tremor disorders. A clinical approach. *The Libyan journal of medicine*. 2007;2(2):66-72.
54. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15 Suppl 1:14-20.
55. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2009;256 Suppl 3:293-8.
56. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology*. 1992;42(1 Suppl 1):6-16; discussion 57-60.
57. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;289(1-2):18-22.
58. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 7):1787-98.
59. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 11):2958-69.
60. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(9):1343-9.
61. Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kuskowski MA. Dementia in Parkinson disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*. 1982;1(1):71-83.
62. Hanna-Pladdy B, Jones K, Cabanban R, Pahwa R, Lyons KE. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2013;3(1):168-78.

63. Kurtz AL, Kaufer DI. Dementia in Parkinson's disease. Current treatment options in neurology. 2011;13(3):242-54.
64. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2010;9(12):1200-13.
65. Diamond A. Executive functions. Annual review of psychology. 2013;64:135-68.
66. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011;26(13):2305-15.
67. Parker KL, Lamichhane D, Caetano MS, Narayanan NS. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. Frontiers in integrative neuroscience. 2013;7:75.
68. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology. 2009;72(13):1121-6.
69. Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, de Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2007;13(6):920-32.
70. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin A, et al. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2006;28(7):1127-44.
71. Dujardin K, Defebvre L, Grunberg C, Becquet E, Destee A. Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. Brain : a journal of neurology. 2001;124(Pt 2):389-98.
72. Farina E, Gattellaro G, Pomati S, Magni E, Perretti A, Cannata AP, et al. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. European journal of neurology. 2000;7(3):259-67.
73. Colman KS, Koerts J, van Beilen M, Leenders KL, Post WJ, Bastiaanse R. The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's

disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior.* 2009;45(8):930-42.

74. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2001;124(Pt 12):2503-12.

75. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn.* 2000;42(2):183-200.

76. Koziol LF, Budding DEUhbgetbiv. *Subcortical Structures and Cognition: Implications for Neuropsychological Assessment: Springer New York; 2009.*

77. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research.* 2002;53(2):647-54.

78. Lee AC, Harris JP, Calvert JE. Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1998;36(1):109-14.

79. Hovestadt A dJG, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease.

. 1987.

80. Montse A, Pere V, Carme J, Francesc V, Eduardo T. Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of clinical and experimental neuropsychology.* 2001;23(5):592-8.

81. Chorover SL, Gross CG. Caudate Nucleus Lesions: Behavioral Effects in the Rat. *Science.* 1963;141(3583):826-7.

82. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology.* 1997;244(1):2-8.

83. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology.* 1982;32(2):133-7.

84. Green J, Mcdonald, W. M., MD; J.L. Vitek, MD, PhD; M. Evatt, MD; A. Freeman, MD; M. Haber, PhD; R.A.E. Bakay MST, RN, MSN; B. Sirockman, BS; and M.R. DeLong, MD. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. 2002.

85. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of neurology.* 1993;50(4):374-9.

86. Levine BE, Llabre, M. M., Scott Reisman, Ph.D., WilliamJ. Weiner MD, M.C. Brown PD. A Retrospective Analysis of the Effects of Anticholinergic Medication on Memory Performance in Parkinson's Disease. 1991.
87. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1995;45(9):1691-6.
88. Pillon B, Lewy F. and Dubois Cognitive Deficit and Dementia in a Parkinson's Disease Handbook of Neuropsychology. 2001.
89. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(9):1043-9.
90. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54(8):1596-602.
91. Wickremaratchi MM, Perera D, O'Loughlen C, Sastry D, Morgan E, Jones A, et al. Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(7):805-7.
92. Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of neurology*. 2007;254(1):38-45.
93. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, Antonijoan R, Berthier ML, Gironell A. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119 (Pt 6):2121-32.
94. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain : a journal of neurology*. 1992;115 (Pt 6):1701-25.
95. Poewe W, Berger W, Benke T, Schelosky L. High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Annals of neurology*. 1991;29(6):670-3.

96. Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs & aging*. 2000;16(5):365-79.
97. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England journal of medicine*. 1988;318(14):876-80.
98. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. l-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1431-41.
99. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(8):1123-30.
100. Huber SJ, Paulson GW, Shuttlesworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1988;51(6):855-8.
101. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2004;61(12):1906-11.
102. Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2005;17(3):310-23.
103. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58(10):1501-4.
104. Sano M, Stern Y, Williams J, Cote L, Rosenstein R, Mayeux R. Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Archives of neurology*. 1989;46(12):1284-6.
105. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990;53(7):597-602.

106. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1996;8(1):20-5.
107. Norman S, Troster AI, Fields JA, Brooks R. Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(1):31-6.
108. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1997;54(8):982-6.
109. Reisberg B, Ferris, S. H., J. de Leon, Elia Sinaiko, Emile Franssen AK, Pervez Mir, Jeffrey Borenstein,, Ajax E. George ES, Gertrude Steinberg, and Jacob Cohen. Stage-Specific Behavioral, Cognitive, and In Vivo Changes in Community Residing Subjects With Age-Associated Memory Impairment and Primary Degenerative Dementia of the Alzheimer Type.
110. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *The Lancet*. 1997;349(9068):1793-6.
111. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
112. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2001;58(3):397-405.
113. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(9):1129-36.
114. Lee JE, Cho KH, Song SK, Kim HJ, Lee HS, Sohn YH, et al. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(1):7-16.
115. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, Blais H, Rompre S, Colombo R, et al. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep

behavior disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(8):1529-33.

116. Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babic T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *European journal of neurology*. 2008;15(2):128-33.

117. Pai MC, Chan SH. Education and cognitive decline in Parkinson's disease: a study of 102 patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;103(4):243-7.

118. Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*. 2011;102(6):441-59.

119. Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. *Journal of neural transmission*. 2013;120(1):157-67.

120. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(6):1221-6.

121. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-6.

122. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(10):1255-63.

123. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of neurology*. 1984;41(8):874-9.

124. Troster AI, Fields JA. Frontal cognitive function and memory in Parkinson's disease: toward a distinction between prospective and declarative memory impairments? *Behavioural neurology*. 1995;8(2):59-74.

125. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, Peppe A, Perri R, Fadda L, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PloS one*. 2014;9(1):e86233.

126. Karbowski K. [Electroencephalography and epileptology in the 20th century]. *Praxis*. 1995;84(49):1465-73.

127. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta medica Croatica : casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*. 2005;59(4):307-13.
128. Bladin PF. W. Grey Walter, pioneer in the electroencephalogram, robotics, cybernetics, artificial intelligence. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2006;13(2):170-7.
129. Hallez H, Vanrumste B, Grech R, Muscat J, De Clercq W, Vergult A, et al. Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2007;4:46.
130. Ramirez JM, Tryba AK, Pena F. Pacemaker neurons and neuronal networks: an integrative view. *Current opinion in neurobiology*. 2004;14(6):665-74.
131. Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*. 1988;242(4886):1654-64.
132. Leznik E, Llinas R. Role of gap junctions in synchronized neuronal oscillations in the inferior olive. *Journal of neurophysiology*. 2005;94(4):2447-56.
133. Jahnsen H, Llinas R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *The Journal of physiology*. 1984;349:205-26.
134. Gray CM, McCormick DA. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science*. 1996;274(5284):109-13.
135. Llinas RR, Grace AA, Yarom Y. In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(3):897-901.
136. Silva LR, Amitai Y, Connors BW. Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science*. 1991;251(4992):432-5.
137. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993;262(5134):679-85.
138. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1997;26(1-3):31-49.

139. Bragin A, Jando G, Nadasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsaki G. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(1 Pt 1):47-60.
140. Basar-Eroglu C, Basar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *The International journal of neuroscience*. 1991;60(3-4):227-37.
141. Başar E, Güntekin B, Öniz A. Principles of oscillatory brain dynamics and a treatise of recognition of faces and facial expressions. 2006;159:43-62.
142. Adrian ED, Matthews BH. The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of physiology*. 1934;81(4):440-71.
143. Pollen DA, Trachtenberg MC. Alpha rhythm and eye movements in eidetic imagery. *Nature*. 1972;237(5350):109-12.
144. Chatrian GE, Petersen MC, Lazarte JA. The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1959;11(3):497-510.
145. Pollen DA, Trachtenberg MC. Some problems of occipital alpha block in man. *Brain research*. 1972;41(2):303-14.
146. Ray WJ, Cole HW. EEG activity during cognitive processing: influence of attentional factors. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1985;3(1):43-8.
147. Mulholland T. Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1995;19(3):263-79.
148. Basar E, Guntekin B. A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2012;86(1):25-38.
149. Basar E, Schurmann M, Basar-Eroglu C, Karakas S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1997;26(1-3):5-29.
150. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research Brain research reviews*. 1999;29(2-3):169-95.

151. Solis-Ortiz S, Guevara MA, Corsi-Cabrera M. Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1047-57.
152. Tops M, van Peer JM, Wester AE, Wijers AA, Korf J. State-dependent regulation of cortical activity by cortisol: an EEG study. *Neuroscience letters*. 2006;404(1-2):39-43.
153. Raveendran PaN, S. C. EEG Peak Alpha Frequency as an Indicator for Physical Fatigue. 2007.
154. Bazanova O. Comments for Current Interpretation EEG Alpha Activity: A Review and Analysis. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2012;02(02):239-48.
155. Andersen PaA, S. A. . Physiological basis of the alpha rhythm. 1969.
156. Liu Z, de Zwart JA, Yao B, van Gelderen P, Kuo LW, Duyn JH. Finding thalamic BOLD correlates to posterior alpha EEG. *Neuroimage*. 2012;63(3):1060-9.
157. Lopes de Silvia VL, T. H. M. T., Schruer, C. F. and Leeuwen, S. Lopes de Silvia. 1973.
158. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1996;24(1-2):61-100.
159. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*. 2007;53(1):63-88.
160. Pfurtscheller G. Spatiotemporal ERD/ERS patterns during voluntary movement and motor imagery. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 2000;53:196-8.
161. Klimesch W. alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in cognitive sciences*. 2012;16(12):606-17.
162. Jensen Ole GJ, Kuonios John and Lisman John. Oscillations in the Alpha Band (9-12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Short-term Memory Task 2002.
163. Busch NA, Herrmann CS. Object-load and feature-load modulate EEG in a short-term memory task. *Neuroreport*. 2003;14(13):1721-4.
164. Sauseng P, Klimesch W, Schabus M, Doppelmayr M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working

- memory. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2005;57(2):97-103.
165. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neuroscience letters*. 1998;244(2):73-6.
166. Palva S, Linkenkaer-Hansen K, Naatanen R, Palva JM. Early neural correlates of conscious somatosensory perception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(21):5248-58.
167. Basar E. A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2012;86(1):1-24.
168. Basar E. Important Associations Among EEG Dynamics, Event-Related Potentials, Short-Term Memory and Learning
1985.
169. Klimesch W, Doppelmayr M, Rohm D, Pollhuber D, Stadler W. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? *Neuroscience letters*. 2000;284(1-2):97-100.
170. Murthy VN, Fetz EE. Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(12):5670-4.
171. Salenius S, Hari R. Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Current opinion in neurobiology*. 2003;13(6):678-84.
172. Guntekin B, Emek-Savas DD, Kurt P, Yener GG, Basar E. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage Clinical*. 2013;3:39-46.
173. Donner TH, Siegel M. A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends in cognitive sciences*. 2011;15(5):191-9.
174. Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1996;98(4):281-93.

175. Jasper HH, Andrews HL. Human Brain Rhythms: I. Recording Techniques and Preliminary Results. *The Journal of General Psychology*. 1936;14(1):98-126.
176. Jasper HaP, W. Electroencephalograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. 1949.
177. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999;110(11):1842-57.
178. Keinrath C, Wriessnegger S, Muller-Putz GR, Pfurtscheller G. Post-movement beta synchronization after kinesthetic illusion, active and passive movements. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2006;62(2):321-7.
179. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Coccozza G, Del Percio C, et al. Human Cortical Electroencephalography (EEG) Rhythms during the Observation of Simple Aimless Movements: A High-Resolution EEG Study. *NeuroImage*. 2002;17(2):559-72.
180. McFarland DJ, Miner LA, Vaughan TM, Wolpaw JR. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain topography*. 2000;12(3):177-86.
181. Lopes de Silvia FH, Rotterdam A. V., Leuween S. V. and Tielen, A. M. Dynamic Characteristics of Visual Evoked Potentials in the dog. II. Beta Frequency Selectively in Evoked Potentials and Background Activity
1970.
182. Wrobel A. Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2000;60(2):247-60.
183. Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007;315(5820):1860-2.
184. Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 4):735-46.
185. Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*. 2011;69(12):e55-68.

186. Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavallee CF, Falkenstein M, Herrmann CS. Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2013;87(3):217-33.
187. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Current opinion in neurobiology*. 2010;20(2):156-65.
188. Onton J, Delorme A, Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage*. 2005;27(2):341-56.
189. Deiber MP, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibanez V, et al. Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *Journal of cognitive neuroscience*. 2007;19(1):158-72.
190. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2129-70.
191. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
192. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123 (Pt 4):733-45.
193. Jensen AR, Rohwer WD, Jr. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)*. 1966;25(1):36-93.
194. Karakas S. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *3P Dergisi*. 1999.
195. Gandour J, Dardarananda R, Vejajiva A. Case study of a Thai Broca aphasic with an adaptation of the Boston Diagnostic Aphasia Examination. *J Med Assoc Thai*. 1985;68(10):552-63.
196. Benton A. Facial recognition 1990. *Cortex*. 1990;26(4):491-9.
197. Treccani B, Cubelli R. The need for a revised version of the Benton judgment of line orientation test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(2):249-56.

198. Karakas S. Nöropsikolojik Testlerin Türk Örneklemini Üzerinde Değişik Yaş ve Eğitim Düzeylerine Göre Standardizasyonu. *Kriz Dergisi*.
199. Lancu I, Olmer A. [The minimal state examination--an up-to-date review]. *Harefuah*. 2006;145(9):687-90, 701.
200. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar 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*. 2002;13(4):273-81.
201. Morrison S, Kerr G, Silburn P. Bilateral tremor relations in Parkinson's disease: effects of mechanical coupling and medication. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):298-308.
202. Arhan M, Odemis B, Parlak E, Ertugrul I, Basar O. Migration of biliary plastic stents: experience of a tertiary center. *Surg Endosc*. 2009;23(4):769-75.
203. Basar E, Basar-Eroglu C, Rahn E, Schurmann M. Sensory and cognitive components of brain resonance responses. An analysis of responsiveness in human and cat brain upon visual and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;491:25-34; discussion 5.
204. Klimesch W. Evoked alpha and early access to the knowledge system: the P1 inhibition timing hypothesis. *Brain Res*. 2011;1408:52-71.
205. Basar E, Guntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013;62:303-41.
206. Guntekin B, Basar E. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2007;64(1):91-100.
207. Woodruff CC, Daut R, Brower M, Bragg A. Electroencephalographic alpha-band and beta-band correlates of perspective-taking and personal distress. *Neuroreport*. 2011;22(15):744-8.
208. Kukleta M, Brazdil M, Roman R, Bob P, Rektor I. Cognitive network interactions and beta 2 coherence in processing non-target stimuli in visual oddball task. *Physiol Res*. 2009;58(1):139-48.
209. Karrasch M, Laine M, Rinne JO, Rapinoja P, Sinerva E, Krause CM. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2006;59(2):168-78.

210. Mazaheri A, Picton TW. EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Brain research Cognitive brain research*. 2005;24(1):81-96.
211. Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Herrmann FR, Millet P, Michon A, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*. 2007;150(2):346-56.
212. Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72(3):250-8.
213. Deiber MP, Meziane HB, Hasler R, Rodriguez C, Toma S, Ackermann M, et al. Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(2):335-49.
214. Taylor AE, Saint-Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 1995;28(3):281-96.
215. Ivory SJ, Knight RG, Longmore BE, Caradoc-Davies T. Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1999;37(7):817-28.
216. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2003;52(3):343-52.
217. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;23(5):281-8.
218. Barnes J, Boubert L. Visual memory errors in Parkinson's disease patient with visual hallucinations. *The International journal of neuroscience*. 2011;121(3):159-64.
219. Hsieh YH, Chen KJ, Wang CC, Lai CL. Cognitive and motor components of response speed in the stroop test in Parkinson's disease patients. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2008;24(4):197-203.
220. Homack S, Lee D, Riccio CA. Test review: Delis-Kaplan executive function system. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2005;27(5):599-609.
221. Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*. 1996;380(6569):69-72.

222. Libon DJ, Swenson RA, Barnoski EJ, Sands LP. Clock drawing as an assessment tool for dementia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 1993;8(5):405-15.
223. Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2003;16(2):85-92.
224. Sandyk R. Reversal of visuospatial deficit on the Clock Drawing Test in Parkinson's disease by treatment with weak electromagnetic fields. *The International journal of neuroscience*. 1995;82(3-4):255-68.
225. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Annals of neurology*. 1982;11(6):599-607.
226. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Forno GD, Percio CD, Ferreri F, et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(2):252-68.
227. Jokisch D, Jensen O. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(12):3244-51.
228. Hanslmayr S, Staudigl T, Fellner MC. Oscillatory power decreases and long-term memory: the information via desynchronization hypothesis. *Frontiers in human neuroscience*. 2012;6:74.
229. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cappa SF, Cincotti F, Del Percio C, et al. Human cortical responses during one-bit short-term memory. A high-resolution EEG study on delayed choice reaction time tasks. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115(1):161-70.
230. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1990;76(6):481-508.

231. Partanen J. SH, E.-L. Helkala 2, M. Kiin6nen 1, R. Kilpel/iinen 1, and P. Riekkinen. Relationship between EEG reactivity and neuropsychological tests in vascular dementia. 1997.

232. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2003;16(4):193-210.



SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
USB																
T																

WMS GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

A KARTI

B KARTI



C KARTI

WMS GÖRSEL BELLEK - UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA

TANIMA

Şekil 1:



Şekil 2:

Şekil 3:

Şekil 4:

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 :

	Hayvan	K harfi	A harfi	S harfi
0-15 sn				
16-30 sn				
31-45 sn				
46-60 sn				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS Toplam Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:				

Hastanın Adı- Soyadı:

Testörün Adı-Soyadı:

Uygulandığı Yer:

Uygulama Tarihi:/...../200...

SAAT ÇİZME TESTİ*

Yönerge: Aşağıdaki boş alana bir saat resmi çizin ve rakamları doğru konuda olacak şekilde yerleştirin. Ardından, saatin akrep ve yelkovanını on biri on geçeyi gösterecek şekilde çiziniz.



* TNTS grubu faaliyetleri kapsamında norm belirleme çalışması tamamlanmış ve yayına sunulmuştur.

Yüz Tanıma Testi Kayıt 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]
26	52	2	—[1]
25	50	3	—[2]
24	49	4	—[3]
23	47	5	—[6]
22	45	6	—[2]
21	43		
20	41		
19	39	7	—[2] — [5] — [6]
18	37	8	—[1] — [3] — [4]
17	36	9	—[2] — [4] — [6]
16	34	10	—[2] — [5] — [6]
15	32	11	—[1] — [4] — [6]
14	30	12	—[2] — [3] — [6]
13	28	13	—[1] — [3] — [5]
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

KF Puanı..... UF Puanı.....
Düzeltilme.....+.....
Düzeltilmiş Uzun Form Puanı:.....

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

Gözlemler:

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

Adı Soyadı: Cinsiyet: K E
Doğum Tarihi: Yaşı:.....
Eğitim Durumu:
El Tercih: Sol..... Sağ..... Her ikisi.....
Devamlı Gözlük Kullanıyor mu? Evet..... Hayır.....
Kullanıyorsa; Bozukluğun Türü:
Derecesi:
Uygulayıcının Adı Soyadı:
Uygulama Tarihi:
Uygulama Yeri:

Dikkat: Verilen her cevabı kaydedin ve hatalı cevapları yuvarlak içine alın.
Gözlük takan deneklerin gözlüklerini takmalarını sağlayın.

ALİŞTİRMA MADDELERİ

A.....1-6 B.....4-8 C.....4-10 D.....7-8 E.....2-4
A.....1.....6 B.....4.....8 C.....4.....10 D.....7.....8 E.....2.....4

TEST MADDELERİ

1.....5-10 DD 16.....10-11 OO
2.....5-6 İ İ 17.....2-5 D İ
3.....6-7 İ D 18.....1-4 OO
4.....1-2 İ İ 19.....1-9 İ İ
5.....2-11 OO 20.....2-9 İ İ
6.....1-7 DO 21.....9-11 DO
7.....1-10 DD 22.....6-10 İ İ
8.....1-7 OO 23.....3-11 İ İ
9.....7-9 OO 24.....8-9 İ İ
10.....1-3 OO 25.....3-8 DO
11.....5-11 OO 26.....7-10 İ İ
12.....4-5 OO 27.....3-4 İ O
13.....7-8 OO 28.....3-10 D İ
14.....2-6 DD 29.....5-8 DO
15.....3-5 DD 30.....8-11 DO

Toplam Puan:

Test uygulayanın, bu uygulama ile ilgili olarak belirtilmesinde yarar gördüğü hususlar:

GERİATRİK DEPRESYON

Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

ÖLÇEĞİ

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

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

PUAN:

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

EK-2 Gönüllü Bilgilendirme Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Bu araştırmanın amacı, Parkinson hastalığına bağlı bunamayı (demans) tetikleyen mekanizmaların laboratuvar ortamında araştırılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesidir. Parkinson demansın olası biyo-belirteçlerinin tanımlanması Parkinson hastalarında açığa çıkan zihinsel (kognitif) bozuklukları anlamak için, hastalığın tedavisinde kullanılan farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliklerini araştırmak için ve potansiyel olarak klinikte kullanabilmek için oldukça önem taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda Olaya İlişkin EEG-Beyin Dalgaları incelenecektir. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin kognitif görevler sırasında kaydedilen Elektroansefalografi (EEG) yanıtlarını nöro-psikolojik değerlendirme ile kombine uygulayarak incelenecektir. EEG, Nöropsikolojik testler ve Manyetik rezonans görüntüleme bu çalışmada kullanılacak yöntemlerdir.

Analiz yöntemlerinden eeg yöntemiyle, kişilerin beyin aktivitesi ölçülerek ve bilgisayar ortamında analiz işlemleri yapılarak gerçekleştirilecektir. Tüm kişilerdeki beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı uyaranlar gösterilerek yaklaşık iki saat kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. İşlem için uygulanacak elektrotlar ve jellerin kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Nöropsikolojik değerlendirmeyi içeren testler, hasta- hasta olmayan kişilerin nöropsikolojik potansiyellerin açığa çıkarılması ve tanıya yönelik çıkarım yapılmasına yönelik olacaktır. Uygulanan nöropsikolojik testlerin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Uygulanacak diğer bir teknik ; manyetik rezonans görüntüleme tekniği, kısaca bilinen adıyla “Beyin MR 1” dir. Manyetik rezonans görüntüleme tekniğinde radyasyon değil güçlü manyetik alanlar kullanılmaktadır ve kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Sadece bazen cihaz çalışırken çıkan sestten rahatsızlık duyulabilmektedir. Buradaki çekimin diğer beyin MR çekimlerinden hiçbir farkı yoktur. MR çekimleri sırasında bazen çekimi etkileyen ve yapılmamasını gerektiren metal protez vb. gibi durumlar ile ilgili bilgilendirme ve değerlendirme ayrıca işlemin yapılacağı Medipol Hastanesi Radyoloji servisi sözlü ve yazılı açıklama olarak yapılacaktır.

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

Bu çalışma sayesinde hastalığın yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve bilime büyük katkıda bulunuyorsunuz. Ölçülen beyin aktivitesiyle hastalığın ilişkisi tesbit edilerek yeni tedavi yöntemleri geliştirilecektir. Bu sayede siz de bilimsel bir çalışmaya yardım ediyorsunuz.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı red edebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. 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.

Çalışmaya Katılma Onayı

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: **Doç. Dr. Bahar Güntekin**

Görevi:

Adresi:

Tel: **0 212 498 4393**

Tarih ve İmza:

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

Adı Soyadı:

Görev :

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

11. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.7670
Konu : Etik Kurulu Kararı

09/06/2016

Sayın Nagihan Mantar

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Kognitif Bozukluğu Olan ve Olmayan parkinson Hastalarında Alfa ve Beta EEG Osilasyonlarının İncelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doc. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 09.06.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 035913F6X9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

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

Etik Kurul Onayı (Devam)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kognitif Bozukluğu Olan ve Olmayan parkinson Hastalarında Alfa ve Beta EEG Osilasyonlarının İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Nagihan Mantar			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sinir Bilim Yüksek Lisans Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Onayı (Devam)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	07.06.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.06.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 317		Tarih: 08/06/2016			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nagihan	Soyadı	Mantar
Doğum Yeri	İzmir	Doğum Tarihi	26.08.1990
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kimlik No	40441573176
E-mail	nagihanmantar@hotmail.com	Tel	05069251449

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2016
Lisans	Fatih Üniversitesi	2013
Lise	Özel Betül Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Sözleşmeli Öğretmen	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015 - 2016
2.	Nöropsikolog	İstanbul Medipol Mega Hastanesi	2014 - 2015
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu <input type="checkbox"/>								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	60							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	69,62226	68,57317	71,98539
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office Programları	Çok İyi
SPSS	Çok iyi
Brain Vision Analyzer	İyi
EEGLAB	İyi
SPM for fMRI	Orta
Brain voyager	Zayıf
Matlab	Zayıf

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

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

