



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSONİYEN HALÜSİNASYONLARIN
ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

REYYAN UYSAL KABA

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. BAHAR GÜNTEKİN

İSTANBUL – 2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle Sinirbilim dünyasının kapılarını bana aralayan, ufkumu açan, interdisipliner çalışmalar konusunda tartışmasız bir vizyona sahip oluşuyla tüm öğrencilerine olduğu gibi bana da ilham kaynağı olan çok kıymetli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisinin gece gündüz demeden her soruma cevap verışı, her yorgunluğuma moral oluşunu unutmam mümkün değildir.

Bugün dünya çapında engin bir deniz gibi yükselen EEG çalışmalarının bir ucundan tutma cesaretini bana verip o denizde boğulmadan doğru yolları bulmama yardım ederek tüm akademik deneyimi ve bu alandaki ustalığı ile bana rehberlik eden ikinci tez danışmanım sevgili Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN'e çok teşekkür ederim.

Tezimi yazma sürecinde gerek akademik gerekse sosyal olarak bana destek olan sevgili Fatma Betül Sezgin, Şerife Leman Köybaşı, Mahmut Erhan Avşaroğlu ve diğer tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. EEG analizi denilince hakkında hiç bir fikrim yokken, tezimin tüm aşamalarında her an, her dakika yanımda olan, tüm sorularımı sabır ve anlayışla cevaplayan sevgili Tuba Aktürk'e minnettarlığımı kelimelerle ifade edemem. O olmasaydı bu tezi bitiremezdim.

Her fırsatta haketmediğim övgüleri ve dostlukları ile beni gururlandıran sevgili ablalarım Sacide Akın ve Selma Demirdağ'a, kıymetli abim Mürşit Çakır'a, meslektaşlarım ve can dostlarım Psk. Uğur Kaçmaz ve Psk. Nureddin Sönmezsoy'a teşekkür ediyorum.

Dünyadaki ilk deneyimlerimden bu güne gelinceye kadar bana destek olan ve daima bana inanan sevgili annem, babam ve ailemin tüm fertlerine ayrı ayrı teşekkür ediyorum. Sizin evladınız olmakla gurur duyuyorum.

Son olarak, hayatımda bambaşka ufuklar açan ve beni daima destekleyen, ben kendime inanmaktan vazgeçtiğimde bile beni teşvik etmeye devam eden çok kıymetli eşim Furkan KABA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEZ ONAYI	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ	v
1- ÖZET	1
2- ABSTRACT.....	2
3- GİRİŞ VE AMAÇ	3
4- GENEL BİLGİLER	5
4.1 Parkinson Hastalığı.....	5
4.1.1 Parkinson Hastalığının Genel Özellikleri.....	5
4.1.2 Parkinson Hastalığında Nöropsikiyatrik Semptomlar.....	7
4.1.3 Parkinson Hastalığının Tedavisi.....	7
4.2 Parkinsoniyen Görsel Halüsinasyonların Özellikleri ve Değerlendirilmesi.....	9
4.2.1 Halüsinasyonların özellikleri, ilişkili mekanizmalar ve Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar.....	9
4.2.2 Parkinsoniyen halüsinasyonların nöropsikometrik profile ilişkisi.....	15
4.2.3 EEG ve Parkinson Hastalığında kullanımı.....	17
5- METOT VE MATERYAL	20
5.1 Katılımcılar.....	20
5.1.1 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	20
5.2 Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme.....	21
5.2.1 Kullanılan testlerin listesi	21
5.2.2 Testlerin Tanıtımı ve Uygulanış Yöntemleri.....	23
5.2.2.1 MMSE (Mini Mental State Examination).....	23
5.2.2.2 CDR (Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği).....	23
5.2.2.3 Öktem-SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi).....	24
5.2.2.4 WMS Görsel Bellek Alt Testi.....	25

5.2.2.5 WMS Mantıksal Bellek Alt Testi.....	25
5.2.2.6 Stroop Test.....	25
5.2.2.7 Saat Çizim Testi.....	26
5.2.2.8 Sözel Akıcılık Testi.....	26
5.2.2.9 Benton Yüz Tanıma Testi.....	27
5.2.2.10 Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	27
5.2.2.11 GDÖ (Geriatrik Depresyon Ölçeği)	28
5.2.2.12 Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği (UM-PDHQ).....	28
5.2.2.13 Apati Değerlendirme Ölçeği.....	29
5.2.2.14 REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi.....	29
5.2.2.15 Nöropsikiyatrik Envanter (NPI).....	29
5.3 EEG Kaydı.....	30
5.4 Analizler.....	31
5.4.1 EEG datası ön işleme.....	31
5.4.2 Güç Spektrumu Analizi (Power Spectrum Analysis).....	31
5.4.3 Koherans Analizi (Coherence Analysis).....	31
5.4.4 İstatistiksel Analizler.....	32
6- BULGULAR	34
6.1 Demografik, Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme Bulguları.....	34
6.1.1 Demografik ve davranışsal değerlendirme bulguları.....	34
6.1.2 Nöropsikometrik değerlendirme bulguları.....	37
6.2 EEG Analizi Bulguları.....	40
6.2.1 Güç Spektrumu Analizi Bulguları.....	40
6.2.2 Koherans Analizi Bulguları.....	46
6.3 Bulguların Özeti ve Yorumu.....	58
7- TARTIŞMA VE SONUÇ.....	61
8- KAYNAKLAR	70
9- ETİK KURUL ONAYI	81
10- ÖZGEÇMİŞ	84

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 6.2.1.1: Gözler kapalı durumda alfa güç değerleri

Şekil 6.2.1.2: Gözler açık durumda alfa güç değerleri

Şekil 6.2.1.3: Gözler kapalı durumda O2 elektroduna ait alfa güç değerlerinin Grand Averaj sonuçları gösterilmektedir.

Şekil 6.2.1.4: Gözler açık durumda F3 elektroduna ait alfa güç değerlerinin Grand Averaj sonuçları gösterilmektedir.

Şekil 6.2.1.5: Gözler açık durumda gama güç değerlerinin dağılımı

Şekil 6.2.1.6.: Gözler kapalı durumda gama güç değerlerinin dağılımı

Şekil 6.2.1.7: O2 elektrodu Grand Averaj gama güç değerleri

Şekil 6.2.2.1: Gözler açık durumda, interhemisferik alfa koherans değerleri

Şekil 6.2.2.2: Gözler kapalı durumda, interhemisferik alfa koherans değerleri

Şekil 6.2.2.3: İnterhemisferik alfa koheransı gruplararası karşılaştırma sonuçları

Şekil 6.2.2.4: Gözler açık durumda, intrahemisferik alfa koherans değerleri

Şekil 6.2.2.5: Gözler kapalı durumda, intrahemisferik alfa koherans değerleri

Şekil 6.2.2.6: İnterhemisferik beta koherans değerleri

Şekil 6.2.2.7: İnterhemisferik beta koheransı gruplararası karşılaştırma sonuçları

Şekil 6.2.2.8: F4-P4 elektrotları arasındaki beta koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.

Şekil 6.2.2.9: Gözler açık durumdaki interhemisferik gama koherans değerleri

Şekil 6.2.2.10: Gözler kapalı durumdaki interhemisferik gama koherans değerleri

Şekil 6.2.2.11: İnterhemisferik gama koherans değerleri

Şekil 6.2.2.12: İnterhemisferik gama koheransı gruplararası karşılaştırma sonuçları

Şekil 6.2.2.13: F3-F4 elektrotları arasındaki gama koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.

Şekil 6.2.2.14: F4-P4 elektrotları arasındaki gama koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 6.1.1.1: Demografik ve motor veriler

Tablo 6.1.1.2: Davranışsal veriler

Tablo 6.1.2.1: Nöropsikolojik testlere dair betimsel veriler

Tablo 6.1.2.2: Nöropsikometrik testlerin analiz sonuçları



1. ÖZET

PARKINSONİYEN HALÜSİNASYONLARIN ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Görsel halüsinasyonlar Parkinson Hastalığının sık görülen non-motor semptomlarından birisidir. Görsel halüsinasyonların ortaya çıkışıyla ilgili çeşitli teoriler mevcut olmakla birlikte kesin sebebi ve oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Halüsinasyonların ortaya çıkışına ışık tutması amacıyla tasarlanan bu çalışmaya 10 tane halüsinasyonlu Parkinson hastası ile eşleştirilmiş 10 tane halüsinasyonsuz Parkinson hastası ve 10 tane sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcıların gözler açık ve kapalı spontan EEG çekimleri yapıp yanısıra Nöropsikometrik ve Davranışsal değerlendirme testleri uygulanmıştır. Nöropsikometrik ve Davranışsal değerlendirme sonuçlarına göre, halüsinasyonlu grubun halüsinasyonsuz gruba kıyasla UPDRS-motor, RBD ve uyku bozuklukları skorları anlamlı derecede yüksektir. Halüsinasyonlu grup kognitif işlevler bakımından testlerin çoğunda (yalnızca yüz tanıma testi hariç) kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktür, Halüsinasyonsuz gruptan ise (yüz tanıma testi ve çizgi yönü belirleme testi hariç) daha düşük skorlara sahip olmakla beraber yalnızca Saat Çizme Testinde bu fark anlamlıdır. EEG analizinde gözler kapalı durumda, sağlıklı kontrollerde görülen alfa güç artışı Halüsinasyonlu grupta beklenen düzeyde gerçekleşmemiştir. Halüsinasyonsuz grupta alfa interhemisferik koherans değerleri yaygın olarak kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktür. Halüsinasyonlu grubun beta ve gama intrahemisferik koheransları ise yaygın olarak anlamlı derecede yüksektir. Özetle, Halüsinasyonlu grup uyku ve motor işlevler ile genel kognitif düzeylerinde (özellikle yürütücü işlevlerde) Halüsinasyonsuz gruptan daha düşük performans sergilemiştir. EEG’de beta ve gama intrahemisferik koherans Halüsinasyonlu grupta anlamlı derecede yaygın olarak yüksektir. Bu sonuçlar, halüsinasyonları yürütücü işlevler ve bazı networklerdeki işlevsel bozukluklar ile ilişkilendiren yaklaşımlarla uyumludur.

Anahtar Sözcükler: EEG (Elektroensefalografi), güç analizi, koherans, görsel halüsinasyon, Parkinson Hastalığı, Nöropsikolojik değerlendirme

Bu tez çalışmasında TÜBİTAK “Parkinson Hastalığında Hafif Bilişsel Bozukluktan Demans’a Kognitif Süreçlerin Olası Biyobelirteçlerinin İncelenmesi” adlı ve 214S111 numaralı projesi çerçevesinde toplanan veriler kullanılmıştır.

2. ABSTRACT

THE ANALYSIS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PARKINSONIAN HALLUCINATIONS

Visual hallucinations are one of the most common non-motor symptoms of Parkinson's disease. The pathological mechanism has not been revealed yet although there are many hypothesis that trying to explain the genesis of hallucinations. This study aimed to enlighten the occurrence of hallucinations. 10 hallucinated and 10 non-hallucinated patient with PD and 10 matched healthy control were participated in the study. Spontaneous EEG was recorded during eyes-open and eyes-closed conditions for all participants and Neuropsychological and Behavioral assessment tests were carried out. PD patients with hallucinations had significantly higher scores in UPDRS-motor subtest, RBD scale and sleep disturbance compared to non-hallucinator PD patients. Hallucinated patients presented significantly worse performance in all cognitive tests except face recognition task in comparison with healthy control. Despite lower scores in all cognitive tests (except face recognition and line orientation tests), only in Clock Drawing Test performance was significantly lower in hallucinated patients than non-hallucinated group. According to EEG data analysis, there is lack of increase of alpha power with eyes-closure in hallucinated patients unlike control group. Alpha interhemispheric coherence was significantly reduced in non-hallucinated group compared to healthy control. Beta and gamma intra-hemispheric coherence were significantly increased in hallucinator PD patients. In conclusion, hallucinated group presented worse performance in sleep and motor symptom scores and cognitive tests especially executive functions compared to non-hallucinator patients. Beta and gamma intra-hemispheric coherence were significantly higher in hallucinated PD patients. These results are consistent with approaches that linked hallucination to executive dysfunction and cortical networks deficits.

Key Words: EEG (Electroencephalography), Power spectrum, coherence, visual hallucination, Parkinson's Disease, Neuropsychological evaluation

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı, bradikinezi, istirahat tremoru, kaslarda rijidite, postürel instabilite ve apatik duygulanım semptomlarıyla karakterize bir nörolojik bozukluktur [1]. Görsel hallüsinasyonlar ise Parkinson hastalığının en sık rastlanan non-motor semptomları arasında gösterilmektedir. Yaklaşık %22-40 oranında görülen bu halüsinasyonların altında yatan mekanizmalarla ilgili çeşitli açıklamalar bulunmakla beraber kesin sebebi bilinmemektedir [2]. Görsel algısal bozukluklar, REM uykusu intrüzyonları ve RBD ile olan ilişkisellik [3], görsel bilgi işlemedeki aşağıdan yukarı veya yukarıdan aşağı yolaklardaki işlev bozuklukları, Default Mode Network'ün dikkat işlevlerini inhibe edecek şekilde artmış aktivasyonu, bu açıklamalardan bazılarıdır [4, 5].

Elektroensefalografi (EEG), beynin elektriksel aktivitesini ölçmek için en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Spontan haldeki veya çeşitli modalitelerdeki uyarıcılar ile tetiklenen beyin aktivitesinin ölçümü ile beyin dalgalarındaki paternin analizi yoluyla hastalıkların tanınması ve araştırılmasında önemli bir araç olarak kullanılmaktadır.

Halüsinasyon, ilgili duyuşsal uyarandan olmaksızın ortaya çıkan algısal deneyimlerdir. Görsel, işitsel, dokunsal, kokusal veya tatsal olarak beş farklı duyu için, unimodal veya multimodal olarak ortaya çıkabilmektedir. İnsan zihninin ilgi çekici doğasını anlamak için halüsinasyonları anlamak önemli bir adım olabilir. Halüsinasyonları anlamak ve açıklamak için de parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar uygun bir model sunabilir.

Bu sebeple tasarlanan mevcut çalışmanın amacı, görsel hallüsinasyonları olan Parkinson hastalarının, istirahat durumundaki kortikal uyarımlarının EEG ile değerlendirilmesidir. Bu sayede Parkinson hastalığında sık görülen bu görsel halüsinasyonların nörofizyolojik doğası ve networklerle olan ilişkisi aydınlatılmaya çalışılacaktır. Ayrıca elde edilen verilerin, görsel hallüsinasyonların fenomenolojik doğasına, Parkinson hastalarının bilişsel işlevlerine ve davranışsal semptomlarıyla ilişkilerine de ışık tutması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla, 10 tane halüsinasyonlu parkinson hastası, 10 tane halüsinasyonsuz parkinson hastası ve 10 tane sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 30 kişi bu tez çalışmasına dahil edilmiştir. Katılımcılara beynin elektriksel aktivitesini yansıtan EEG, kognitif ve davranışsal işlevselliklerini gösteren Nöropsikometrik ve Davranışsal Değerlendirme Testleri uygulanmıştır. Toplanan veriler istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiş olup elde edilen bulgular literatür işığında tartışılmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1 Parkinson Hastalığı

4.1.1 Parkinson Hastalığının Genel Özellikleri

Parkinson Hastalığı (İdiyopatik Parkinson Hastalığı), Parkinson Sendromunun altında sınıflandırılan hipokinetik özellikte bir hareket bozukluğu hastalığıdır. Substantia nigra pars compacta'da yer alan ve melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ile karakterizedir. Ayrıca aynı bölgede yer alan diğer hücrelerde, ubiquitin adlı proteini içeren Lewy cisimcikleri görülmektedir. Klinik belirtiler, dopaminerjik nöron kaybının % 70-80 gibi miktarlara ulaşması ile ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kesin teşhisi için bu patolojik mekanizmaların saptanması gerekmektedir [6].

Parkinson Hastalığının ana bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir. Ancak teşhis için bu dört bulgudan ikisinin varlığı yeterlidir. Parkinson hastalığında görülen tremor istirahat durumunda gözlenir, yavaş frekanslıdır (4-6 Hz) ve mevcut olduğu ekstremitenin kullanılmasıyla geçici olarak kaybolma özelliğine sahiptir. Genellikle baş parmak ve işaret parmağının istemsiz ritmik hareketi şeklinde gözlenir ve "para sayma" veya "hap yuvarlama" hareketine benzetilmektedir. Çoğunlukla üst ekstremitede ve tek taraflı olarak başlayıp uzun süre bu şekilde seyredebilir. Hastalık ilerledikçe etkilenen ekstremitenin tamamına, oradan da vücudun karşı tarafına yayılır. Bradikinezi, genel olarak istemli hareketlerin yavaşlaması, fakirleşmesi ve kaybı olarak tanımlanabilir. Bunun sonucu olarak konuşmada, dil ve dudak hareketlerinde yavaşlama, göz kırpma ve yüz ifadesinde azalma, maske benzeri yüz ifadesi, ince motor faaliyetlerde beceriksizlik gibi belirtiler görülmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda aynı anda gerilmeye bağlı olarak ortaya çıkan tonus artışı olarak tanımlanabilir. Bunun sonucunda hasta muayene edilirken pasif olarak hareket ettirilen ekstremitede sertlik hissedilir. Bu direncin üzerine tremor da eklenirse dişli çark fenomeni görülür. Postural instabilite, gövdenin belirli bir pozisyondayken, o pozisyonla ilişkili dengeyi sağlamak ve korumak amacıyla ortaya çıkan reflekslerin bozulması ve/veya kaybı ile karakterizedir. Bunun sonucunda postural değişikliklere karşı gerekli düzeltme ve ayarlamalar yapılamamaktadır. Hastalar oturdukları yerden kalkmada, merdiven inip çıkmada, yokuş aşağı veya yukarı yürümede güçlük çekerler. Ayaklarını birleştirip ayakta

durdukları sırada bir yöne doğru itildiklerinde, dengelerini koruyamayıp düşme eğilimi gösterirler. Postürü korumakla ilgili bu beceriksizliklere bağlı olarak günlük hayatta da pozisyon değişikliği sırasında düşme ve yaralanmalar yaşayabilirler [6-8].

Parkinson hastalığının etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlık, toksik madde maruziyeti, tekrarlayan kafa travması, ilerlemiş yaş, oksidatif mekanizma ve serbest radikaller gibi birçok faktörün kombinasyonunun hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir [7].

Sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalıklardan biri olarak kabul edilen Parkinson Hastalığının prevalansının genel nüfusta ‰ 2-3, 55 yaş üstünde ise ‰ 1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 50-60 yaş olarak kabul edilmekte olup yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte 40 yaş öncesi ortaya çıkan genç başlangıçlı ve 20 yaş öncesi ortaya çıkan Juvenil Parkinson Hastalığından da söz edilmektedir [6].

Parkinson hastalığının ilk belirtisi genellikle vücudun bir yarısında ve bir ekstremitede (çoğunlukla elde) görülen istirahat tremorudur. Buna ek olarak ince hareketlerde beceriksizleşme, hareketlerde yavaşlama, el yazısında küçülme (mikrografi), ayakları sürüyerek yürüme, gece yatakta dönmede veya yataktan kalkmada zorluk tarif edilmektedir. Hasta yakınları, yüz ifadesinde donuklaşma, konuşmanın anlaşılmasında güçlük, sesin yeterince çıkmaması hatta bazen fisıltı gibi konuşma, öne eğik ve düzeltmeye dirençli postür, yürümede anormallik gibi belirtileri gözlemlerler. Belirtiler yavaş yavaş şiddetlenir ve önce ekstremitenin tamamına ardından diğer beden yarısına yayılır.

Parkinson Hastalığında motor semptomların yanı sıra non-motor pek çok semptom mevcuttur. Nörolojik muayenede palmomenta, nazopalpebral gibi çeşitli refleksler gözlenir. Hastalar iş yapmadıkları halde çok çabuk yorulmaktan, halsizlik ve bitkinlikten şikayetçi olurlar. İlerlemiş vakalarda donma fenomeni görülebilir. Hasta özellikle kapı girişi gibi dar alanlarda hareket etmede güçlük gösterir. Kabızlık, sık idrara çıkma, deride yağlanma ve çok terleme, koku disfonksiyonu, disfajiyutmada bozulma, tükürük akıntısı, ortostatik hipotansiyon, uyku bozuklukları, RBD (REM Uykusu Davranış Bozukluğu), depresyon, apati, anksiyete, hezeyanlar, halüsinasyonlar ve demans Parkinson Hastalığında görülebilecek diğer bulgulardandır [7].

4.1.2 Parkinson Hastalığında Nöropsikiyatrik Semptomlar

Parkinson hastalığına eşlik eden nöropsikiyatrik semptomlar arasında depresyon, anksiyete, apati, uyku bozuklukları (RBD, Huzursuz Bacak Sendromu, insomnia vb.), kognitif bozukluklar (MCI ve çeşitli demansiyel durumlar), halüsinasyonlar ve psikoz sayılabilir. Depresyon, anksiyete gibi bozukluklardan herhangi birinin Parkinson hastalığıyla beraber görülme sıklığının yaklaşık % 30 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir [9]. Aynı çalışmaya göre, kognitif bozuklukların Parkinson Hastalığının teşhisi sırasında mevcut olma oranı % 15 olarak belirtilmiş olup, bu bozukluklar kimi hastalarda sabit kalabildiği gibi kimi hastalarda da demansiyel süreçte evrilebilmektedir. Halüsinasyonlar ve psikoz, türlerine göre çeşitli sıklıklarda Parkinson Hastalığına eşlik etmektedir. Minor halüsinasyonlar % 17-72, Görsel halüsinasyonlar % 25-35, işitsel halüsinasyonlar % 20, delüzyonlar ise % 5 oranında bildirilmiştir [10]. Halüsinasyonların ortaya çıkışı hakkındaki mekanizmalar, Parkinson Hastalığındaki yeri ve önemi, kognitif durumla ilişkisi vb. konular ilerleyen sayfalarda anlatılacaktır.

4.1.3 Parkinson Hastalığının Tedavisi

Parkinson hastalığının tedavisi için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar basitçe dopaminerjik ve non-dopaminerjik ilaçlar olarak iki gruba ayrılabilir. Dopaminerjik gruptaki ilaçların en önemlisi, ilaç tedavisinin altın standardı olarak kabul edilen Levodopadır (L-dopa). Levodopa, Parkinson Hastalığı için kritik bir öneme sahip olan dopamin nörotransmitterinin öncül maddesi olarak tanımlanabilir. Dopamin, doğrudan verildiği takdirde kan-beyin bariyerini geçemediğinden, kan-beyin bariyerini geçebilen ve beyne ulaştınca dopamine dönüşen bu öncül formu tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Bu öncülün periferde dopamine çevrilerek kullanılmasını önlemek için de, dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaktadır. Bu inhibitörler kan-beyin bariyerini geçemediği için, Levodopa beyne yalnız başına ulaşır ve dopamine dönüşerek etkisini gösterir. Levodopa, bradikinezi ve rijiditeji hızlı ve etkin bir şekilde kontrol ederken uzun süreli kullanımı özellikle genç hastalarda diskinezi, on-off dalgalanmaları vb. motor komplikasyonlara yol açabilmektedir [11, 12].

Bir diğ er ilaç seçeneğ i, dopamin agonistleridir. Bu gruptaki ilaçlar, dopamin reseptörlerine bağ lanarak onun etkisini taklit ederler. Böylece semptomatik ş ikayetlerin azaltılmasına yardımcı olurlar. Dopamin agonistleri, Levodopadan sonra en önemli tedavi seçeneğ idir ve ondan daha az motor yan etki oluşturmaktadır. Bu sebeple özellikle genç hastalarda tedavinin başlangıcında tercih edilmektedir. Bunların yanısıra MAO-B inhibitörleri, COMT inhibitörleri, amantadin ve antikolinergik ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, dopamin yıkımından sorumlu enzimleri bloke ederek, Levodopanın plazma ömrünü uzatarak, sinaptik boşluktan dopamin geri alımını engelleyerek veya diğ er bazı mekanizmalar ile etki etmektedir [6].

İlaç tedavisi başlangıçta hızlı ve etkili bir yol olmakla beraber hastalık ilerledikçe doz yükseltilmesine rağmen istenen iyiliğ i veremez hale gelmektedir. Ayrıca başta diskineziler olmak üzere çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple özellikle genç hastalarda ş ikayetler çok yoğun değ ilse ilaç tedavisi bir süre ertelenmekte veya Levodopa dışındaki tedavi seçenekleri ön plana alınmaktadır. Bununla birlikte hastanın yaşam kalitesi etkilenmeye başladığı takdirde diğ er koşullara bakılmaksızın ilaç tedavisine başlanmakta ve genelde yıllar içinde tüm hastalara kombinasyon tedaviler uygulanmaktadır [12].

Depresyon ve anksiyete gibi duygudurumsal semptomların eşlik ettiğ i Parkinson tablolarında, ilaca ek olarak kullanılan Kognitif Davranışçı Psikoterapi (CBT: Cognitive Behavioral Therapy) ve Parlak Işık Terapisinin (Bright Light Therapy) olumlu sonuçlar verdiğ i bildirilmektedir [9].

İlaç tedavisinin dışında Talamotomi, Pallidotomi ve Derin Beyin Stimülasyonu gibi yeni nörocerrahi teknikler de Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Parkinsoniyen tremor üzerinde olumlu etkisi olan talamotomi, bilateral yapıldığı takdirde yüksek olasılıkla afazi, dizartri veya disfoni gibi konuşma problemlerine yol açabilmektedir. Tremor, rijidite, bradikinezi gibi kardinal motor semptomların yanısıra motor dalgalanmalar, diskineziler ve donma gibi yan etkilere de iyi gelen pallidotomi ise tek taraflı yapıldığı durumlarda 6 ay ile 2 yıl arasında değ iş en sürelerde etkinlik göstermektedir. İki taraflı yapılması halinde ise hastadan hastaya değ iş en düzeylerde hipofoniye yol açabilmektedir. Subtalamik çekirdek veya globus pallidusa uygulanan derin beyin stimülasyonu ise tüm motor belirtiler üzerinde etki etmekte olup

antiparkinsoniyen ilaç dozunun azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca güvenli bir şekilde bilateral olarak uygulanabilmektedir. Cerrahi tedavilere karar verilmeden önce detaylı bir nöropsikometrik değerlendirme yapılması ve kişinin mevcut yaşam, çalışma ve bakım koşullarının iyi değerlendirilmesi gerekmektedir [13].

4.2 Parkinsoniyen Görsel Halüsinasyonların Özellikleri ve Değerlendirilmesi

4.2.1 Halüsinasyonların özellikleri, ilişkili mekanizmalar ve Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar

Halüsinasyon, ilgili duyuşsal uyarana olmaksızın ortaya çıkan algısal deneyim olarak tanımlanabilir. Halüsinasyonların en sık görüldüğü hastalıkların arasında Şizofreni, Parkinson Halüsinoz, Migren, Charles Bonnet Sendromu, Epilepsi, Lewy Cisimcikli Demans ve Parkinson Hastalığı sayılabilir. Halüsinasyonların türü, seyri, duygudurumsal niteliği, süresi vb. özellikleri hastalıklara göre değişiklik göstermektedir. Halüsinasyon, görsel (vizüel), işitsel (akustik), dokunsal (taktil/somatik), tatsal (gustatorik) ve kokusal (olfaktorik) olmak üzere tüm modalitelerde görülebilir. Halüsinasyonlar duyuşsal içeriklerinin zenginliği açısından da farklı kategorilere ayrılabilir. Renkli ışıklar, geometrik şekiller vb. basit (elementer) halüsinasyonlar olabileceği gibi net bir insan sureti, hayvan, manzara gibi kompleks (forme) halüsinasyonlar da görülebilmektedir. Epilepsi ve migrende basit halüsinasyonlar görülürken, Şizofrenide işitsel, Lewy Cisimcikli Demans ve Parkinsonda kompleks görsel halüsinasyonlar görülmektedir. Halüsinasyonlar, farklı hastalıklarda farklı duyuşsal özellikte olabilir. Örneğin; Şizofrenide kişinin kafasının içinde konuşan, yorumlar yapan, emreden sesler son derece rahatsız edici bulunurken, Parkinsonda daha nötral veya rahatsız edici olmayan özelliktedir. Yine patolojiye göre hastaların deneyimlediği halüsinasyonların gerçekçilik niteliği, içgörü ve bilinçlilik durumu değişebilmektedir. Genellikle halüsinasyonların rahatsız edicilik düzeyi içeriğiyle, içgörünün korunup korunmaması ise kognitif durumla ilişkili bulunmaktadır [14].

Parkinsonda halüsinasyonlar, sık görülen bir non-motor semptom olarak kabul edilmektedir. Parkinsona özgü halüsinasyonlar literatürde genellikle minor halüsinasyonlar, görsel halüsinasyonlar ve diğer halüsinasyon türleri olarak

sınıflandırılmıştır. Bazı durumlarda eşlik eden psikotik deneyimler ve delüzyonlar görülebilmektedir [15].

Minor halüsinasyonlar, kişinin bulunduğu mekanda sanki başka bir insan veya nesne varmış gibi, sanki arkasından birisi geçmiş gibi veya gözünün önünden bir silüet geçmiş gibi hissetmesine benzer deneyimleri tanımlar. Bu bazen illüzyon gibi, bir gölge veya karanlıktaki nesneyi olduğundan farklı algılamak şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu tür deneyimlerde çoğunlukla kaybedilen bir yakın veya eski bir evcil hayvanın bazen de yabancı birinin görüldüğü rapor edilmektedir. Parkinson Hastalığında minor halüsinasyonlar son zamanlarda çok sayıda çalışmaya konu edilmiştir. Ayrıca bu tip halüsinasyonlar Parkinson Hastalığında en sık görülen halüsinasyon türü olarak kabul edilmektedir. Erken evrelerde görülme eğiliminde olup yeni teşhis konmuş hastalarda % 42, genel olarak ise % 17-72 dolaylarında görülmektedir [10, 15].

Minor halüsinasyonlar, çeşitli modalitelerde olabilir ve sağlıklı popülasyonda da görülebilir. Bu tür deneyimler çoğunlukla delüzyonel bir bileşen ya da kognitif bozukluk içermez. Llebaria (2010) ve arkadaşlarının çalışmasına göre minor halüsinasyonu olan Parkinson hastaları ile halüsinasyonsuz Parkinson hastalarının kognitif işlevleri anlamlı olarak farklılık göstermemişir [16]. Voksel tabanlı morfometri kullanılarak yapılan bir çalışmaya göre Minor halüsinasyonlu Parkinson hastalarında, ben-merkezli zihinsel imgeleme süreçleri ve vizyospasyal algı bütünlüğünü sağlayarak beden algısı ile dış dünya ayrımını yapmayı sağlamakla ilişkili bir bölge olan precuneustaki gri madde hacminde azalma bulunmuştur [15].

Görsel halüsinasyonlar Parkinson hastalığında % 22-38 civarında görülmektedir ve Lewy cisimciklerinin dağılımı ile ilişkili bulunmaktadır. Ayrıca Parkinson hastalığını diğer atipik Parkinsonizm tablolarından ayırmada önemli bir faktördür. Parkinson Hastalığında görsel halüsinasyonlar kompleks özellikte olup tanıdık ve tanımadık insan, hayvan ve manzaralardan oluşmaktadır. Bazen minyatür özellikte veya hareketli olabilir. İnsan sureti şeklindeki halüsinasyonlar genellikle hastayla konuşmazlar yani konuşma şeklindeki işitsel komponent nadirdir, müzik sesi veya şarkı söyleme eşlik edebilir, çoğunlukla tehdit edici nitelikte değildir. Genellikle akşam saatleri veya gece görülür, haftada bir ya da daha sık deneyimlenebilir. Migren

veya epilepsideki halüsinasyonların aksine saniyeler veya dakikalarca sürebilir. Kognitif durumla paralel olarak başlangıçta içgörü korunurken, bilişsel yıkım arttıkça içgörü kaybolur [2].

Halüsinasyonların ortaya çıkış mekanizmalarıyla ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Parkinson hastalığında görülen görsel halüsinasyonlar başlangıçta Levodopa psikozu olarak nitelendirirken daha sonraki çalışmalara göre L-dopa plazma seviyesiyle halüsinasyonlar arasında doğrudan bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur. Dopaminle halüsinasyonlar arasındaki bağlantı tam olarak ortaya konamamakla beraber halüsinasyonların, Parkinson hastalığının bizatihi kendisinden kaynaklanan bir durum olduğunu öne sürmüştür. Parkinson hastalarıyla yapılan otopsi çalışmalarına göre nörokortikal alfa-sinüklein (Lewy cisimcikleri) birikimleri vizüel halüsinasyonların en güçlü habercisidir [4]. Ayrıca hastalık süresi arttıkça halüsinasyonların görülme olasılığı da artmaktadır. Goetz ve arkadaşlarının (2011) çalışmasına göre, başlangıçta halüsinasyonu olmayan katılımcıların 4 yıl sonra % 26'sı, 6 yıl sonra % 47'si, 10 yıl sonra ise % 60'ı halüsinasyon görmeye başlamıştır [17]. Burada hastalık ilerledikçe mi halüsinasyonların görülme riski artmakta yoksa zamanla tedavide kullanılan L-dopa dozu arttıkça mı halüsinasyonlar tetiklenmekte olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Halüsinasyonların ortaya çıkışının genel kognitif durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat aradaki bağlantı kesin olarak bilinmemektedir. Görsel halüsinasyonlar bazı hastalarda demans görülmeden önce ortaya çıkarken bazılarında demans başlangıcından sonra ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte hafif kognitif defisitler, demans düzeyine ulaşmasa bile hastalığın başlangıcında da görülebilmektedir. Dolayısıyla halüsinasyonu olan hastaların hemen hemen tamamında az ya da çok kognitif bir etkilenme mevcut gibi görünmektedir. Bu konudaki çalışmalar daha dikkatli incelendiğinde, halüsinasyonların genellikle frontal bölgeyle ilişkili kognitif işlevlerde, özellikle yürütücü işlevlerde, ve/veya görsel-mekansal işlevlerdeki bozulmalar ile ilişkilendirildiği görülmektedir [18-20]. Buna ilaveten halüsinasyonların varlığı, Lewy cisimciklerinin biriktiği ve işlevini etkilediği alanlara göre de değişebilmektedir [21].

Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar birincil olarak ciddi bir görsel duyu kaybına bağlı değildir. Bu özelliği ile Charles Bonnet Sendromundan ayrılmaktadır. Bunun yerine görsel bilgi işleme sürecinin çeşitli noktalarındaki bozulmalar; retinal hücrelerdeki dopamin eksikliği, aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı görsel süreçler vb. ile uykuyla ilişkili bozukluklar ve RBD'nin varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [4, 22].

Serbestleşme fenomeni olarak adlandırılan hipoteze göre normalde inhibe edilen bazı nöral yapılarıdaki uyarılabilirliğin (eksitabilitenin) artması sonucu disinhibe olan bu bölgelerdeki spontan aktivasyonlar halüsinasyonları oluşturmaktadır. Bu aktiviteler hangi görsel alanlarda oluştuysa ona göre de görsel halüsinasyonun içeriğini belirlediği öne sürülmektedir. Bu inhibisyon-disinhibisyon döngüsünün aynı zamanda bölgedeki kolinerjik denervasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu modelin daha çok Charles Bonnet ve migrende görülen halüsinasyonlara uygun olduğu düşünülmektedir [4]. Parkinson Hastalığının non-motor semptomları arasında göz kuruluğu, çift görme, netlik kaybı, renk, kontrast ve hareket algısında bozulma gibi gözle ilişkili problemler ve buna bağlı oluşan görsel rahatsızlıklar olduğu bilinmektedir. Ayrıca elektroretinogram (ERG) ve görsel uyarılmış potansiyellerin (VEPs: Visual Evoked Potentials) paternlerinde anormallikler olduğu rapor edilmiştir. Bu duruma gerekçe olarak ise retinal dopaminerjik hücrelerdeki dopamin eksikliği gösterilmektedir. Dopamin miktarındaki değişim sonucunda, görsel uyarının kontrast ve mekansal özellikleri etkilenmekte, uyarının netliği ve ince detayları kaybolmakta böylece görsel kortikal bölgelere gönderilen anlamlı bilgi miktarı azalmaktadır. Buna dayalı olarak ERG ve VEP'te ortaya çıkan bozulmalar L-dopa tedavisi ile geçici olarak düzeltilebilmektedir. Bu tür görsel şikayetlerin Levodopaya yanıtı oldukça nettir, ilaçla beraber neredeyse normale dönen semptomlar, off dönemine girilmesiyle beraber yeniden ortaya çıkmaktadır [4]. Bu yaklaşım halüsinasyon deneyimlerinin bir kısmına uygun olmakla beraber, L-dopa tedavisine rağmen düzelme göstermeyen vakaları açıklayamamaktadır.

Halüsinasyonların ortaya çıkışında visuo-kortikal işlevlerdeki sorunların da etkili olduğu düşünülmektedir. Buna göre görsel halüsinasyonlar yüksek görsel kortikal alanlarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Dorsal ve ventral yolaklardaki

akışta bozulma ve/veya frontal disfonksiyon sonucu çok modaliteli görsel bilgi işleme süreci düzgün bir şekilde işleyememektedir. Böylece aşağıdan yukarı ve/veya yukarıdan aşağı bilgi işlemede bozulma ve sonuçta halüsinasyonlar deneyimlenmektedir [23]. Bu yaklaşıma göre kimi çalışmalar dikkat mekanizmasında sorun olduğunu iddia ederken kimi çalışmalar kaynak izleme ve gerçeği takip etme yetilerindeki bozulmayı sorumlu tutmaktadır. Shine ve arkadaşlarının (2014) makalesine göre görsel algı yanılgıları (misperceptions) ve halüsinasyonlar dikkat networklerindeki bozulma ile yakından ilgilidir. Sözedilen makaledeki görsel deneysel çalışma sırasında kaydedilen Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) verilerine göre, halüsinasyonlu grubun hatalı görsel algıları sırasında dorsal ve ventral dikkat yollarının alt birimleri arasındaki bağlantısallığın azalmış olduğu bulunmuştur [5]. Bir başka çalışmada ise demansı olmayan halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz Parkinson hastalarının görsel dikkati sürdürme becerileri ile nesne ve uzamsal algıları test edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, halüsinasyonlu hastalarda görsel dikkati sürdürme becerisinde bozulma olduğu ve bu bozulmanın da nesne ve uzamsal algı yetisindeki kayıplarla ilişkili olduğu bulunmuştur [24]. Straughan ve arkadaşları silüetleri ve tamamlanmamış objeleri tanıma görevi verdikleri halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz Parkinson hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada, halüsinasyonlu grubun yukarıdan aşağı (top-down) bilgi işleme süreçlerinin normal olduğunu, muğlak uyarıcıları tanımadaki güçlüklerinin aşağıdan-yukarı (bottom-up) süreçlerdeki bozulma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [25]. Botha ve Carr'ın derlemesine göre, halüsinasyonu olan Parkinson hastalarında görülen, görsel çalışma belleği ve dikkatteki bozukluklar, görsel bilginin girişi ve seçimi (gating and selection) üzerindeki kontrolün kaybedilmesine yol açmaktadır. Bu ise striatum ve prefrontal kortekste dopaminerjik disregülasyonla ilişkili bulunmaktadır [26]. Parkinsoniyel görsel halüsinasyonları “gerçeği izleme” becerisindeki bozulma ile ilişkilendiren yaklaşımlara göre, hastaların nesne algılama ve tanıma testlerinde düşük puan aldıkları fakat uzamsal algılarında problem olmadığı iddia edilmektedir. İnce detaylardan yoksun muğlak görsel uyarıcıları tanımaları istenen hastalar, objeleri yanlış algılama ve tanımlama eğilimi göstermektedir. Bir tür “görsel silüet agnozisi” olarak tanımlanabilecek bu durumda, hastalar gördükleri nesnelere, ona ait karakteristik özelliklerin çıkarımını yapamazlar, aşağıdan yukarı süreçleri aktive edemeyince

yukarıdan aşağı süreçler yardımıyla tahminde bulunurlar. Böylece daha önceden depolanan şemalar vb içsel imgeler aktive olur. Bu noktada gerçeği izleme yetisindeki bozukluk nedeniyle hasta, zihnindeki resmin bir içsel imaj mı yoksa bir görsel algı ürünü mü olduğunu ayırt edemez. Kaynak izlemedeki bozulmanın frontal ve temporal alanlarla ilişkili olduğu, aynı zamanda hastaların uyarıcıyı veya bağlamı depolamada da sorun yaşadıkları, bu sebeple çoklu anatomik etkileşimler sonucu halüsinasyonların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gerçek ile hayal/imgelem arasındaki ayrımın yapılamaması, bellekten gelmesi beklenen ipuçlarının yetersizliği ve eksik detayların zihinde doldurulması sonucu halüsinasyonların ortaya çıktığını öne süren bu yaklaşım, konuyla ilgili önemli mekanizmalardan birisi olarak dile getirilmektedir [27].

Halüsinasyonların kaynağını açıklamaya yönelik bir diğer önemli çalışma Arnulf ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Buna göre görsel halüsinasyonlar, REM uykusu (Rapid Eye Movement-Hızlı Göz Hareketleri) intruzyonları ile ilişkilidir ve bir rüya taşkını olarak tanımlanabilir [28]. Literatürde, görsel halüsinasyonları REM uykusu ve REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RBD-REM Behavior Disorder) üzerinden açıklamaya çalışan pek çok çalışma bulunmaktadır. RBD, görsel halüsinasyonlar ve kognitif yıkım ilişkisini inceleyen bir derlemeye göre, RBD'si olan Parkinson hastalarının RBD'si olmayanlara kıyasla daha fazla halüsinasyon görme riski taşıdığı bulunmuştur. Ayrıca görsel halüsinasyon semptomu gösteren Parkinson ve Lewy Body gibi sinükleopatilere RBD'nin sıklıkla eşlik etmesine rağmen görsel halüsinasyonu olan hastalarda görülen kortikal atrofi paterninin RBD'li hastalarda görülen kortikal atrofi paterni ile tam olarak örtüşmediği belirtilmektedir. Özetle RBD ile görsel halüsinasyonların ortaya çıkışı arasında önemli bir ilişki olmakla birlikte aradaki bağlantı tam olarak aydınlatılamamıştır [21].

Halüsinasyonların kaynağını açıklamaya çalışan bir diğer yaklaşım Şizofreni hastalarında görülen işitsel-sözel halüsinasyonları Default Mode Network (DMN veya Dinlenme Durumu Şebekesi) ve corollary discharge disfonksiyonu ile ilişkilendirmektedir. DMN beynin istirahat durumundaki spontan aktivitesi ile ilişkili şebeke olup, bu spontan aktivite de herhangi bir dışsal uyarı yokken (sessiz bir ortamda gözleri kapalı haldeyken) ve/veya kişinin görevden bağımsız (task-independent) şekilde beyinde oluşan içsel aktivitedir. Normal şartlar altında bu

spontan aktivite dışsal bir uyarana/task geldiği zaman deaktive olmaktadır. İşitsel halüsinasyonu olan şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalara göre bu hastaların işitsel kortekslerinde artmış dinlenme durumu aktivitesi ve bağlantısallık bulunmuştur. Bu durumla ilgili olarak, bu hastalarda bazı kortikal bölgelerde anormal sessizlik bulunmuş olup, bu durumda acaba DMN'deki aktivasyon artışının sebebi, diğer suskun bölgelerin sessizliğini telafi etmek olabilir mi sorusu akla gelmektedir. İşitsel halüsinasyonu olan şizofreni hastalarındaki DMN'de artmış istirahat aktivitesinin işitsel kortekste gözlenen artmış istirahat aktivitesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu 'anormal dinlenme-dinlenme etkileşimi' ise, ortaya çıkacak bir sonraki dışsal işitsel uyarana yönelik bilişsel değerlendirmeyi ve/veya cevabı etkilemektedir. Bu durum ise 'azalmış dinlenme-uyarıcı etkileşimi' olarak adlandırılabilir. Özetle bozulmuş dinlenme durumu aktivitesi, gelecek olan uyarıcı ile ilgili doğru değerlendirme yapılmasına engel olmaktadır. Artmış işitsel uyarım yüzünden, dışsal uyarıcının mahiyeti tam olarak kavranamamakta, bu da onun kaynağı hakkında yanlış değerlendirmelere yol açmaktadır [29, 30]. Burada Corollary Discharge kavramından bahsetmek doğru olur. Efference Copy de denilen bu kavram, motor korteksten duyuya giden bir hareket sinyalinin bir kopyasının duysal kortekse gönderilmesini, böylece periferik duyudan gelecek geribildirim için bir hazırlık ve beklenti oluşmasını sağlayarak hareketlerin ince ayarının sağlanmasını anlatır. Halüsinasyonu olan şizofreni hastalarında motor korteks-duysal korteks arasındaki bu bağlantının normal şekilde oluşmadığı, bu sebeple beklenen değerlendirme ile gerçek duysal deneyim arasında tutarsızlık olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, halüsinasyon deneyimleyen hastaların EEG'lerinde gözlenen anormallik ile ilişkilendirilmiştir [29, 31].

Bütün bu hipotezler ve açıklamalara göre halüsinasyonlar duyu organlarında, duysal kortekste aşağı ve yukarı bölgelerde, spontan aktivite şebekelerinde ve/veya gerçeği izleme, kaynak takibi vb. yürütücü işlevlerdeki bozulmalar gibi çeşitli faktörlerin kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

4.2.2 Parkinsoniyen halüsinasyonların nöropsikometrik profille ilişkisi

Parkinson Hastalığındaki halüsinasyonların ne tür bir kognitif paternle uyumlu olduğunu ortaya koymak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu

halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz hastaların kognitif profillerinin karşılaştırılması şeklinde veya bir grup Parkinson hastasının başlangıçtaki genel kognitif düzeyleri ve halüsinasyon durumlarının tespit edilerek bir kaç yıl boyunca takibini içeren boylamsal çalışmalar şeklinde yapılmıştır. Frontal işlevlerdeki bozulma ile halüsinasyonlar arasında bir ilişki olduğu çalışmaların çoğundaki ortak bulgu olarak dile getirilmektedir [32].

Özer ve arkadaşlarının demansı olmayan Parkinson hastaları ile yaptıkları çalışmaya göre halüsinasyonlu hastalarda halüsinasyonsuzlara kıyasla öne çıkan profil frontal disfonksiyon ve bellekten geri çağırma işlevinde bozulma olarak bulunmuştur. Halüsinasyonlu hastaların görsel-algısal testleri halüsinasyonsuz gruptan farklı değildir. Bu durum halüsinasyonların kaynağının birincil olarak görsel algısal işlevlerin bozulması değil kaynak takibi/gerçeği izleme sorunu olduğu şeklinde yorumlanmıştır [32]. Bir diğer çalışmada demansı olmayan halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz hastaların kognitif durumları karşılaştırılmıştır. Halüsinasyonlu hastalar minor ve kompleks halüsinasyonu olanlar şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Minor halüsinasyonu olan grubun iç görüşünün korunduğu ve testlerin hiçbirinde halüsinasyonsuz gruptan anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Buna karşın major halüsinasyonu olup iç görüşü korunan grubun frontal-subkortikal etkilenmeye işaret eden belirgin yürütücü işlev bozukluğu gösterdiği, major halüsinasyonlarına dair içgörüsü olmayan hastaların ise buna ek olarak posterior kortikal alanlarda bilişsel yıkıma işaret eden görevlerde başarısız oldukları gösterilmiştir [16]. Demansı olmayan halüsinasyonlu Parkinson hastalarını inceleyen bir başka çalışmada, non-dopaminerjik işlevler olarak kabul edilen sözel öğrenme ve dikkat işlevlerinde bozulma bulunmuştur. Buna ek olarak halüsinasyonlu grubun uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete skorları daha yüksek bulunmuştur [33]. Halüsinasyonlu hastaların demans düzeyine ulaşmamakla beraber, demanslı Parkinson hastalarıyla benzer düzeyde yürütücü işlev disfonksiyonu gösterdikleri, halüsinasyonu olmayan hastalardan da belirgin yürütücü işlev bozukluğu gösterenlerin, zamanla halüsinasyon semptomu gösterme risklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir [19, 20].

Boylamsal bir çalışmaya göre, başlangıçta halüsinasyonu olmayıp sonradan ortaya çıkan hastalar ve başlangıçta halüsinasyonu olan hastalarda, halüsinasyon

göstermeyen hastalara kıyasla fonemik ve semantik akıcılıkta, anlık serbest hatırlamada, go-no go testinde ve apati skorlarında anlamlı fark bulunmuştur. Halüsinasyon varlığı ve zayıf sözel akıcılık becerisi ise demansa giden yolda önemli bir prediktör olarak öne sürülmektedir [34]. Halüsinasyonlar ile kortikal atrofi arasındaki ilişkiyi boylamsal olarak inceleyen bir diğer çalışma da semantik akıcılık, sözel bellek ve görsel-algısal işlevlerde düşük performans ile halüsinasyon arasında ilişki bulunmuştur. Buna ek olarak halüsinasyonlu grupta yaygın limbik, paralimbik ve neokortikal gri madde kaybı gözlenirken halüsinasyonsuz gruptaki gri madde kaybı frontal korteks ve serebellumdaki bazı küçük bölgelerle sınırlı kalmıştır. Sözel öğrenmedeki düşüş hipokampal atrofiyle, gecikmeli hatırlamadaki bozulma sol prefrontal kortekste gri madde kaybı ile, semantik akıcılıktaki gerileme ise talamustaki ilerleyici atrofi ile ilişkili bulunmuştur [35]. Tüm bu çalışmaların sonuçlarına göre Parkinson hastalarında görülen görsel halüsinasyonlar ile sözel akıcılık, dikkat, anlık ve gecikmeli hatırlama, görsel-algısal işlevler ve genel olarak yürütücü işlevlerde bozulma ile yakından bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu durum aynı zamanda demansiyel sürece doğru da bir işaret olup beyindeki kolinerjik disfonksiyonla örtüşmektedir [21].

4.2.3 EEG ve Parkinson Hastalığında kullanımı

Beynin spontan elektriksel aktivitesini ölçmeye yarayan EEG (Elketroensefalografi) Alman bilim adamı Hans Berger'in 1929'daki yayını ile bilim dünyasında ilk kez yer almıştır. 20. Yüzyılın ikinci yarısından sonra klinikte kullanımı giderek yaygınlaşmış ve günümüzde de başta nörolojik bilimler olmak üzere pek çok alanda tanı, tedavi veya araştırma amacı ile kullanılmaktadır. EEG ile elde edilen elektriksel aktivite, beyindeki nöron gruplarının konuşması olarak nitelenebilir. Bu aktiviteler gürültü veya anlamsız uyarımlar değildir ve bizzat beyin doğal cevaplarıdır. EEG frekansları delta, teta, alfa, beta ve gama adı verilen farklı frekans dilimlerinden oluşur. Bu frekans dilimlerinin herhangi birinin tek başına doğrudan tek bir kognitif işlevle ilişkilendirilmesi pek doğru değildir. Farklı bölgelerdeki farklı türdeki frekansların kombinasyonu, spesifik bir kognitif durumu daha doğru açıklayacaktır [36].

EEG çalışmalarında genellikle Spontan EEG (veya Resting State EEG), Uyarılmış Potansiyeller (Evoked Potentials), Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP veya Event Related Potentials) ve Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO, Event Related Oscillations) kullanılmaktadır. Spontan EEG, deneğe hiç bir uyarıcı verilmeksizin bir süre gözleri açık, bir süre de gözleri kapalı olarak kaydedilen, beyinde kendiliğinden ortaya çıkan elektriksel aktivite olarak tanımlanabilir. Uyarılmış Potansiyeller, deneğe bir görev (task) vermeksizin çoğunlukla işitsel veya görsel bir uyarıcıya verilen elektriksel cevabın kaydı ile elde edilir. Olaya ilişkin Potansiyeller ise, deneğe bir görev verildiği esnada ortaya çıkan potansiyellerdir. Deneğin uyarıcıyı aldığı ve ona yanıtlar oluşturduğu sırada ortaya çıkan salınımlar, çeşitli frekansların üst üste binmiş halinden oluşur. Filtreleme yoluyla bu üst üste binmiş frekanslar ayrılarak delta, teta, alfa, beta ve gama yanıtları elde edilir. Bu yanıtlar ise Olaya İlişkin Osilasyonlar olarak tanımlanır [36].

Parkinson hastaları ile yapılan EEG çalışmaları incelendiğinde göze çarpan ilk bulgu EEG'de genel bir yavaşlama olduğuyla ilgilidir ve bu genel yavaşlama bazı çalışmalarda hastalığın kendisine ait bir özellik olarak görülürken [37, 38] bazılarında kognitif düşüş ve demansa gidişle ilişkilendirilmiştir [39-41].

Erken ve geç kognitif yıkımın EEG üzerinden karşılaştırıldığı bir çalışmada frontal ve oksipital bölgenin güç değerlerinden yalnızca delta ve teta bandı ile, Parietal bölgenin güç değerlerinden ise yalnızca delta ile kognitif statüler arasında korelasyon bulunmuştur. Grup analizlerine göre frontal bölgede teta bandı güç değerleri Parkinson MCI grubu ile demansı olmayan Parkinson hastalarını ayırt ederken, delta bandı demanslı Parkinson hastaları ile MCI grubunu ayırt etmektedir. Frontal delta ve teta bandının her ikisi de demanslı Parkinson grubu ile demansı olmayan Parkinson hastalarında anlamlı farklılık göstermektedir. Parietal bölgedeki delta bandı ile demansı olan ve olmayan Parkinson hastaları arasında anlamlı fark çıkarken oksipital bölgede ise delta bandında tüm gruplar arasında, teta bandında demansı olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Genel olarak demans ve MCI gösteren Parkinson hastalarında, kognitif açıdan normal Parkinson grubuna kıyasla yavaş dalgalarda (delta ve teta) artış, hızlı dalgalarda ise (alfa ve beta) düşüş bulunmuştur [42].

Bir diğerk EEG çalışmasına göre Parkinson Hastalığında istirahat durumunda frontal g ve senkronizasyonda artış tespit edilmiştir [43]. Alzheimer ve Parkinson demanslarını karşılaştıran bir çalışmaya göre delta ve teta güç değerleri en yüksek Parkinson demanslı grupta, en düşük ise sağlıklı kontrollerde bulunmuştur. Beta frontal-okcipital interhemisferik koherans en yüksek Parkinson demanslı grupta, alfa ve beta frontal inter-hemisferik koherans ise en yüksek Parkinsonlu grupta ama en düşük Alzheimer grubunda grlmştir. Alzheimer ve Parkinson demanslı gruplardan elde edilen bu anlamlı farklara göre kortikal ve nöral bağlantılar açısından bu iki tablonun iki ayrı mekanizmaya sahip olduğu söylenebilir [44]. Erken dönem Parkinson hastalarının güç değerlerini Wavelet entropy tekniği ile inceleyen bir çalışmada ise hasta grubun güç değerleri gama bandında sağlıklılarından yüksek, delta, teta, beta ve alfa bandında ise düşük bulunmuştur [45].

Bu tez çalışmasının amacı halüsinasyonu olan ve olmayan Parkinson hastalarının EEG profillerini karşılaştırarak, halüsinasyonun beyin dalgalarında ne tür bir değişikliğe yol açtığını tespit etmek ve bu değişikliğin Nöropsikometrik ve Davranışsal değişkenlerle ilişkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla katılımcıların gözler açık ve gözler kapalı durumdaki Spontan EEG verileri analiz edilerek literatür verileri ışığında tartışılmıştır. Daha nceki çalışmalar incelendiğinde, Parkinsoniyen halüsinasyonları EEG ile inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple, elde edilen bulgular daha çok şizofrenideki halüsinasyon vakaları ve diğer halüsinasyon olgularının EEG profilleri ile karşılaştırılacaktır.

5. MATERİYAL VE METOT

5.1 Katılımcılar

Çalışmaya, Medipol Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniğini tarafından takip edilen, 10 tane halüsinasyonlu, 10 tane halüsinasyonsuz toplam 20 Parkinson hastası ile demografik değişkenlerce bu grupta eş 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kontrol grubu ve Halüsinasyonsuz gruptan birer kişinin EEG datalarının nitelikleri uygun görülmediği için istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Katılımcıların tamamı çalışmaya alınmadan önce Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalamış olup çalışmanın detaylarıyla ilgili bilgilendirilmiştir. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.03.2017 tarihli ve 10840098-604.01.01-E.6787 nolu kararı sonucu alınan onay ile gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında TÜBİTAK ‘Parkinson Hastalığında Hafif Bilişsel Bozukluktan Demans’a Kognitif Süreçlerin Olası Biyobelirteçlerinin İncelenmesi’ adlı ve 214S111 numaralı projesi çerçevesinde toplanan datalar kullanılmıştır.

5.1.1 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri:

Parkinson Hastalığı tanısı, adı geçen kurumda çalışan, bu alanda deneyimli uzmanlar tarafından “United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank” kriterleri çerçevesinde konulmuştur [46]. Kafa travması, toksik madde maruziyeti ya da ensefalit geçmişi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca Parkinson Hastalığına eşlik eden başka tanıli nörolojik veya psikiyatrik hastalığı bulunmak dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Hasta grupların (Halüsinasyonu olan ve olmayan) klinik özelliklerini belirlemek için Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) total ve motor alt bölüm puanları kullanılmıştır. Hastalığın evresini belirlemek içinse Hoehn-Yahr Stages Parkinson Evreleme Ölçeği kullanılmıştır [47].

Her hastanın kullandığı Levodopa tedavisi doz ve süre bakımından eşdeğer dozları hesaplanıp kaydedilmiştir. Antipsikotik veya antikolinergik medikasyon tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Halüsinasyonu olan ve olmayan hasta gruplarını belirlemek üzere “Task Force Report; Scales to Assess Psychosis in Parkinson’s Disease” kriterleri kullanılmıştır [48]. Halüsinasyonsuz grubun hem elementer hem de kompleks halüsinasyonlarının olmadığı kendilerine ve yakınlarına detaylı şekilde sorularak kesin olarak belirlenmiştir. Halüsinasyonu olan grubun, halüsinasyonlarının nitelik ve sıklığını değerlendirmek içinse UM-PDHQ (The University of Miami Parkinson’s Disease Hallucination Questionnaire) Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği kullanılmıştır [49]. Görsel halüsinasyonu olmayıp diğer modalitelerde halüsinatif deneyimi olan hastalar ile halüsinasyonu elementer düzeyde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu içinse Nöropsikometrik değerlendirmeden normal puanlar alanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Buna karar vermek için MMSE’den 26 ve üstü puan almak ile Nöropsikometrik Değerlendirme Bataryasından elde edilen genel sonuca göre normal skorlara sahip olmak şartı aranmıştır. İlâveten, bir uzman tarafından gerçekleştirilen nörolojik muayene sonucu normal sınırlar içinde bulunma şartı koşulmuştur. Eşlik eden bir psikiyatrik tanı sahibi olmak çalışmadan dışlanma sebebi sayılmıştır.

5.2 Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme

Katılımcıların davranışsal ve bilişsel durumlarını değerlendirmek üzere bir batarya oluşturulmuştur. Bu bataryada yer alan testler, ölçtükleri işlevler ve uygulanış şekilleri aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

5.2.1 Kullanılan testlerin listesi

Katılımcıların kognitif, davranışsal ve duygudurumsal özelliklerini değerlendirmek üzere aşağıdaki testler uygulanmıştır:

Kognitif Değerlendirme Testleri

- Genel kognitif duruma yönelik testler:
 - MMSE (Mini Mental State Examination)
 - CDR (Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği)
- Bellek değerlendirme testleri:
 - Öktem-SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi)
 - WMS Görsel Bellek Alt Testi
 - WMS Mantıksal Bellek Alt Testi
- Yürütücü işlevleri değerlendirme testleri:
 - Stroop Test
 - Saat çizim Testi
 - Sözel Akıcılık Testi
- Görsel-mekansal işlevleri ölçmeye yönelik testler:
 - Benton Yüz Tanıma Testi
 - Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi

Davranışsal ve Duygudurumsal Değerlendirme Testleri

- GDÖ (Geriatrik Depresyon Ölçeği),
- UM-PDHQ (Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği),
- Apati Değerlendirme Ölçeği,
- REM Uykusuz Davranış Bozukluğu Anketi,
- NPI-Nöropsikiyatrik Envanter

5.2.2 Testlerin Tanıtımı ve Uygulanış Yöntemleri

Kognitif işlevleri değerlendirmek amacıyla deneklere uygulanan testler dört ana başlık altında toplanabilir: Genel kognitif durumu ölçen testler, bellek işlevlerini ölçen testler, yürütücü işlevleri ölçen testler ve görsel-mekansal becerileri ölçen testler.

Genel kognitif durumu ölçmek için öncelikle MMSE (Mini Mental State Examination) Mini Mental Durum Muayenesi Testi Türkçe versiyonu uygulanmıştır [50]. Bu testten 26 puanın altında alan sağlıklı katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı puanın altında kalan hastalara ise CDR (Clinical Demantia Rating Scale) Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır [51].

5.2.2.1 MMSE (Mini Mental State Examination)

MMSE, demans ile depresyonu ayırmak için geliştirilen ve günümüzde çok yaygın kullanımı olan bir hızlı kognisyon değerlendirme testidir. Oryantasyon, belleğe kayıt, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlıktan oluşur. Oryantasyon 10 puan, bellek (kayıt ve hatırlama) 6 puan, dikkat ve hesaplama 5 puan, lisan 8 puan ve görsel-mekansal işlev 1 puandır [52]. Testin Türk örneklem için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları tarafından 2002'de yapılmıştır [50].

5.2.2.2 CDR (Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği)

Mini Mental testten düşük puan alan hastaların kognitif düzeylerini tespit etmek ve demansiyel bir süreç varsa bunun ne düzeyde olduğunu ortaya koymak üzere CDR-Klinik Demans Derecelendirme ölçeği uygulanmıştır [51]. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılan görüşmelerden elde edilen veriler ışığında, klinisyen tarafından doldurulan bu ölçek, 6 alt başlıktan oluşmaktadır. Bellek, oryantasyon, yargılama ve problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı ve hobiler, kişisel bakım işlevlerinden her birisi 0, 0.5, 1, 2 veya 3 puan verilerek derecelendirilir. Genel puanın 0 olması normal kognitif düzeyi, 0.5 olması MCI'ı, 1 ve üzeri olması demansiyel

süreci anlatır. Bellek puanının genel puanı belirlemedeki esas alt başlık olduğu bu ölçüğün detaylı puanlama bilgileri için ilgili kaynak incelenebilir [53].

Bellek işlevlerini değerlendirmek için sözel, nonverbal (görsel) ve mantıksal belleğe yönelik üç ayrı test uygulanmıştır.

5.2.2.3 Öktem-SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi)

Verbal belleği ölçmek için Öktem SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi) kullanılmıştır [54]. Testin geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Öktem (2011) tarafından yapılmıştır [55].

Bu test, Anlık Bellek, Toplam Öğrenme, Öğrenme Yanlışı, Perseverasyon, Tutarsızlık, En Yüksek Öğrenme ve Kritere Ulaşma olmak üzere 7 Öğrenme boyutu ile USB Kendiliğinden Hatırlama, USB Hatırlama Yanlışı, USB Tanıma, USB Toplam Hatırlama ve USB Yanlış Tanıma olmak üzere 5 Uzun Süreli Hatırlama (USB) boyutundan oluşmaktadır. Mevcut çalışmada USB Kendiliğinden Hatırlama, USB Tanıma ve Toplam Öğrenme puanları istatistiksel analizlerde kullanılmıştır.

SBST, 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimedenden oluşmaktadır. Mevcut çalışmada, testin A Formundaki 15 kelimelik liste, katılımcılara saniyede bir kelime olacak şekilde okunmuş ve ardından hatırladıkları kelimeler sıranın önemi olmaksızın işaretlenmiştir. Tüm listenin hatırlanabilmesi için on kereye kadar aynı işlem tekrarlanmıştır. Kişinin her bir denemedeki bildiği kelime sayılarının toplamı Toplam Öğrenme Puanı olarak kaydedilmiştir. 30-40 dakikalık bir sürenin ardından, katılımcıdan listedeki kelimeler kendilerine okunmaksızın hatırladıklarını saymaları istenmiştir. Bu aşamada katılımcının saydığı kelimeler USB Kendiliğinden Hatırlama Puanı olarak kaydedilmiştir. Eksik kelimelerin hatırlanması için ise orijinal kelimeleri içeren 45 kelimelik başka bir liste okunmuş ve her bir kelimenin ilk listede olup olmadığının söylenmesi istenmiştir. Burada elde edilen puan USB Tanıma puanı olarak kabul edilmiştir. Bu test aracılığıyla katılımcıların anlık sözel bellek, belleğe kayıt ve bellekten geri getirme, kısa ve uzun süreli sözel bellek işlevleri değerlendirilmiştir.

5.2.2.4 WMS Görsel Bellek Alt Testi

Nonverbal belleği değerlendirmek üzere WMS (Wechsler Memory Scale)'nin görsel bellek alt testi kullanılmıştır [56]. Test, üzerinde geometrik şekiller bulunan 3 karttan oluşmaktadır. İlk ve ikinci kartın üzerinde birer tane, üçüncü kartın üzerinde iki tane şekil bulunmaktadır. İlk iki kart onar, üçüncü kart oniki saniye süreyle ayrı ayrı deneğe gösterilip saklanmıştır. Her bir kartın gösterilmesinin ardından deneğin gördüğü şekli çizmesi istenmiştir. Çizimin ardından orijinal kart deneğe gösterilerek kendi çizimiyle karşılaştırması, yanlışları varsa bulması ve boş bir sayfaya, karta bakarak şekli tekrar çizmesi söylenmiştir. 30-40 dakikalık bir sürenin ardından kartlar gösterilmeden denekten hatırladığı şekilleri çizmesi istenmiştir. Böylece anlık ve uzun süreli görsel bellek işlevleri ölçülmüştür. Testin Türk örneklem için standardizasyon çalışması ile norm değerleri BİLNOT Bataryasında yer almaktadır [57].

5.2.2.5 WMS Mantıksal Bellek Alt Testi

Mantıksal bellek değerlendirmesi için WMS Mantıksal Bellek alt testinde yer alan iki hikayeden A hikayesi kullanılmıştır. 25 unsurdan oluşan hikaye deneğe okunmuş ve hatırladıklarını mümkün olduğunca detaylara sadık kalarak anlatması istenmiştir. Bilinen her unsur için puan verilmiş ve kendiliğinden hatırlanmayan unsurlar için ipucu verilmiştir. 30-40 dakikalık aranın ardından hikaye tekrar okunmadan denekten hikayeyi anlatması istenmiştir. Bu şekilde anlık ve uzun süreli mantıksal bellek puanları elde edilmiştir. Testin Türk örneklem için standardizasyon çalışması ile norm değerleri BİLNOT Bataryasında yer almaktadır [57].

Yürütücü işlevleri değerlendirmek için Stroop Test, Saat Çizim Testi ve Sözel Akıcılık Testi kullanılmıştır.

5.2.2.6 Stroop Test

J.R. Stroop tarafından 1935'te geliştirilen test, frontal işlevlere duyarlı olup enterferansa direnç, kurulumu sürdürme, odaklanmış dikkat, çeldiricilere direnme-inhibisyon ve kognitif esneklik gibi çok sayıda işlevi ölçmektedir [58]. Uygulaması oldukça basit olan test 30 renkli kelime ve 30 renkli kutucuk içeren bir form ile siyah-

beyaz baskılı cevap formundan oluşmaktadır. Deneğin, kırmızı, mavi ve yeşil renkte yazılmış, baskının yapıldığı renk ile uyumsuz renk adlarının yazdığı kelimelerden oluşan kısmın okurken geçen süre ile kelimeleri okumayıp, her bir kelimenin baskısının yapıldığı rengi söylerken geçirdiği süre ölçülmüştür. Bu iki sürenin farkı, okurken yapılan spontan düzeltme sayısı ve hata sayısı kaydedilmiştir. Mevcut çalışmada yalnızca süre farkı kriteri istatistiksel analizlerde kullanılmıştır. Testin Türk örneklem için standardizasyon çalışması ile norm değerleri BİLNOT Bataryasında yer almaktadır [57].

5.2.2.7 Saat Çizim Testi

Uygulaması kolay ve kısa sürede gerçekleştirilen bu testte, deneğe verilen boş kağıda büyükçe bir yuvarlak çizmesi ve saat oluşturacak şekilde rakamları yerleştirmesi istenmiştir. Ardından akrep ve yelkovanı, saat 11'i 10 geçeyi gösterecek şekilde yerleştirmesi söylenmiştir. Bu testin iki farklı değerlendirme sistemi mevcut olup bu çalışmada 4 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Saat Çizim Testi, hem planlama ve soyutlama gibi yürütücü işlevler, hem görsel-mekansal işlevler, hem de bellek ve işitsel-algısal işlevler hakkında bilgi vermesi açısından önemli bir araçtır. İlk kez Boston Afazi Bataryasında kullanılan testin, bizim çalışmamızda kullanılan formatının geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2006'da yapılmıştır [59, 60].

5.2.2.8 Sözel Akıcılık Testi

Semantik, Fonemik ve Alternan akıcılık olmak üzere üç alt görevle ölçülmüştür. Semantik akıcılığı ölçmek üzere deneklere bir dakika süre verilip bu süre içinde aklına gelen tüm *hayvan isimlerini* sayması istenmiştir. Fonemik akıcılığı ölçmek için deneklere, her biri için ayrı ayrı birer dakika verilerek, K, A ve S harfleriyle başlayan kelime saymaları istenmiştir. Bu kelime sayma görevinde özel isimlerin söylenmemesi şartı koşulmuştur. Alternan akıcılık ise bir dakika içinde sayılan *meyve-özel isim* çiftlerinin sayısı ile ölçülmüştür. Bu test ile ilgisiz kategori inhibisyonu, semantik bellek, dikkati sürdürme ve değiştirme, çalışma belleği ve kelime dağarcığı gibi bir çok işlevin bir arada kullanımını değerlendirilmiştir. Sözel akıcılık testinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [61].

Görsel-mekansal işlevleri ölçmeye yönelik olarak Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi kullanılmıştır.

5.2.2.9 Benton Yüz Tanıma Testi

1983'te geliştirilen testin Türk örnekleme için normatif data toplama çalışması Keskinlik tarafından gerçekleştirilmiştir [62, 63]. Benton Yüz Tanıma Testi, içinde siyah-beyaz baskılı yüz resimlerinin yer aldığı 22 sayfalık A4 boyutunda bir kitap ve cevap formundan oluşmaktadır. Kitap, bir sayfasında hedef uyarıcıyı gösteren bir yüz fotoğrafı, karşı sayfasında ise birisi hedef uyarıcıyla tıpatıp aynı 6 farklı yüz fotoğrafından oluşmaktadır. Denekten uyarıcı resme bakması ve karşı sayfadaki altı resmin içinden hedef uyarıcının aynısını bulması istenmiştir. İlk altı soru bu şekilde uygulanmaktadır. Testin kalan kısmında ise, her bir sayfada hedef uyarıcı, karşı sayfada ise hedef resimdeki kişiyle bire bir aynı olmayan, fakat hedef resimdeki kişiye ait farklı pozlardaki 3 resmi içeren 6 resim bulunmaktadır. Denekten, hedef uyarıcıya dikkatlice bakarak karşı sayfadan aynı kişiye ait olan farklı pozisyon veya ışıktaki üç resmi bulması istenmiştir. Cevaplar cevap formuna kaydedilmiştir. Testin kısa ve uzun formu mevcut olup bu çalışmada kısa form kullanılmıştır. Test tamamlandıktan sonra kısa form puanı hesaplanıp uzun form puanına dönüştürülerek analizlerde kullanılmıştır.

5.2.2.10 Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi

Original adı Benton Judgement of Line Orientation (BLOT) olan Çizgi Yönü Belirleme testi görsel-mekansal işlevleri ölçmek için kullanılmaktadır [64]. Test, 35 itemlik A5 boyutundaki bir kitapçık ve cevap formundan oluşmaktadır. İlk beş item alıştırmaya maddeleri olarak adlandırılmıştır. Deneğe, ilk sayfada yer alan iki çizginin aşağı sayfadaki sırayla numaralandırılmış on bir çizgiden açı ve yön bakımından hangileriyle aynı olduğunu söylemesi istenmektedir. Alıştırma maddelerinde yanlış yaparsa doğrusu öğretilmektedir. Denek alıştırmaya maddelerini geçerse test itemlerinin uygulanmasına başlanır. Test itemleri, tıpkı alıştırmaya itemleri gibi ilk sayfada uyarıcı iki çizgi ve karşısındaki sayfada numaralandırılmış on bir çizgiden oluşmaktadır fakat test itemlerindeki uyarıcı çizgiler alttan veya üstten bir miktar kısaltılmıştır. Eksik

kısımların denek tarafından zihinde tamamlanması ve karşı sayfadaki aynı yön ve açıdaki çizginin numarasını söylemesi beklenmektedir. Testten alınacak minimum puan 0, maksimum puan 30'dur. Testin Türk örnekleme yönelik normatif data çalışması BİLNOT Bataryası kapsamında gerçekleştirilmiştir [57].

Davranışsal ve duygudurumsal değerlendirmek için aşağıda sıralanan ölçekler kullanılmıştır:

- 1- GDÖ (Geriatrik Depresyon Ölçeği),
- 2- UM-PDHQ (Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği),
- 3- Apati Değerlendirme Ölçeği,
- 4- REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi,
- 5- NPI-Nöropsikiyatrik Envanter.

5.2.2.11 GDÖ (Geriatrik Depresyon Ölçeği)

Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup [65], Türk yaşlı nüfusuna yönelik geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ertan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [66].

GDÖ, yaşlıların anlayabileceği bir dilde ve evet-hayır seçeneklerine sahip 30 sorudan oluşmaktadır. Depresyonun daha çok duygusal ve bilişsel yönüne odaklanmış sorular içerir (mutsuzluk, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik, bellek, dikkat, karar verme vb), fiziksel/somatik yönüne dair sorular içermez (cinsel davranış, uyku, iştah, ağrılar vb). Depresif içerikteki yanıtlar 1, diğer yanıtlar 0 olarak puanlanır. Toplam puanı 0-9 aralığındakiler normal, 10-19 arasındakiler hafif depresif, 20-30 arasındakiler ağır depresif olarak değerlendirilir [65].

5.2.2.12 Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği (UM-PDHQ)

Halüsinasyonlu grubun halüsinasyonlarını değerlendirmek üzere UM-PDHQ (The University of Miami Parkinson's Disease Hallucination Questionnaire) Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği kullanılmıştır. Ölçek, halüsinasyonların türü, sıklığı, gerçekçiliği, duygusal içeriği gibi özelliklere dair

sorular içermektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 14'tür [49].

5.2.2.13 Apati Değerlendirme Ölçeği

Apati Ölçeği, kişinin son dört hafta içindeki durumunu göz önünde bulundurarak cevaplaması istenen, öz-bildirime dayalı bir ölçektir. Dörtlü likert özellikteki 18 sorudan oluşmaktadır. Ölçekten alınacak puanlar 18-72 arasında değişmektedir. 6, 10 ve 11. sorular ters kodlanmıştır. Ölçekte kişinin çevresine karşı ilgisini, yeni şeyler öğrenmeye yönelik tutumunu, motivasyonel durumunu, enerjisini ve eylem başlatabilmesini vb. sorgulayan maddeler mevcuttur [67].

5.2.2.14 REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi

RBD (REM Behavior Disorder) REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi, 10 sorudan oluşmaktadır. Gece uykusu sırasında kişinin hareket etme veya konuşma gibi RBD lehine belirtileri olup olmadığını sorgulamak amacıyla tasarlanmıştır [68]. 0-13 puan arası değer alabilen bu form, yalnız başına tanı koydurucu değildir fakat bozukluğun klinik özelliklerini yansıtmada pratik bir araç olarak kullanılmaktadır.

5.2.2.15 Nöropsikiyatrik Envanter (NPI)

NPI (Neuropsychiatric Inventory), Nöropsikiyatrik Envanter, hastaların genel davranışsal semptomlarını taramak ve tanımlamak için tasarlanmıştır. Hezeyanlar, Halüsinasyonlar, Ajitasyon/Saldırganlık, Depresyon/Disfori, Anksiyete, Elasyon/Öfori, Apati/Kayıtsızlık, Disinhibisyon, İritabilite/Labilite, Anormal Motor Davranış, Uyku/Gece davranışları, İştah ve Yeme Değişimleri olmak üzere 12 alt başlıktan oluşmaktadır.

Her bir alt başlığın neyi incelediğini açıklayan kısa bir paragraf, hasta yakını tarafından okunarak, hastaya uygun olup olmadığı işaretlenir. Uygun olmayan maddenin detayları sorgulanmazken, hasta için doğru olan başlığın altında daha detaylı evet-hayır soruları ile, bu belirtilerin ne sıklıkta ve ne şiddette görüldüğü ölçülür. Ayrıca sözü edilen belirtilerin hasta yakınları için ne kadar sıkıntı verici

olduğunun da puanlanması istenir. Böylece Sıklık x Şiddet ve Sıkıntı şeklinde iki ayrı puan elde edilir. Alınabilecek puan 0-144 arasında değişmektedir [69]. NPI'ın Türk örneklem için geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2005 yılında yapılmıştır [70].

5.3 EEG Kaydı

EEG (Elektroensefalografi) kayıtları, Medipol Üniversitesi Hastanesi, Remer Klinik Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Araştırma Uygulama birimi, EEG laboratuvarında yer alan, elektriksel gürültü yalıtımlı yarı aydınlatılmış Faraday kafesi niteliğindeki odada gerçekleştirilmiştir. Deneklere odaya alındıktan sonra çekimin detayları ile ilgili bilgi verilmiş olup onam formu doldurtulmuştur. Gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra denekler Faraday kafesine alınmıştır.

Dört dakika gözler açık ve dört dakika gözler kapalı toplam sekiz dakikalık spontan EEG kaydının ardından İşitsel ve Görsel Seyrek Uyarın Paradigması (Oddball Paradigm) uygulanmıştır. Fakat yalnızca spontan EEG verileri bu çalışmada kullanılmıştır. EEG kaydı BrainAmp 32- Channel DC System ile amplifiye edilmiştir. EEG kaydının örneklem hızı 500 Hz olup, kayıt 0.01-250 Hz bant limitleri ile BrainVision Recorder (Brainproduct, Münih, Almanya) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Kep olarak 32 Ag-AgCl elektrot yerleşimli elastik kep (Easy CAP) kullanılmış olup, elektrot yerleşimi uluslararası 10-20 sistemine göre yapılmıştır. Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, FC3, FCz, FC4, FT7, FT8, C3, Cz, C4, T7, T8, TP7, TP8, CP3, CPz, CP4, P3, Pz, P4, P7, P8, O1, Oz, O2 elektrotları kullanılmıştır.

Buna ek olarak, A1 ve A2 referans elektrotları sağ ve sol kulak memesine yerleştirmiştir. Göz hareketlerini tespit etmek üzere alınan EOG kaydı için bütün deneklerde sol göz dikey EOGV, sol göz yatay EOGH elektrotları kullanılmıştır. Tüm elektrot empedans değerleri 15 k Ω 'un altında olacak şekilde kayıtlar gerçekleştirilmiştir.

5.4 Analizler

EEG kaydının ardından elde edilen datalar bazı ön işlemlerden geçirilerek analize hazır hale getirilmiştir. EEG analizleri olarak FFT (Fast Fourier Transform) ve Coherence analizleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar IBM SPSS Statistics 22 programı aracılığıyla istatistiksel analizlere tabi tutulmuştur.

5.4.1 EEG datası ön işleme

Ham haldeki EEG dataları öncelikle gözler kapalı işaretine göre ikiye ayrılmış olup elde edilen iki bölüm sırasıyla gözler açık ve gözler kapalı olarak adlandırılmıştır. Ardından her bir bölüm birer saniyelik epoklara ayrılarak ortalama 240 parçadan oluşan her bir data seti göz ile incelenip manuel olarak Artefact Rejection uygulanmıştır. Bu uygulama ile göz kırpma, kas gürültüsü, nabız vb. artefaktlar temizlenen data diğer analizler için kullanıma hazır hale getirilmiştir.

5.4.2 Güç Spektrumu Analizi (Power Spectrum Analysis)

Gürültü ve artefaktlardan temizlenip birer saniyelik epoklar şeklinde bölümlere ayrılan dataya FFT (Fast Fourier Transform-Hızlı Fourier Dönüşümü) uygulanmıştır. Ardından gözler açık ve kapalı durumları için bu FFT verilerinin ayrı ayrı ortalamaları (Average) alınmıştır. Elde edilen Average datası üzerinden delta (0.5-3.5 Hz), teta (5-7.8 Hz), alfa (7.8-13 Hz), beta (15-25 Hz) ve gama (25-48 Hz) aktivitesi incelenmiştir. Her bir frekansa ait en yüksek güç değerleri (μV^2 cinsinden) her bir katılımcı için gözler açık ve kapalı durumlarda ayrı ayrı ölçülerek ileri istatistiksel analiz için kaydedilmiştir. Üç karşılaştırma grubuna ait büyük ortalama (Grand Average) ise tüm gruplardaki kişilerin güç spektrumlarının ortalamaları alınarak her bir grup için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalar Brain-Vision Analyzer programının 2.1 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

5.4.3 Koherans Analizi (Coherence Analysis)

Gürültülerden temizlenip FFT (Fast Fourier Transform-Hızlı Fourier Dönüşümü) uygulanmış datalara Koherans Analizi (Coherence Analysis)

uygulanmıştır. Koherans Analizi sonucu elde edilen veriler 0-1 aralığında değer almakta olup bu değer bire yaklaştıkça söz konusu elektrot çifti arasındaki güçlü ilişkiyi, sıfıra yaklaşıncaya zayıf ilişkiyi-ilişkisizliği temsil etmektedir.

F3-TP7, F4-TP8, F3-P7, F4-P8, F3-P3, F4-P4, F3-O1, F4-O2, C3-P7, C4-P8, C3-O1, C4-O2, F3-F4, C3-C4, T7-T8, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2 olmak üzere 19 elektrot çiftinin koheransları analiz edilmiştir. Her katılımcının her bir elektrot çiftine ait data, delta (0.5-3.5 Hz), teta (5-7.8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-25 Hz) ve gama (25-48 Hz) frekansları incelenmiştir. Her bir frekansa ait maksimum koherans değeri tablolar şeklinde kaydedilmiştir. Daha sonra bu verilerin *Z-dönüşüm* değerleri hesaplanarak istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Halüsinasyonlu, Halüsinasyonsuz ve Kontrol gruplarına ait koherans değerlerinin büyük ortalaması (Grand Average) ise tüm gruptaki kişilerin koheranslarının ortalamaları alınarak her bir grup için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalar Brain-Vision Analyzer programının 2.1 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

5.4.4 İstatistiksel Analizler

Delta, teta, alfa, beta ve gama frekansları için ayrı ayrı oluşturulmuş Güç Spektrumu ve Koherans değerlerinin yer aldığı veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılmıştır. Veriler Kontrol, Halüsinasyonlu PH ve Halüsinasyonsuz PH olacak şekilde 3 grup üzerinden ANOVA analizine tabi tutulmuştur.

Güç spektrumu analizi için Denekler Arası Faktör (Between Subject Factor) olarak *Grup* (Kontrol, Halüsinasyonsuz PH ve Halüsinasyonlu PH), Denekler İçi Faktör (Within Subject Factor) olarak *Durum* (Gözler açık, Gözler kapalı), *Lokasyon* (Frontal, Santral, Temporal, Temporoparietal, Parietal 1, Parietal 2, Oksipital), ve *Hemisfer* (Sağ, Sol) değişkenleri üzerinden (3)(2x7x2) varyans analizi uygulanmıştır.

Koherans analizi için İnterhemisferik ve İntrahemisferik olmak üzere iki ayrı analiz gerçekleştirilmiştir. İnterhemisferik Koherans Analizi için Denekler Arası Faktör (Between Subject Factor) olarak *Grup* (Kontrol, Halüsinasyonsuz PH ve Halüsinasyonlu PH), Denekler İçi Faktör (Within Subject Factor) olarak *Durum*

(Gözler açık, Gözler kapalı) ve *Elektrot çifti* (F3-F4, C3-C4, T7-T8, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2) değişkenleri üzerinden $(3)(2 \times 7)$ varyans analizi uygulanmıştır.

İntrahemisferik Koherans Analizi için Denekler Arası Faktör (Between Subject Factor) olarak *Grup* (Kontrol, Halüsinasyonsuz PH ve Halüsinasyonlu PH), Denekler İçi Faktör (Within Subject Factor) olarak *Durum* (Gözler açık, Gözler kapalı), ve *Elektrot çifti* (F3-TP7, F4-TP8, F3-P7, F4-P8, F3-P3, F4-P4, F3-O1, F4-O2, C3-P7, C4-P8, C3-O1, C4-O2) değişkenleri üzerinden $(3)(2 \times 12)$ varyans analizi uygulanmıştır.



6. BULGULAR

6.1 Demografik, Davranışsal ve Nöropsikometrik Değerlendirme Bulguları

Katılımcılara uygulanan testlerden elde edilen veriler kaydedilerek, Kontrol, Halüsinasyonsuz PD (Parkinson Hastalığı) ve Halüsinasyonlu PD olacak şekilde 3 farklı grubun puanları karşılaştırılmıştır. Gruplar arası fark olup olmadığını belirlemek için Independent Samples-Kruskal Wallis Testi, hangi grupların birbirinden farklı olduğunu belirlemek içinse Mann Whitney U Testi kullanılmış olup tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi .05 olarak kabul edilmiştir.

Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz grubun karşılaştırılması sonucu elde edilmesi beklenen sonuçların yalnızca hastaların Halüsinasyon semptomlarıyla ilişkilendirilebilmesi için, hasta gruplarının demografik özelliklerinin yanı sıra, genel kognitif düzeyleri MMSE ve CDR skorları üzerinden eşitlenmiştir. Dopaminerjik tedavi ile Halüsinasyon arasındaki bağlantı da göz önünde bulundurularak, hastaların günlük L-dopa dozlarının eşlenikleri hesaplanarak istatistiksel sürece dahil edilmiştir.

6.1.1 Demografik ve davranışsal değerlendirme bulguları

Katılımcıların eğitim düzeyleri, hastalık süreleri, UPDRS motor puanları, Hoehn-Yahr Evreleri ve Dopa eşdeğer dozlarının ortalama ve standart sapmaları *Tablo 6.1.1.1*'de görülmektedir. Non-Parametrik testlerin sonuçlarına göre; hastalık süresi, HY evresi ve dopa eşdeğer dozları bakımından hasta gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p > .05$). Fakat Halüsinasyonlu grubun UPDRS motor puanları, Halüsinasyonsuz grubun puanlarından anlamlı derecede yüksektir ($p = .017$).

Davranışsal değişkenlerden depresyon ve apati skorları açısından Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p < .05$). Bununla birlikte, Kontrol grubunun depresyon skoru, Halüsinasyonlu grupta anlamlı ölçüde düşüktür ($p = .027$). Kontrol grubunun Apati skorları ise hem Halüsinasyonsuz hem de Halüsinasyonlu gruptan anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p = .008$, $p = .037$). REM Uyku Davranış Bozukluğu Anketininin sonucunu değerlendirmek üzere cut off puanı 6 olarak kabul edilmiştir. Katılımcılar 6 puan ve

üzeri alanlar ve 6 puanın altında alanlar olarak gruplanmıştır. Buna göre Halüsinasyonlu grubun ortalaması hem Halüsinasyonsuz gruptan hem de Kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksektir (sırasıyla $p = .004$, $p = .001$). NPI (Nöropsikiyatrik Envanter) puanlarının analizinin sonucuna göre, Halüsinasyonlu grubun davranışsal skorları, Halüsinasyonsuz gruptan anlamlı derecede yüksektir $p = .027$). Bu farkın hangi alt başlıktan kaynaklandığını tespit etmek üzere yapılan analizlerde en yüksek skorların uyku bozuklukları ve depresyon şikayetlerinde olduğu görülmüştür. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Davranışsal testlere ait betimsel veriler *Tablo 6.1.1.2*'de gösterilmektedir.



Tablo 6.1.1.1: Demografik ve motor veriler

	Kontrol (n=9 3K, 6E)		Halüsinasyonsuz PD (n=9 2K, 7E)		Halüsinasyonlu PD (n=10 1K, 9E)	
	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S
Yaş	61.33	7.12	69.7	7.09	68.2	6.23
Eğitim	8.89	3.89	6.33	4.56	5.00	4.71
Hastalık Süresi (yıl)	-	-	6.00	2.35	7.40	4.38
UPDRS (motor)	-	-	17.00	5.81	31.30	14.94
Hoehn-Yahr Evre	-	-	1.78	0.67	1.90	0.99
Dopa Eşdeğer Dozları	-	-	796.44	221.29	541.75	291.94

Tablo 6.1.1.2: Davranışsal veriler

	Kontrol (n=9, 3K, 6E)		Halüsinasyonsuz PD (n=9, 2K, 7E)		Halüsinasyonlu PD (n=10, 1K, 9E)	
	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S
GDÖ	8.22	5.61	14.44	6.15	14.50	5.93
Apati Ölçeği	24.22	3.80	35.67	8.22	30.67	7.63
NPI (s x s)	0.00	0.00	13.44	11.15	29.80	15.29
RBD Anketi	2.33	1.80	5.00	2.74	6.40	2.50
UM-PDHQ Halüsinasyon Ölçeği	0.00	0.00	0.00	0.00	9.70	1.89

6.1.2 Nöropsikometrik değerlendirme bulguları

Parkinson hastalarının kognitif düzeylerini eşitlemek için başlangıçta CDR ve MMSE skorlarına göre gruplar oluşturulduğu için Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz hasta grupların bu skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > .05$). Kontrol grubuyla ise hasta gruplar anlamlı olarak farklıdır. Buna göre Kontrol grubundaki tüm katılımcıların CDR puanı sıfır olup MMSE puanları da Halüsinasyonsuz ve Halüsinasyonlu gruptan anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $p = .002$, $p < .001$). Halüsinasyonlu grubun, normal kontrol grubuna göre nöropsikometrik testlerde yüz tanıma testi dışında kalan tüm alanlarda istatistiksel olarak anlamlı düşük performans gösterdiği izlenmiştir. Halüsinasyonlu grup, Halüsinasyonsuz Parkinson hastaları ile kıyaslandığında ise genel olarak tüm nöropsikometrik domainlerde daha düşük puanlar izlenmesine karşın (sadece çizgi yönü ve yüz tanıma testlerinin puanları Halüsinasyonsuz gruptan daha yüksek bulunmuştur.) sadece saat çizim testinde istatistiksel olarak anlamlı düşük performans gözlenmiştir. Halüsinasyonsuz Parkinson grubu, normal kontrol grubu ile kıyaslandığında da benzer bir patern izlenmiştir, ancak halüsinasyonlu gruptan farklı olarak yüz tanıma testlerinin normal kontrollere göre anlamlı kötü olduğu, buna karşın saat çizim test skorları bakımından normal kontrollerle anlamlı bir farklılık bulunmadığı izlenmiştir. Dikkat çeken bir diğer veri de Stroop Testi hata ve düzeltme puanlarından elde edilmiştir. Bu iki puan türü iki hasta grubunda anlamlı düzeyde farklı olmadığı halde kontrollere kıyasla hata puanı Halüsinasyonlu grupta, spontan düzeltme puanı ise Halüsinasyonsuz grupta yüksek bulunmuştur. Bu durum hata yapma ve düzeltme davranışları açısından iki hasta grubunun farklı olması ve dolayısıyla yürütücü işlevlerinde farklılık olması şeklinde yorumlanabilir. Nöropsikometrik Testlerin betimsel verileri *Tablo 6.1.2.1*'de, gruplar arası istatistiksel karşılaştırma sonuçları ise *Tablo 6.1.2.2*'de gösterilmektedir.

Tablo 6.1.2.1: Nöropsikolojik testlere dair betimsel veriler

	Kontrol (n=9, 3K, 6E)		Halüsinasyonsuz PD (n=9, 2K, 7E)		Halüsinasyonlu PD (n=10, 1K, 9E)	
	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S	\bar{X}	S.S
CDR	0.00	0.00	0.61	0.33	1.00	0.67
MMSE	27.56	1.42	21.22	7.64	19.70	4.52
SBST-USB Kendiliğinden	13.44	1.13	6.33	4.06	3.30	3.92
SBST- USB Tanıma	1.33	1.22	4.44	1.33	7.00	3.37
SBST-Puan	121.78	12.82	66.56	17.96	53.90	24.10
WMS-Görsel Bellek (anlık)	9.78	2.91	4.33	3.35	1.90	1.85
WMS-Görsel Bellek (USB)	11.44	2.51	6.22	3.87	3.90	3.31
Semantik Akıcılık	21.78	6.65	14.00	4.58	11.00	3.50
Fonemik Akıcılık	32.00	11.29	18.04	7.76	14.66	4.38
Alternan Akıcılık	8.33	2.29	4.67	2.50	4.20	2.10
Yüz Tanıma Testi	26.89	9.77	20.56	8.09	25.90	10.31
Çizgi Yönü Belirleme Testi	22.67	5.45	14.65	6.34	16.43	5.28
Saat Çizme Testi	3.89	0.33	2.89	1.36	1.60	1.35
Stroop-Süre Fark	45.61	12.39	60.29	32.96	62.96	26.37
Stroop-Hata	.05	.76	5.67	6.25	9.60	10.28
Stroop-Spontan düzeltme	1.50	1.93	6.67	5.24	4.60	3.97

Tablo 6.1.2.2: Nöropsikometrik testlerin analiz sonuçları

GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI	Kontrol- Halüsinasyonsuz PD		Kontrol- Halüsinasyonlu PD		Halüsinasyonlu PD- Halüsinasyonsuz PD	
	Z	p	Z	p	Z	p
Yaş	-1.945	.052	-2.169	.030	-.246	.806
Eğitim	-1.366	.172	-1.951	.051	-.777	.437
Hastalık Süresi (yıl)	-3.839	.000	-3.905	.000	-.295	.768
UPDRS (motor)	-3.827	.000	-3.884	.000	-2.377	.017
Hoehn-Yahr Evre	-3.876	.000	-3.604	.000	-.482	.630
Dopa Eşdeğer Dozları	-3.823	.000	-3.751	.000	-1.829	.067
GDÖ	-1.772	.076	-2.213	.027	-.082	.935
Apati Ölçeği	-2.652	.008	-2.086	.037	-.940	.347
NPI (s x s)	-3.821	.000	-3.884	.000	-2.205	.027
RBD Anketi (cut off ≥ 6)	-.615	.539	-3.347	.001	-2.908	.004
UM-PDHQ Halüsinasyon Ölçeği	0.000	1.000	-3.896	.000	-3.896	.000
CDR	-3.543	.000	-3.592	.000	-1.339	.181
MMSE	-3.069	.002	-3.687	.000	-1.395	.163
SBST-USB Kendiliğinden	-3.563	.000	-3.631	.000	-1.578	.115
SBST- USB Tanıma	-3.264	.001	-3.455	.001	-1.567	.117
SBST-Puan	-3.578	.000	-3.597	.000	-.982	.326
WMS-Görsel Bellek (USB)	-2.589	.010	-3.530	.000	-1.562	.118
WMS-Görsel Bellek (anlık)	-2.809	.005	-3.621	.000	-1.531	.126
Semantik Akıcılık	-2.792	.005	-3.537	.000	-1.399	.162
Fonemik Akıcılık	-2.387	.017	-3.231	.001	-1.066	.286
Alternan Akıcılık	-2.889	.004	-3.223	.001	-.496	.620
Yüz Tanıma Testi	-1.997	.046	-.453	.650	-1.063	.288
Çizgi Yönü Belirleme Testi	-2.565	.010	-2.603	.009	-1.079	.281
Saat Çizme Testi	-1.735	.083	-3.391	.001	-1.986	.047
Stroop-Süre farkı	-1.510	.131	-2.033	.042	-.212	.832
Stroop-Hata	-1.526	.127	-2.236	.025	-.372	.710
Stroop-Spontan düzeltme	-2.245	.025	-1.508	.132	-.642	.521

6.2 EEG Analizi Bulguları

Her bir katılımcıya ait gözler açık ve gözler kapalı EEG epoklarının ortalamaları alınıp 5 farklı frekansa ait tepe değerler kaydedilmiştir. Bu değerler üzerinden yapılan istatistiksel analizler, Kontrol, Halüsinasyonsuz PD ve Halüsinasyonlu PD olacak şekilde 3 farklı grubun kıyaslanması için ANOVA kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ANOVA sonuçlarında Greenhouse-Geisser, Post-hoc testlerde Bonferroni değerleri dikkate alınmış olup tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi .05 olarak kabul edilmiştir.

6.2.1 Güç Spektrumu Analizi Bulguları

Güç Spektrumu analizinde Denekler Arası Faktör olarak Grup, Denekler İçi Faktör olarak Lokasyon, Hemisfer ve Durum kullanılmıştır. (3)(7x2x2).

Delta (1 – 3.5 Hz)

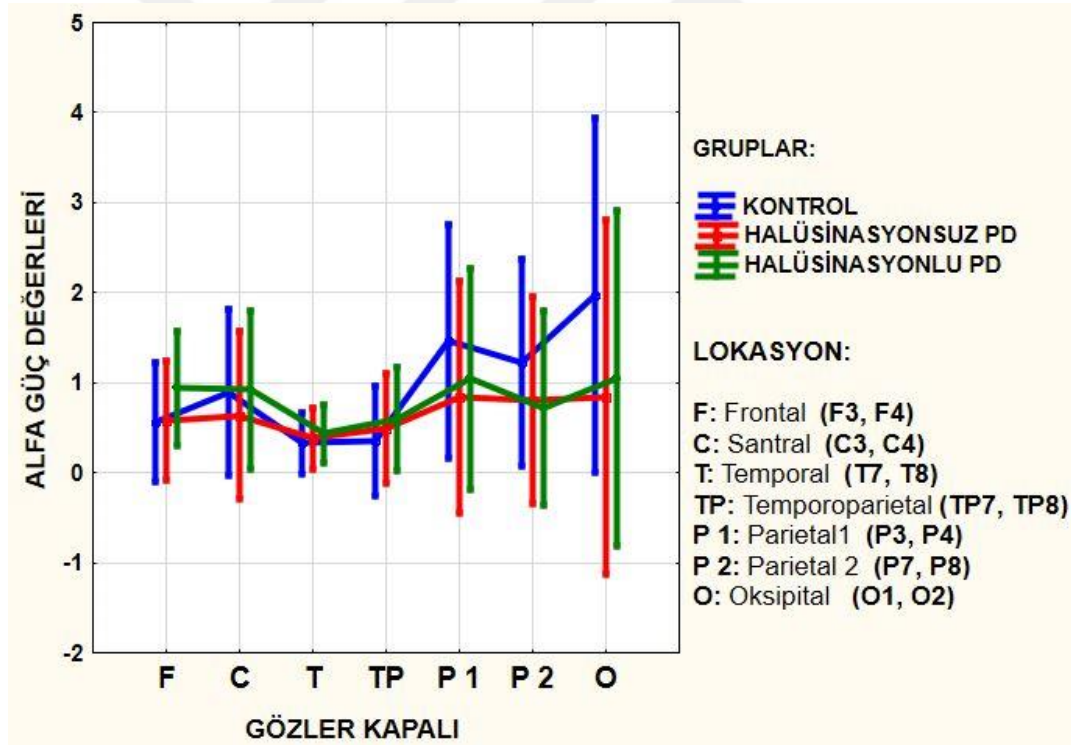
Delta aktivitesi yönelik FFT analizi sonuçlarına göre yalnızca Lokasyon (7 farklı kortikal bölge) değişkeni için yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($F_{(6,150)} = 9.295$ $p < .001$). Post-Hoc Analiz sonucuna göre Frontal (F3, F4) bölgedeki delta değerleri anlamlı derecede yüksektir ($p < .01$). Lokasyon, hemisfer ya da durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

Teta (5 – 7.8 Hz)

Teta aktivitesine yönelik FFT analizine göre Lokasyon değişkeni istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir ($F_{(6,150)} = 4.235$, $p = .026$). Post-Hoc Analizi sonucuna göre, Parietal (P3, P4) bölgedeki teta aktivitesi anlamlı derecede yüksektir ($p < .005$). (Grup) x hemisfer x durum için yapılan karşılaştırmalara göre, Halüsinasyonlu gruba ait teta güç değerleri Kontrol grubundan yüksek görünmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. ($p = .064$). Diğer değişkenlerin analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

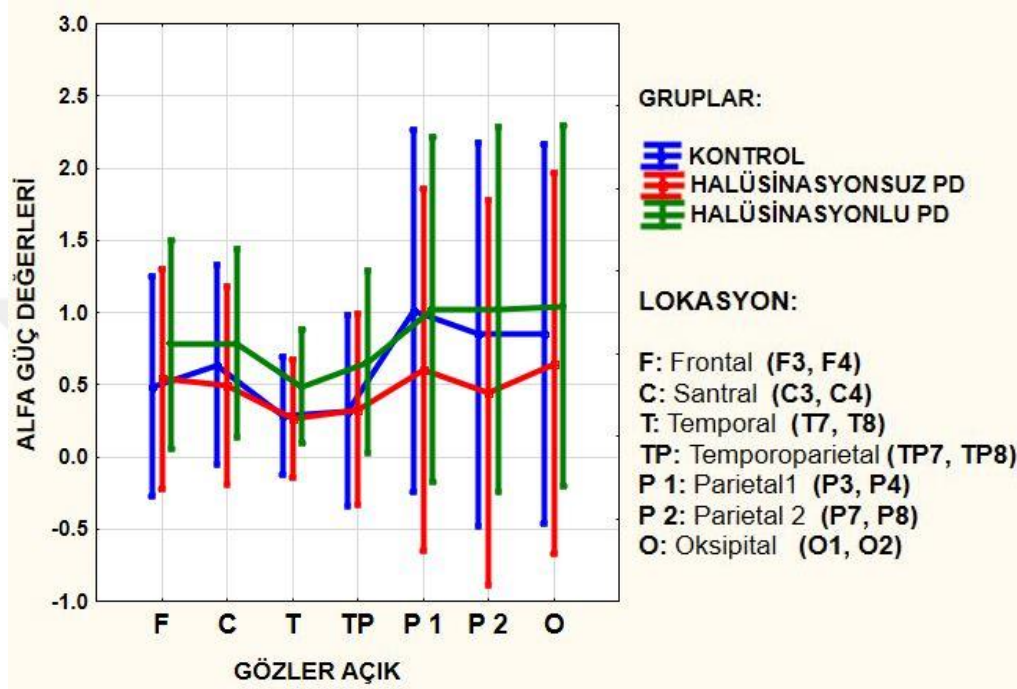
Alfa (7.8 – 13 Hz)

Alfa aktivitesine yönelik FFT analizine göre Durum değişkeni anlamlı farklılık göstermektedir ($F_{(1,25)} = 5.594$, $p = .026$). Post-Hoc Analizi sonucuna göre, gözler kapalı durumdaki alfa değerleri, gözler açık durumdan anlamlı derecede yüksektir ($p = .032$). Lokasyon değişkeni de Alfa değerleri açısından anlamlı şekilde farklılaşmıştır ($F_{(6,150)} = 5.928$ $p = .008$). Buna göre Parietal ve Oksipital bölgelerdeki alfa aktivitesi, Temporal ve Temporoparietal bölgelerden anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). (Grup) x Durum x Lokasyon karşılaştırması sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık sınırına oldukça yakındır ($p = .057$). Buna göre Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz Parkinson hastalarının alfa güç değerleri gözler kapalı durumda, parietal ve oksipital bölgelerde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. (Şekil 6.2.1.1)

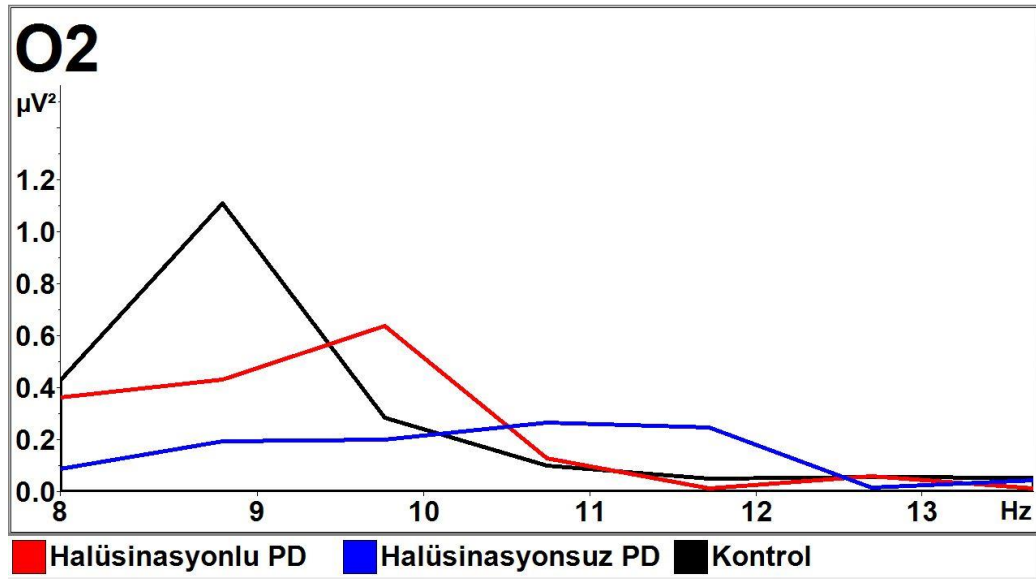


Şekil 6.2.1.1: Gözler kapalı durumda alfa güç değerleri

Gözler açık durumda ise, Halüsinasyonlu grubun alfa güç değerleri; Frontal, Temporal, Temporoparietal ve Oksipital alanlarda Kontrol grubundan yüksektir, Halüsinasyonsuz gruptan ise tüm bölgelerde daha düşük alfa güç değerleri görülmektedir. (Şekil 6.2.1.2)

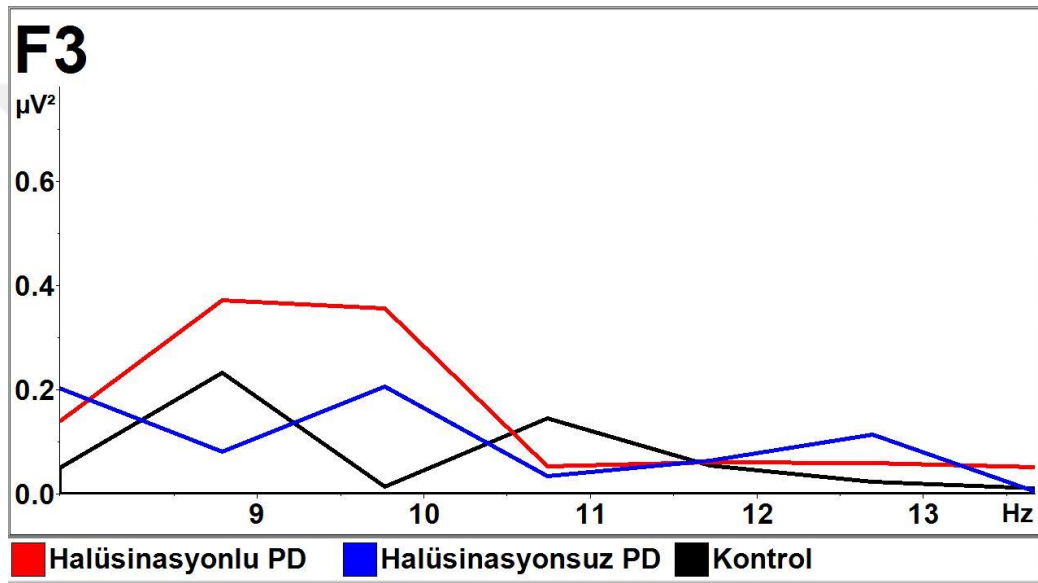


Şekil 6.2.1.2: Gözler açık durumda alfa güç değerleri



Şekil 6.2.1.3: Gözler kapalı durumda O2 elektroduna ait alfa güç değerlerinin Grand Averaj sonuçları gösterilmektedir.

Her bir katılımcının O2 elektrodundan ölçülen verilerin grup ortalaması alınarak elde edilen Grand Averaj grafikleri ile istatistiksel analiz sonuçlarımızın uyumlu olduğu görülmektedir. Oksipital bölgedeki alfa aktivitesi, Kontrol grubunda beklendiği üzere en yüksek olup, ardından Halüsinasyonlu grup ve en düşük de Halüsinasyonsuz grup olarak izlenmektedir. (Şekil: 6.2.1.3) Gözler açık durumda ise Frontal bölgede Halüsinasyonlu grubun anormal alfa aktivitesi sergilediği görülmektedir. (Şekil: 6.2.1.4)



Şekil 6.2.1.4: Gözler açık durumda F3 elektroduna ait alfa güç değerlerinin Grand Averaj sonuçları gösterilmektedir.

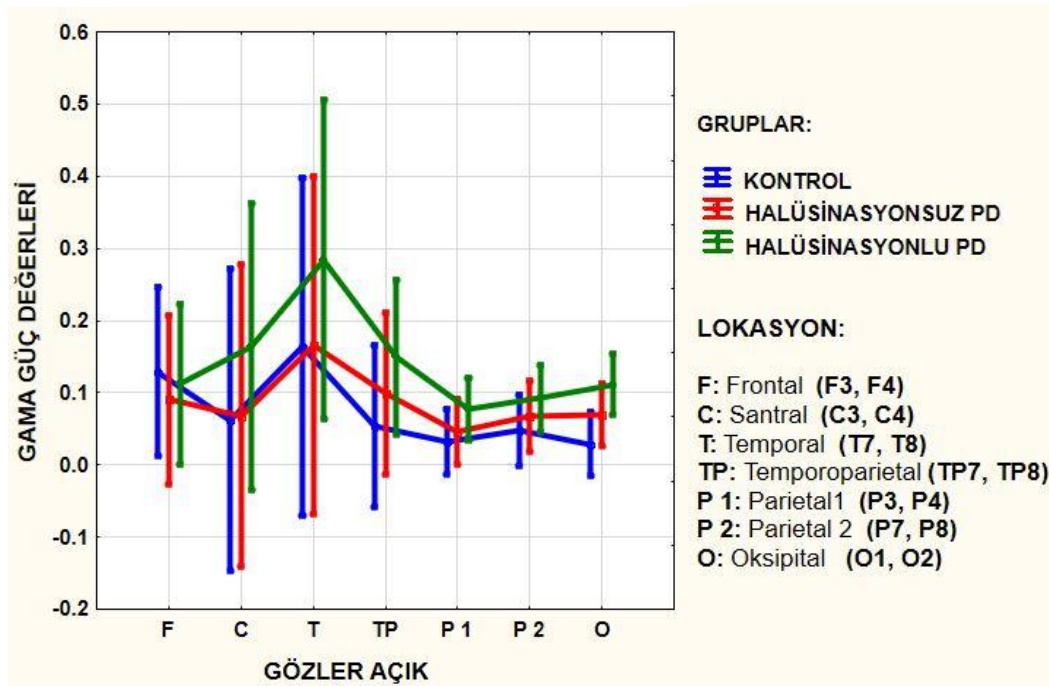
Beta (15 – 25 Hz)

Beta aktivitesine yönelik FFT analizi sonuçlarına göre Durum değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F_{(1,25)} = 5.049$, $p = .034$). Post-Hoc Analizi sonuçlarına göre gözler kapalı durumdaki beta güç değerleri, gözler açık duruma kıyasla daha düşüktür ($p = .028$). Lokasyon değişkeni de Beta değerleri açısından anlamlı şekilde farklılaşmıştır ($F_{(6,150)} = 3.941$, $p = .015$). Buna göre Temporal bölgedeki beta aktivitesi anlamlı derecede yüksektir ($p < .038$). Lokasyon x hemisfer x durum analizlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

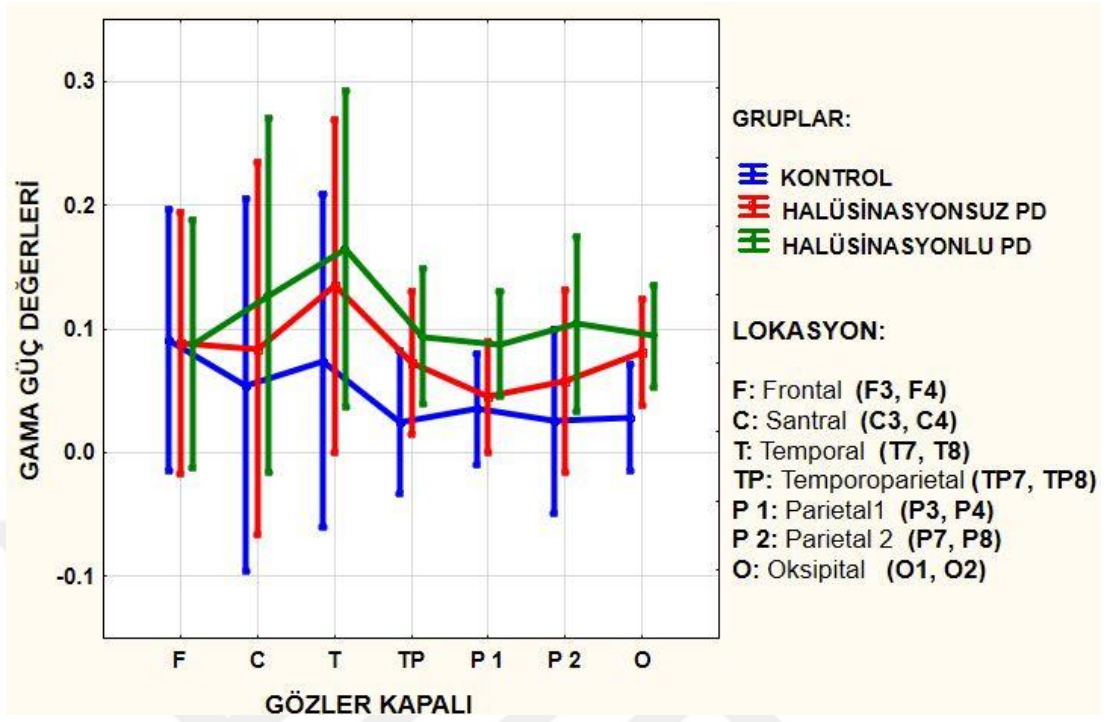
Gama (25 – 48 Hz)

Gama aktivitesine yönelik güç spektrumu analizi sonuçlarına göre Durum değişkeni anlamlı sonuçlar vermektedir ($F_{(1,25)} = 5.018$, $p = .034$). Post-Hoc Analizi sonuçlarına göre gözler açık durumdaki gama aktivitesi gözler kapalı durumdan yüksektir ($p = .031$). Lokasyon değişkenine göre aynı frekansta istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($F_{(6,150)} = 4.746$, $p = .011$). Buna göre, Temporal bölgedeki gama aktivitesi anlamlı derecede yüksektir ($p < .0002$) Durum x Lokasyon ölçümlerinin sonuçları da anlamlı farklılık göstermektedir. ($F_{(6,150)} = 4.329$, $p = .006$). Buna göre gözler açık durumda, Temporal bölgedeki gama aktivitesi diğer tüm bölgelerden anlamlı derecede yüksektir ($p < .0001$).

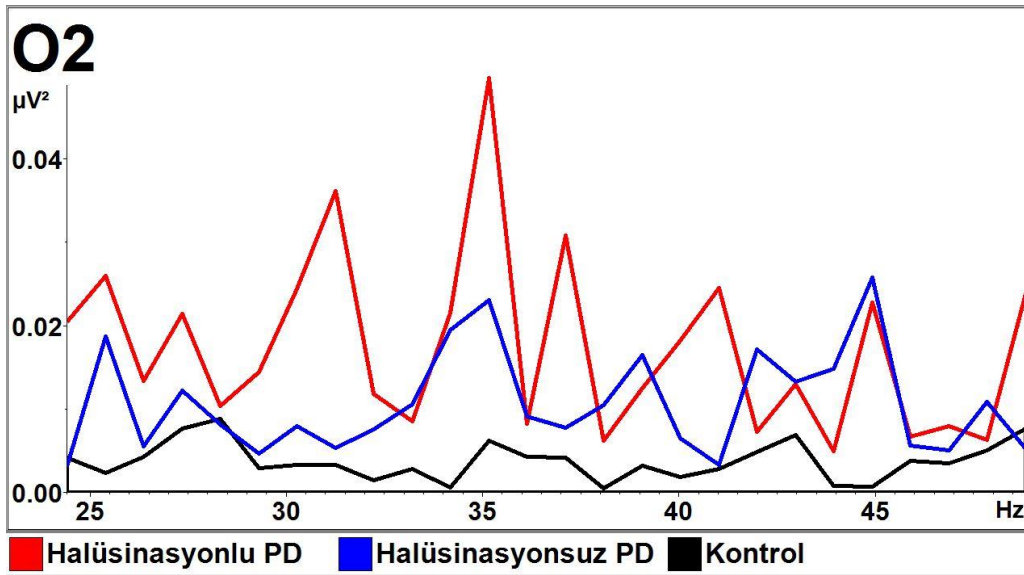
Gruplar arası karşılaştırmalara göre, gözler açık durumda, Halüsinasyonlu grubun güç değerleri diğer iki gruptan hemen hemen tüm bölgelerde, özellikle Santral ve Temporal alanlarda yüksektir (Şekil 6.2.1.5) Gözler kapalı durumda ise, yine Halüsinasyonlu grupta, Parietal alanlar başta olmak üzere genel olarak yüksek güç değerleri görülmektedir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p > .05$). (Şekil 6.2.1.6)



Şekil 6.2.1.5: Gözler açık durumda gama güç değerlerinin dağılımı



Şekil 6.2.1.6.: Gözler kapalı durumda gama güç değerlerinin dağılımı



Şekil 6.2.1.7: O2 elektrodu Grand Averaj gama güç değerleri

Gözler açık durumda O2 elektroduna ait gama güç değerlerinin Grand Averaj sonuçları yukarıda gösterilmiştir. (Şekil 6.2.1.7) Her bir katılımcının O2 elektrodundan ölçülen verilerin grup ortalaması alınarak elde edilen bu grafikler ile istatistiksel analiz sonuçlarımızın uyumlu olduğu görülmektedir. Oksipital bölgedeki gama aktivitesi, Halüsinasyonlu grupta en yüksek olup, ardından Halüsinasyonsuz grup ve en düşük de Kontrol grubu olarak izlenmektedir.

6.2.2 Koherans Analizi Bulguları

Koherans analizleri İnterhemisferik ve İntrahemisferik olarak iki ayrı alt grupta gerçekleştirilmiştir. İnterhemisferik koherans analizi için Denekler Arası Faktör (Between Subject Factor) olarak Grup, Denekler İçi Faktör (Within Subject Factor) olarak Elektrot Çifti ve Durum kullanılarak varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. (3)(7x2) İntrahemisferik koherans analizi için de Denekler Arası Faktör (Between Subject Factor) olarak Grup, Denekler İçi Faktör (Within Subject Factor) olarak Elektrot Çifti ve Durum kullanılarak varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. (3)(12x2)

Delta (1 – 3.5 Hz)

Delta aktivitesi için İnterhemisferik ve İntrahemisferik koherans değerleri analiz edilmiştir. İnterhemisferik Koherans analizi sonuçlarına göre Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{(6,150)} = 64.110, p < .001$). Post-Hoc Analizi sonucuna göre, Oksipital bölgedeki (O1-O2) delta koheransı anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). Durum x Elektrot Çifti için yapılan interhemisferik koherans analizi de anlamlı sonuçlar vermiştir ($F_{(6,150)} = 27.957, p < .001$). Buna göre, Santral bölgede (C3-C4) gözler açık durumda, kapalı duruma kıyasla daha yüksek delta koheransı görülmektedir ($p < .0001$). Temporal bölgede (T7-T8) ise gözler kapalı durumda daha yüksek delta koheransı bulunmuştur ($p < .0001$). Grup farkı anlamlı bulunmamıştır ($p > .05$).

İntrahemisferik Koherans analizlerinden elde edilen sonuçlara göre yalnızca Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{(11,275)} = 34.919, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Santral ve Parietal alanlar arasındaki (C3-P7, C4-

P8) delta koheransı anlamlı ölçüde yükselmiştir ($p < .0001$). Diğer değişkenlerde ve gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

Teta (5 – 7.8 Hz)

Teta aktivitesi için İnterhemisferik ve İntrahemisferik koherans değerleri analiz edilmiştir. İnterhemisferik Koherans analizi sonucunda Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{(6,150)} = 51.635, p < .001$). Post-Hoc Analizi sonucuna göre, Oksipital (O1-O2) ve Frontal (F3-F4) bölgedeki teta koheransı anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). Durum x Elektrot Çifti için yapılan interhemisferik koherans analizi de anlamlı sonuçlar vermiştir ($F_{(6,150)} = 8.040, p < .001$). Buna göre, Santral bölgede (C3-C4) gözler açık durumda, kapalı duruma kıyasla daha yüksek teta koheransı görülmektedir ($p < .0001$). Temporal bölgede (T7-T8) ise gözler kapalı durumda daha yüksek teta koheransı bulunmuştur ($p < .0001$). Gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p > .05$).

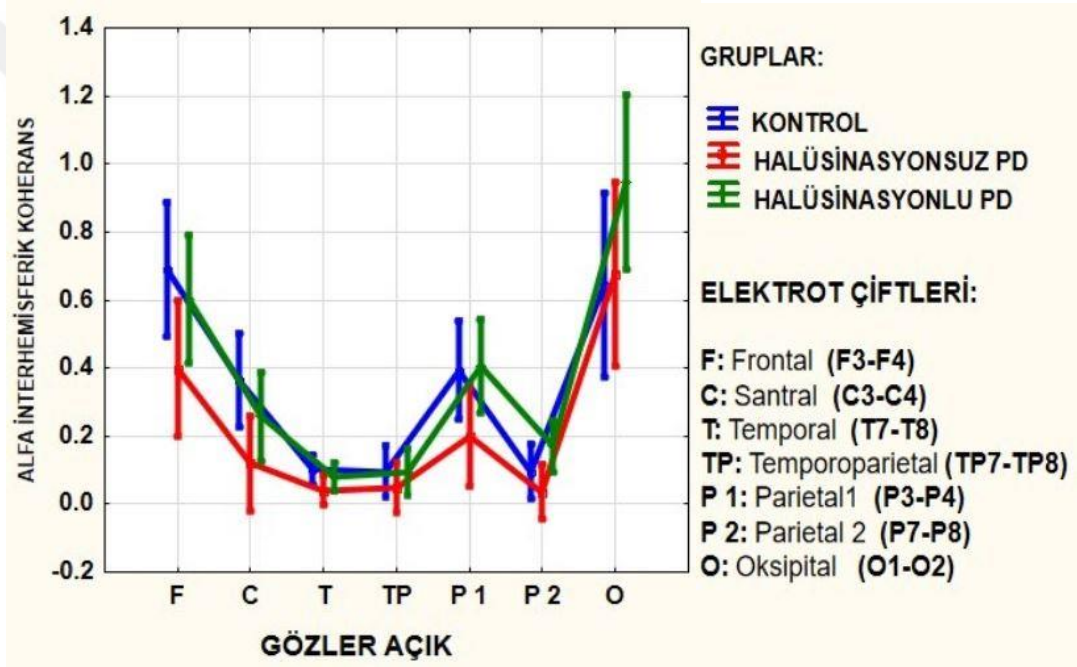
İntrahemisferik Koherans analizlerin sonucunda yalnızca Elektrot Çifti değişkeni anlamlı sonuçlar vermiştir. ($F_{(11,275)} = 11.994, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Santral ve Parietal alanlar arasındaki (C3-P7, C4-P8) teta koheransı anlamlı ölçüde artmıştır ($p < .0001$). Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

Alfa (8 – 13 Hz)

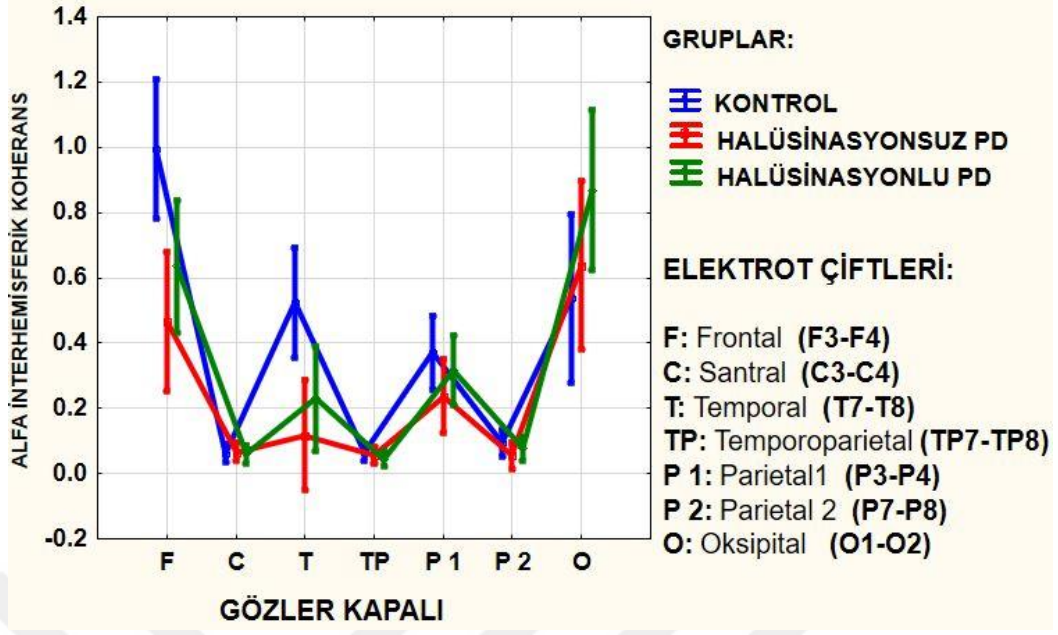
Alfa aktivitesi için gerçekleştirilen İnterhemisferik koherans analizi, Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlı sonuç vermiştir ($F_{(6,150)} = 59.518, p < .001$). Post-Hoc Analizi sonucuna göre, Oksipital (O1-O2) ve Frontal (F3-F4) bölgedeki alfa koheransı anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). (Grup) x Elektrot Çifti analizi sonuçları anlamlıdır ($F_{(12,150)} = 2.836, p = .038$). Buna göre, Halüsinasyonsuz grubun Frontal (F3-F4) bölgedeki alfa koheransı, Kontrol grubuna kıyasla azalmıştır ($p = .005$). Halüsinasyonlu grubun Oksipital (O1-O2) bölgedeki koheransı ise diğer iki gruptan yüksektir fakat anlamlı değildir.

Durum x Elektrot Çifti için yapılan analiz sonuçları anlamlıdır ($F_{(6,150)} = 16.302, p < .001$). Buna göre, Frontal (F3-F4) ve Temporal (T7-T8) bölgede gözler kapalı durumda, gözler açık duruma kıyasla daha yüksek alfa koheransı bulunmuştur

($p < .01$). Santral bölgede (C3-C4) ise gözler açık durumda daha yüksek alfa koheransı görülmektedir ($p < .0001$). (Grup) x Durum x Elektrot Çifti analizi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($F_{(12,150)} = 3.306$, $p = .005$). Buna göre, Kontrol grubunun alfa koheransı, frontal ve temporal bölgelerde, gözler kapalıyken, gözler açık duruma kıyasla yüksektir ($p < .0001$). Yine Kontrol grubunda, santral bölgede ise, gözler kapalıyken daha düşüktür ($p < .0001$). (Şekil 6.2.2.1) Ayrıca, gözler kapalı durumda, Frontal ve Temporal bölgedeki alfa koheransı, Halüsinasyonsuz grupta, Kontrol grubundan düşüktür (sırasıyla $p < .0001$, $p = .024$). (Şekil 6.2.2.2)

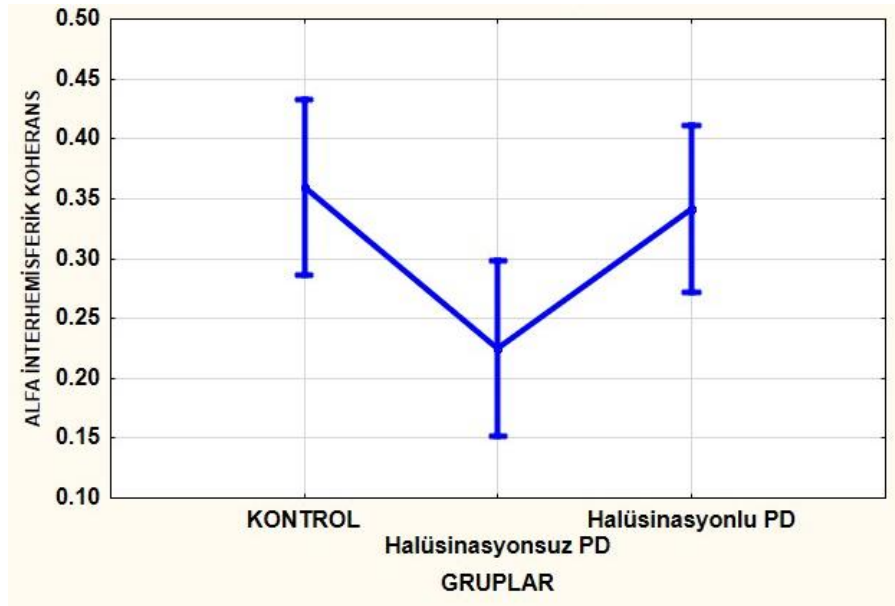


Şekil 6.2.2.1: Gözler açık durumda, interhemisferik alfa koherans değerleri



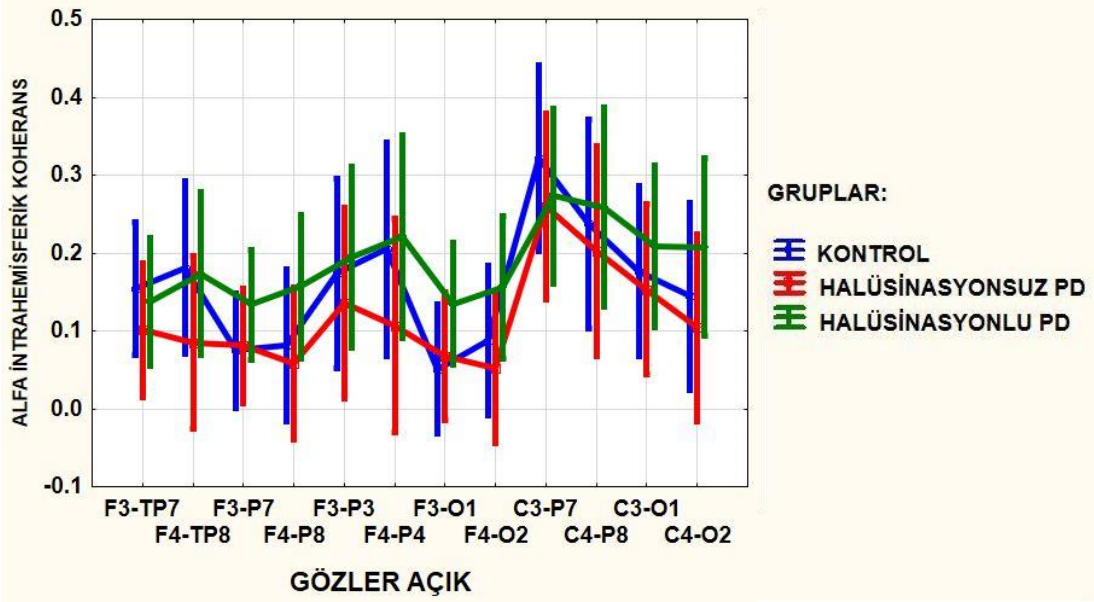
Şekil 6.2.2.2: Gözler kapalı durumda, interhemisferik alfa koherans değerleri

Ayrıca gruplar arası fark da anlamlı düzeydedir ($F_{(2,25)} = 4.230, p = .026$). Buna göre Halüsinasyonsuz grubun alfa koheransı, Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p = .04$). (Şekil 6.2.2.3)

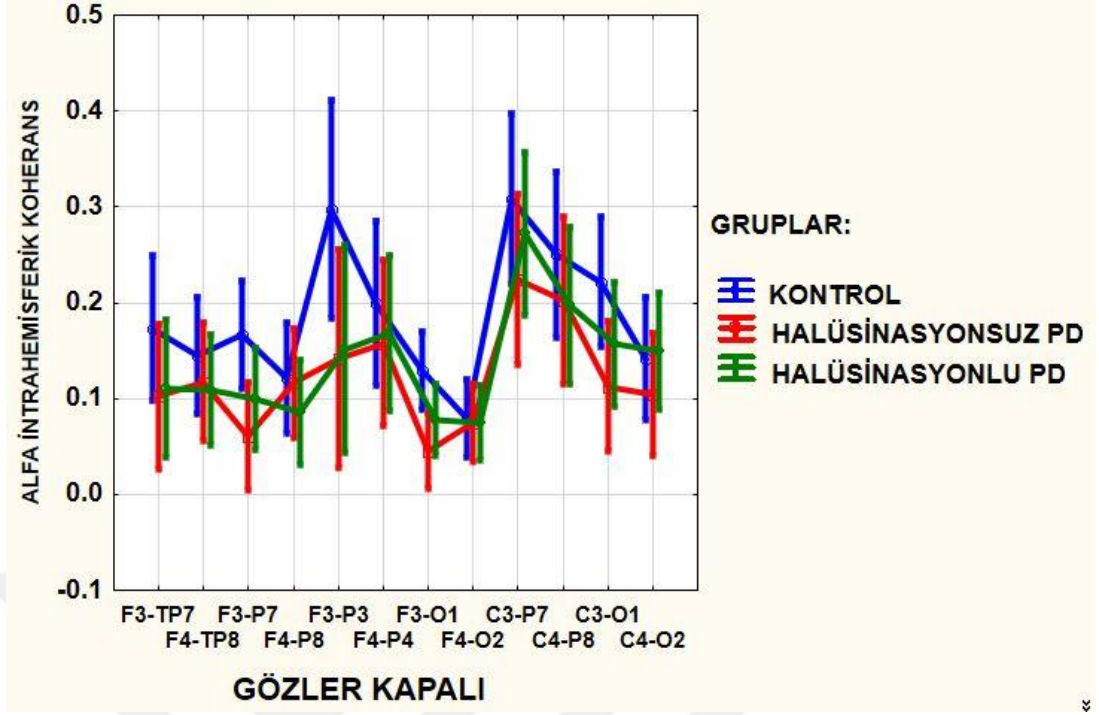


Şekil 6.2.2.3: İnterhemisferik alfa koheransı gruplar arası karşılaştırma sonuçları

İntrahemisferik koherans analizine göre Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlıdır ($F_{(11,275)} = 15.375, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Santral ve Parietal alanlar arasındaki (C3-P7, C4-P8) alfa koheransı anlamlı ölçüde yükselmiştir ($p < .0001$). Durum ve elektrot çiftleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{(22,275)} = 1.946, p = .041$). Buna göre Kontrol grubunda, Frontal ve Parietal (F3-P3) alanlar arasındaki alfa koheransı, gözler kapalı durumda, gözler açık duruma kıyasla yüksek bulunmuştur ($p = .042$). (Şekil 6.2.2.5) Ayrıca Halüsinasyonlu grupta, gözler açık durumda Frontal ve Parietal (F3-P7, F4-P8) alanlar, Frontal ve Oksipital (F3-O1, F4-O2) alanlar ile Santral ve Oksipital (C3-O1, C4-O2) alanlar arasındaki alfa koheransı diğer iki gruptan yüksektir fakat anlamlı değildir. (Şekil 6.2.2.4)



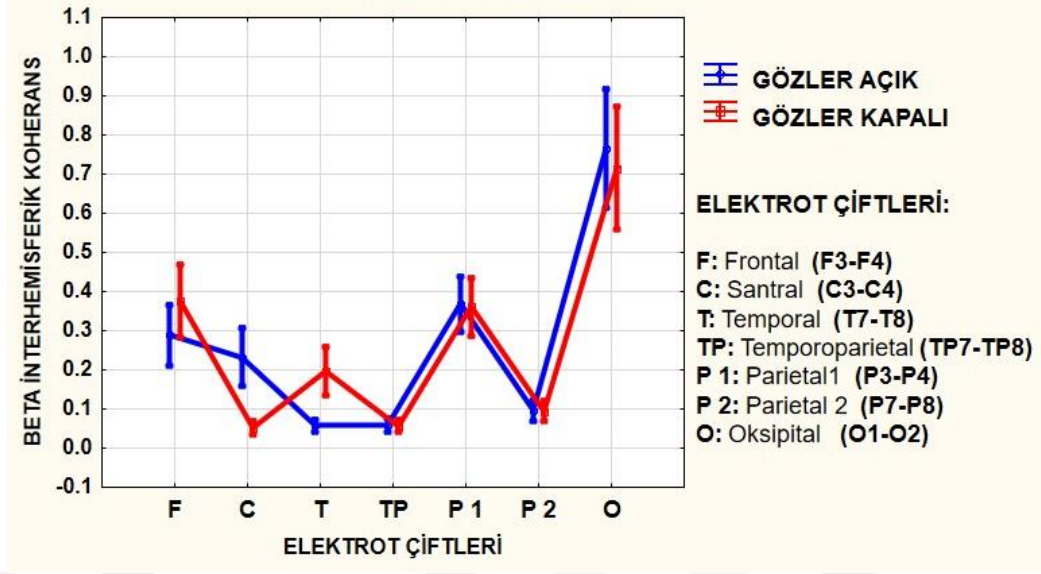
Şekil 6.2.2.4: Gözler açık durumda, intrahemisferik alfa koherans değerleri



Şekil 6.2.2.5: Gözler kapalı durumda, intrahemisferik alfa koherans değerleri

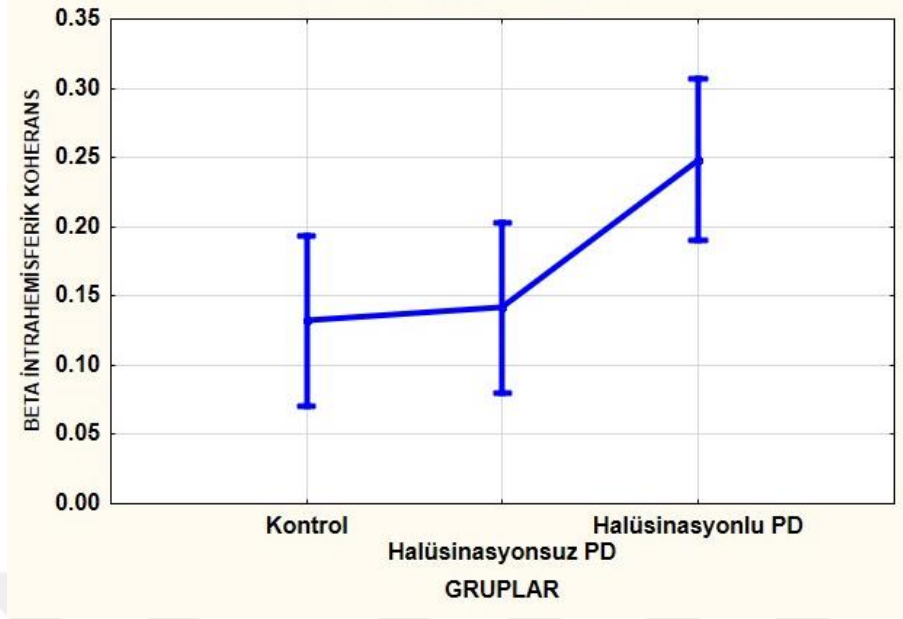
Beta (15 – 25 Hz)

Beta aktivitesi için gerçekleştirilen İnterhemisferik koherans analizi Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlıdır ($F_{(6,150)} = 62.011$, $p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Oksipital bölgedeki (O1-O2) beta koheransı anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). Durum x Elektrot Çifti için yapılan analiz sonuçları anlamlıdır ($F_{(6,150)} = 13.825$, $p < .0001$). Buna göre, Santral bölgede (C3-C4) gözler açık durumda, kapalı duruma kıyasla daha yüksek beta koheransı görülmektedir ($p < .0001$). Temporal bölgede (T7-T8) ise gözler kapalı durumda daha yüksek beta koheransı bulunmuştur ($p < .0001$). (Şekil 6.2.2.6) Halüsinasyonlu grupta, Parietal 1 ve Oksipitalde yüksek beta koheransı gözlenmekle beraber grup farkı anlamlı çıkmamıştır ($p > .05$).

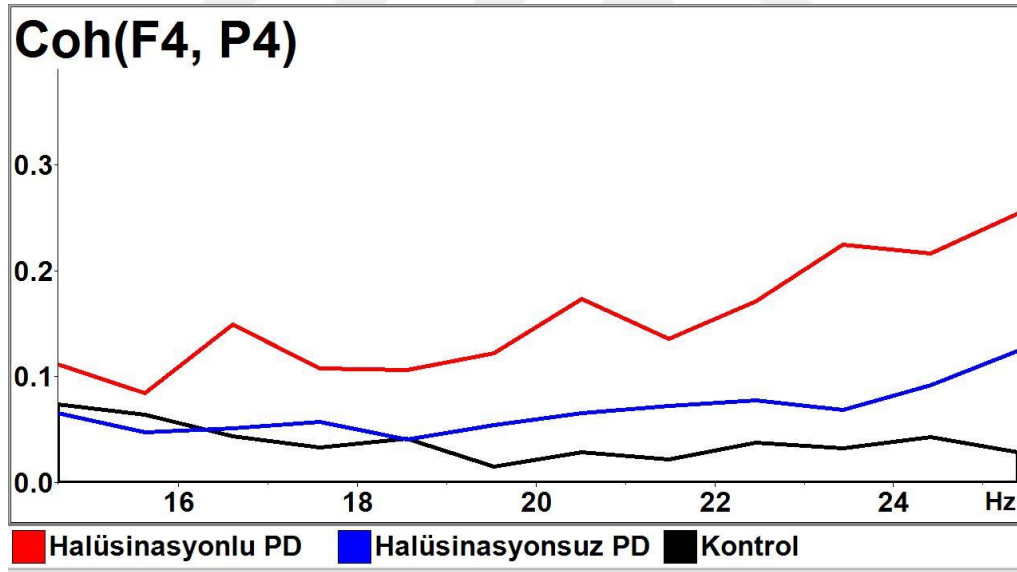


Şekil 6.2.2.6: İnterhemisferik beta koherans değerleri

İntrahemisferik beta koherans analizinin sonucu Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlıdır ($F_{(11,275)} = 19.897, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Santral ve Parietal alanlar arasındaki (C3-P7, C4-P8) beta koheransı anlamlı ölçüde yükselmiştir ($p < .01$). Grup değişkeni için yapılan analiz sonuçları anlamlıdır. ($F_{(2,25)} = 5.036, p = .015$). Buna göre Halüsinasyonlu grubun beta bandındaki intrahemisferik koheransı yaygın olarak Halüsinasyonsuz gruptan ve Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla, $p = .046, p = .027$). (Şekil 6.2.2.7)



Şekil 6.2.2.7: İntrahemisferik beta koheransı gruplar arası karşılaştırma sonuçları



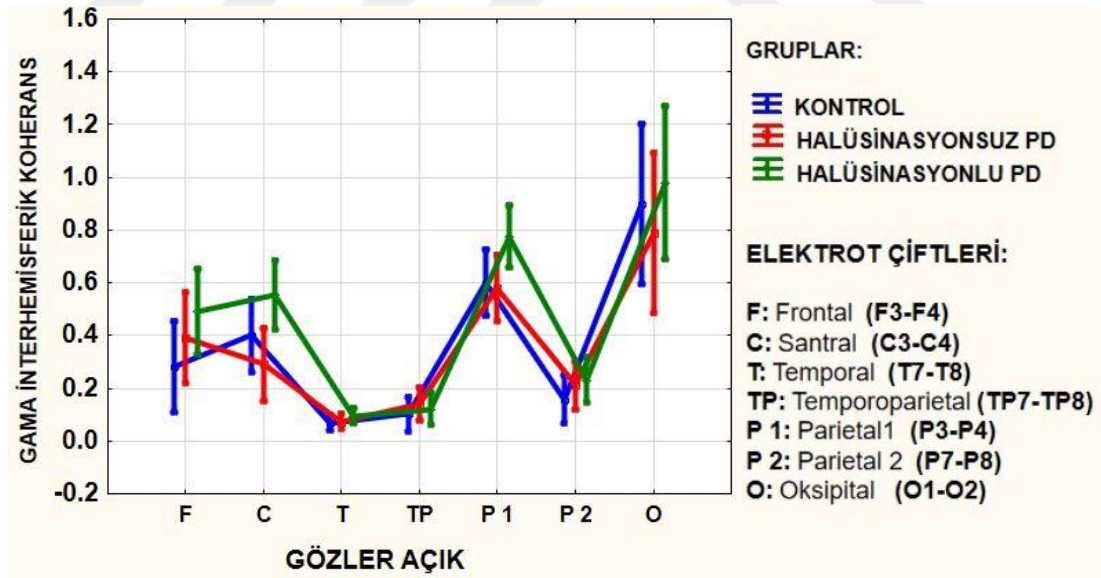
Şekil 6.2.2.8: F4-P4 elektrotları arasındaki beta koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.

F4-P4 elektrotları arasındaki intrahemisferik beta koherans değerleri, Grand Averaj grafiğinde görüldüğü üzere Halüsinasyonlu grupta yüksektir. Bu durum istatistiksel analizlerin sonuçlarıyla uyumludur. (Şekil: 6.2.2.8)

Gama (25 – 48 Hz)

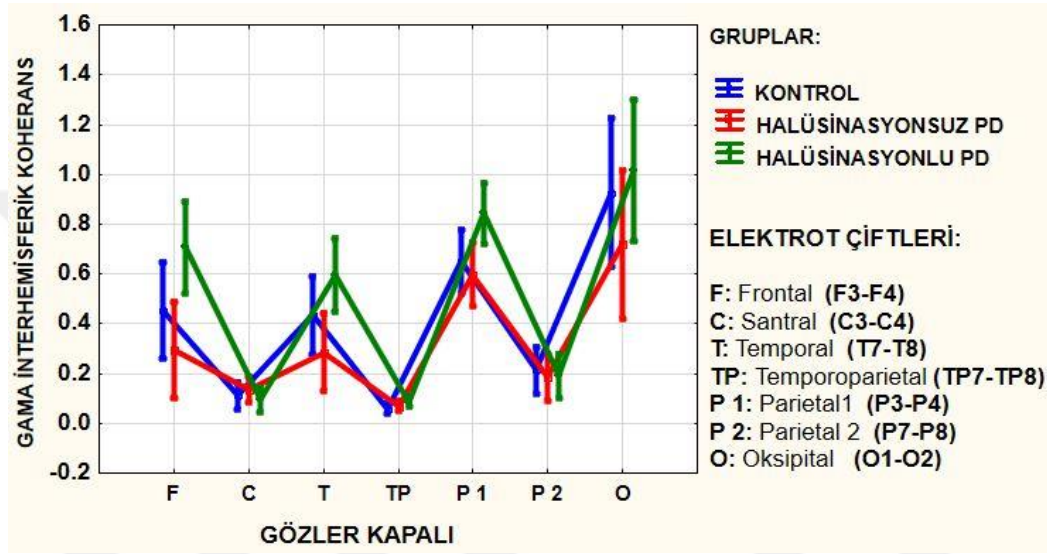
Gama aktivitesi için gerçekleştirilen İnterhemisferik koherans analizi, Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlı sonuç vermiştir ($F_{(6,150)} = 72.819, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Parietal (P3-P4) ve Oksipital bölgedeki (O1-O2) gama koheransı anlamlı derecede yüksektir ($p < .001$). Durum x Elektrot Çifti için yapılan analiz sonuçları da anlamlıdır ($F_{(6,150)} = 34.853, p < .001$). Buna göre, Santral bölgede (C3-C4) gözler açık durumda, kapalı duruma kıyasla daha yüksek gama koheransı görülmektedir ($p < .0001$). Temporal bölgede (T7-T8) ise gözler kapalı durumda daha yüksek gama koheransı bulunmuştur ($p < .0001$).

Gruplar arası karşılaştırmaların sonuçlarına göre ise (Grup) x Durum x Elektrot Çifti analizi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F_{(12,150)} = 3.482, p = .003$). Buna göre, hem Kontrol grubunda hem de Halüsinasyonlu grupta gama koheransı, Santralde, gözler açıkken, gözler kapalı duruma kıyasla yüksektir ($p < .002$), Temporal bölgede ise, gözler kapalıyken, gözler açık duruma kıyasla yüksektir ($p < .0001$). (Şekil 6.2.2.9)



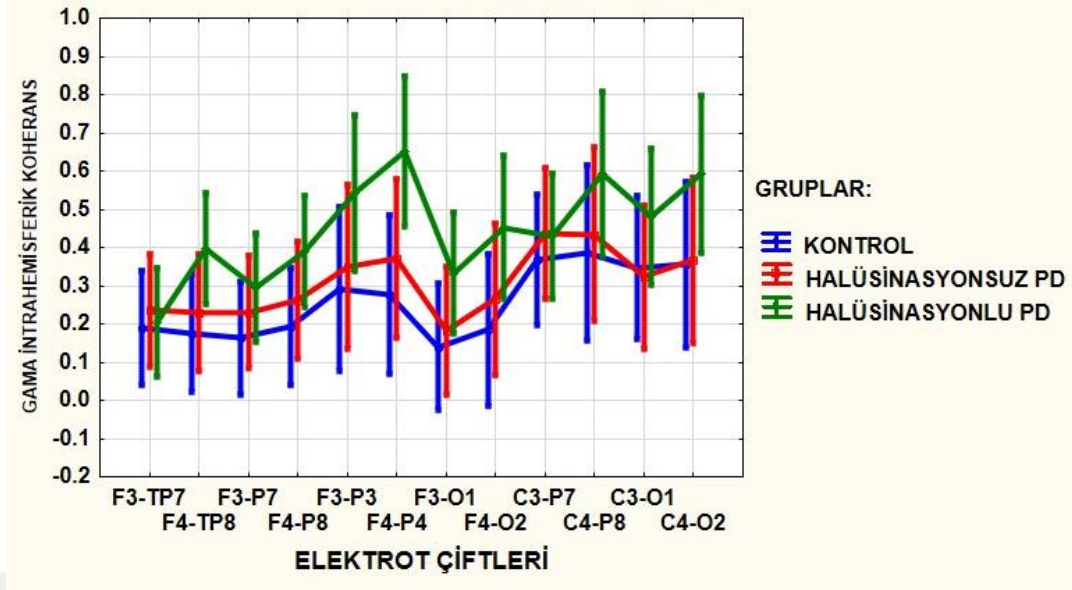
Şekil 6.2.2.9: Gözler açık durumdaki interhemisferik gama koherans değerleri

Ayrıca Halüsinasyonlu grupta, gözler açık durumda Frontal, Santral, Parietal 1 ve Oksipital alanlarda, gözler kapalı durumda ise Frontal, Temporal, Parietal 1 ve Oksipital alanlarda diğer iki gruptan yüksektir. (Şekil 6.2.2.10) Gruplar arası fark, anlamlılık sınırında olup ($p = .056$) Halüsinasyonlu grubun gama koheransı Halüsinasyonsuz gruptan yüksektir.



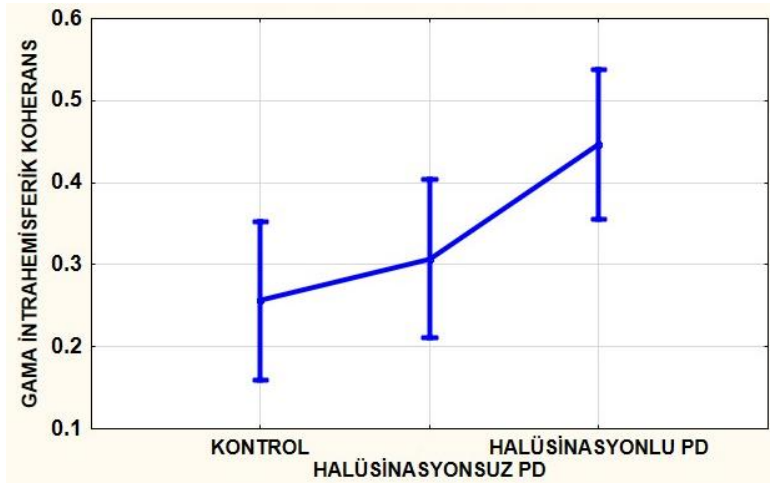
Şekil 6.2.2.10: Gözler kapalı durumdaki interhemisferik gama koherans değerleri

İntrahemisferik gama koherans analizi, Elektrot Çifti değişkeni açısından anlamlıdır ($F_{(11,275)} = 14.175, p < .001$). Post-Hoc Analizine göre, Frontal ile Parietal (F3-P3, P4-P4); Santral ile de Parietal (C3-P7, C4-P8) ve Oksipital (C3-O1, C4-O2) alanlar arasındaki koherans diğer bölgelerden yüksektir ($p < .03$). (Şekil 6.2.2.11)

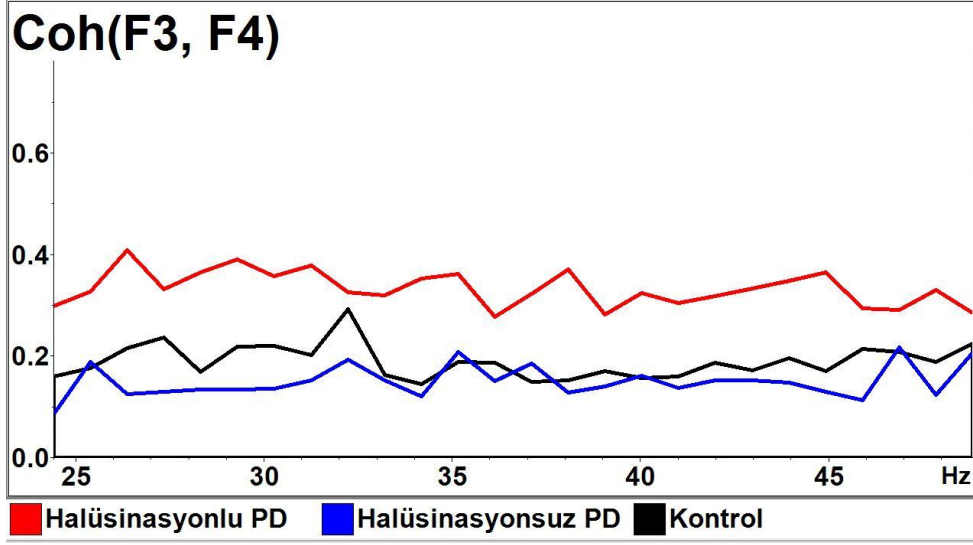


Şekil 6.2.2.11: İntrahemisferik gama koherans değerleri

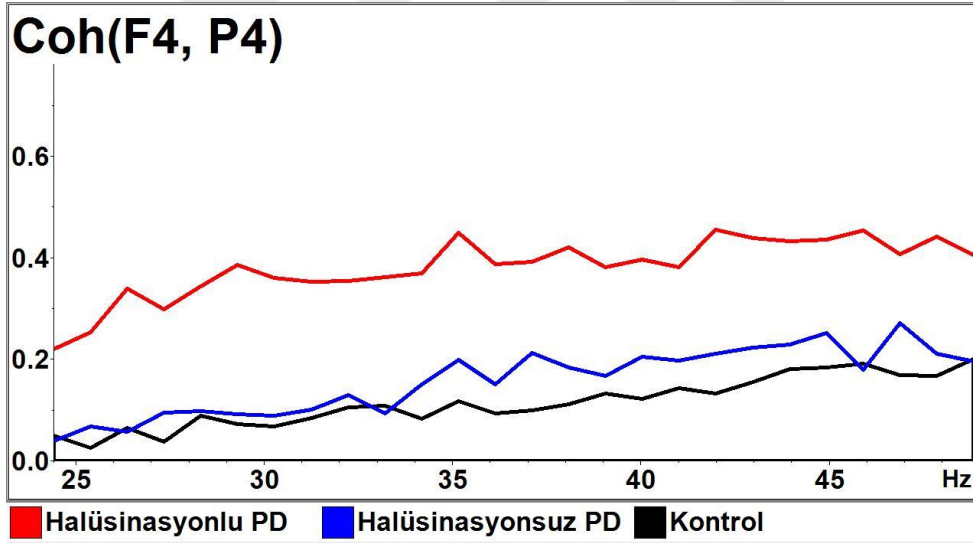
Gruplar arası fark da istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($F_{(2,25)} = 4.701$, $p = .018$). Buna göre Halüsinasyonlu grubun gama intrahemisferik koherans değerleri Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ($p = .021$). (Şekil 6.2.2.12)



Şekil 6.2.2.12: İntrahemisferik gama koheransı gruplar arası karşılaştırma sonuçları



Şekil 6.2.2.13: F3-F4 elektrotları arasındaki gama koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.



Şekil 6.2.2.14: F4-P4 elektrotları arasındaki gama koherans değerlerinin Grand Averajı resimde görülmektedir.

Gama interhemisferik ve intrahemisferik koherans değerlerini temsil etmek üzere gözler kapalı durumdaki F3-F4 ve F4-P4 elektrot çiftleri arasındaki koherans değerlerinin Grand Averajı grafikte gösterilmiş olup her ikisinde de Halüsinasyonlu grupta artış izlenmektedir. (Şekil: 6.2.2.13 ve Şekil: 6.2.2.14)

6.3 Bulguların Özeti ve Yorumu

Klinik özelliklerin yorumu;

Halüsinasyonlu grup,

- a) Motor performans açısından belirgin kötüdür,
- b) REM uyku davranış bozukluğu göstermektedir,
- c) Depresyon ve uyku bozuklukları bakımından davranışsal ölçeklerde daha kötü puanlara sahiptir.

Nöropsikometrik bulguların yorumu;

- a) Halüsinasyonlu grupta yüz tanıma hariç tüm kognitif alanlarda normal kontrollerden anlamlı düzeyde daha kötü performans (demans seviyesinde) izlenmiştir.
- b) Halüsinasyonlu grup, halüsinasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da yüz tanıma ve çizgi yönü belirleme hariç, hemen tüm kognitif alanlarda daha düşük puanlara sahiptir. Yalnızca Saat Çizim Testinde iki hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

Özetle; Halüsinasyonlu grupta, global bir kognitif kötü performans ile, görsel algısal işlevlerin korunduğu, yürütücü işlevleri etkileyen bir kognitif bozulma profili görülmektedir.

EEG bulgularının yorumu;

Güç Spektrumu;

Delta, teta ve beta için anlamlı bir özellik yoktur.

Alfa; Gözler kapalı durumda özellikle Parietal ve Oksipital bölgelerde Kontrol grubu beklenen şekilde alfa artışı göstermiştir. Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz grupta ise bu artış görülmemektedir. Gözler kapandığında alfanın artmaması patolojik

bir bulgudur. Gözler açık durumda ise Halüsinasyonlu grubun değerleri diğer gruplardan genel olarak daha yüksektir. Bu da bir abnormalite göstergesidir.

Gama; Halüsinasyonlu grupta hem Kontrol grubuna hem de Halüsinasyonsuz gruba göre gözler açık ve kapalı durumda yüksek bir gama aktivitesi söz konusudur. Bu etki özellikle arka alanlarda; Temporal, Parietal ve Oksipital bölgelerde belirgin olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.

Koherans Analizi

Delta ve tetada anlamlı bir özellik yoktur.

Alfa;

- a) Alfa interhemisferik koherans, Halüsinasyonlu grubun Oksipital (O1-O2) bölgedeki koheransı gözler açık ve kapalı durumda diğer iki gruptan yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber literatür verileri açısından önemli bir bulgudur.
- b) Halüsinasyonsuz grubun interhemisferik alfa koheransı yaygın olarak, Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Halüsinasyonlu gruptan ise anlamlılığa yakın düzeyde düşüktür. Genel kognitif düzeyi eşitlenmiş iki hasta grubu arasındaki bu fark halüsinasyona atfedilebilecek önemli bir bulgudur.
- c) İntrahemisferik koherans; Halüsinasyonlu grupta, gözler açık durumda Frontal-Parietal, Frontal-Oksipital ve Santral-Oksipital alanlar arasındaki alfa koheransı diğer iki gruptan yüksektir.
- d) Gözler kapalı durumda ise Frontal ve Parietal (F3-P3) alanlar arasındaki koherans her iki hasta grubunda da kontrole kıyasla anlamlı ölçüde azalmıştır.

Beta;

- a) Beta interhemisferik koherans; Halüsinasyonlu grupta, Parietal 1 ve Oksipital bölgede yüksek seviyede gözlenmekle beraber grup farkı anlamlı çıkmamıştır.

- b) Halüsinasyonlu grubun beta intrahemisferik koheransı yaygın olarak Halüsinasyonsuz gruptan ve Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir.

Gama;

- a) İnterhemisferik koherans, Halüsinasyonlu grupta, gözler açık durumda Frontal, Santral, Parietal 1 ve Oksipital alanlarda, gözler kapalı durumda ise Frontal, Temporal, Parietal 1 ve Oksipital alanlarda diğer iki gruptan yüksek fakat anlamlı değildir.
- b) Halüsinasyonlu grubun gama intrahemisferik koherans değerleri yaygın olarak Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir.

Özetle; Halüsinasyonlu grup, gama frekansında orta ve arka alanlarda artmış güç spektrumu göstermektedir. Bunun yanı sıra, beta ve gama frekanslarında Halüsinasyonlu grupta genel olarak intrahemisferik koheransta anlamlı artış vardır. Özellikle arka bölgelerde interhemisferik koheransta artış gözlenmektedir. Alfa interhemisferik koheransta, Halüsinasyonlu grupta Kontrole yakın değerler, Halüsinasyonsuz grupta ise anlamlı düşüş görülmüştür.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Parkinsoniyen görsel halüsinasyonları açıklamaya yönelik hipotezlerden birisi olan serbestleşme fenomeni, görsel kortikal alanlar üzerindeki inhibisyonun kalkması sonucunda zihinde artmış içsel imajlar üretilmesi olarak ifade edilebilir. Bir başka yaklaşım, ventral ve dorsal dikkat şebekeleri ile dinlenme durumu aktivitesindeki değişimler sonucunda gerçeği izleme, içgörü ve kaynak takibi gibi yürütücü işlev bozukluklarının halüsinasyonlara yol açtığını öne sürmektedir [4, 5]. Bazı araştırmalar ise, beyin sapındaki uyku-uyanıklık dengesinden sorumlu bölgelerdeki işlev bozuklukları ile Parkinson hastalarında RBD'nin varlığı ve uyanırken rüya intrüzyonları yaşantısının halüsinasyonlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [3]. Bu açıklamalar halüsinasyon deneyimlerinin bir kısmını daha iyi açıklarken, bir kısmını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu tez çalışmasının bulgularının sözü edilen açıklamalardan hangileriyle uyumlu olduğu son kısımda tartışılmıştır.

Davranışsal değerlendirme sonuçlarına göre Halüsinasyonlu grubun, UPDRS motor puanları ile depresyon, uyku bozuklukları ve RBD insidansı bakımından Halüsinasyonsuz gruptan daha dezavantajlı durumda oldukları görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki çeşitli makalelerin bulguları ile uyumludur. Bizim çalışmamızda RBD için REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi kullanılmış olup katılımcılardan 6 puan ve üzeri alanlar RBD'li, altında puan alanlar ise RBD'siz olarak kabul edilerek karşılaştırma yapılmıştır. Cut off değeri literatürde genellikle 5 puan ve üstü alınmakla beraber Poryazova ve arkadaşlarının (2013) çalışmasındaki veriler 6 puan ve üzeri olarak değerlendirmenin daha hassas (sensitivity % 84) ve özgün (specificity %96) olacağını göstermektedir [71]. Normal şartlarda RBD klinik ve PSG verilerinin birlikte değerlendirilmesi sonucu tanısı konulan bir bozukluk olduğu halde bu ölçeğin kullanımı çalışmalarda kolaylık sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda gruplar hem 5 hem de 6 puan cut off ile analiz edilmiş olup ikisinde de Halüsinasyonlu ve Halüsinasyonsuz grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Yukarıda adı geçen literatüre binaen bu çalışmanın bulgularında yalnızca 6 puanlık cut off değerleri paylaşılmıştır. RBD ile Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte bu ilişkinin kaynağı tam olarak aydınlatılamamıştır. Kesitsel ve boylamsal çalışmalar RBD'si olan Parkinson

hastalarının olmayanlara kıyasla halüsinasyon görme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir [21]. Bunu açıklamaya çalışan bir hipoteze göre hastalarda önce uyku bozuklukları, sonra canlı rüyalar, daha ileride ise halüsinasyon ve delüzyon yaşantısının ortaya çıktığı iddia edilmektedir. Parkinson Hastalığına eşlik eden RBD, görsel halüsinasyonlar ve kognitif yıkımdan birinin varlığının diğer ikisi için yüksek risk faktörü oluşturmaktadır [21]. Sebebi kesin olarak bilinmese de uyku bozuklukları ve RBD varlığı ile halüsinasyon deneyimi arasında bir ilişki olduğu ve en azından uyku bozuklukları, gündüz uykululuğu gibi şikayetlerin halüsinasyonlularda daha fazla olduğunu gösterilmiştir [21, 72, 73]. Bunların yanı sıra Hepp ve arkadaşları da halüsinasyonlu hastalarda anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları puanlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir [33]. Ayrıca motor bozuklukla ilgili puanların halüsinasyonlu grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir [2, 34].

Nöropsikometrik testlerin sonucuna göre iki hasta grubu hemen hemen tüm testlerde kontrolden anlamlı düşük puanlara (demans seviyesinde) sahip bulunmuştur. Halüsinasyonlu grup yalnızca Saat Çizim Testinde Halüsinasyonsuz gruptan anlamlı düzeyde daha düşük performans göstermiştir. Diğer testlerde ise (Yüz Tanıma ve Çizgi Yönü Belirleme Testi hariç) Halüsinasyonlu grup Halüsinasyonsuz gruptan daha düşük puanlar almış olmakla beraber anlamlı farklılık göstermemiştir. Stroop testi hata ve spontan düzeltme puanlarına göre, kontrollerle kıyaslandığında, Halüsinasyonlu grubun hata puanı, Halüsinasyonsuz grubun ise spontan düzeltme puanı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Halüsinasyonlu grubun daha çok hata yapma eğiliminde olduğu ve bu hataları kendiliğinden düzeltmediği, buna karşın Halüsinasyonsuz grubun hatalarını spontan olarak düzeltme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum Halüsinasyonsuz grubun kendini izleme (self-monitoring) ve hata bulma (error-detection) becerisinin Halüsinasyonlu gruba kıyasla daha iyi olması, dolayısıyla kaynak takibi hipotezini destekleyecek şekilde Halüsinasyonsuz grubun yürütücü işlev disfonksiyonu sergilediği şeklinde yorumlanabilir. Hem Saat Çizim Testi hem de Stroop Testteki bu verilere göre Halüsinasyonlu grup, global olarak kognitif kötü performans göstermekle beraber görsel-mekansal işlevler görece korunmuş olup daha ziyade yürütücü işlevlerin etkilendiği bir profil çizmektedir. Bu durum literatürdeki Parkinsoniyel halüsinasyonlar ile yürütücü işlev defisitlerini ilişkili bulan çalışmalar ile uyumludur [20, 33-35]. Bu çalışmalardan birisi Frontal-

Parietal koherans ile Parkinson'da yürütücü işlev bozukluğu ilişkisini inceleyen EEG çalışmasıdır. Bu çalışmada yürütücü işlevler değerlendirmesinden alınan düşük puanlar, gözler kapalı durumdaki F3-P3 alfa koheransı düşüşü ile ilişkili bulunmuştur [74]. Bizim EEG bulgularımızda da gözler kapalı durumda aynı elektrot çiftinin koheransı yürütücü işlevlerde düşük performans gösteren Halüsinasyonlu grupta azalmıştır. Öte yandan literatürdeki Parkinsoniyen halüsinasyonlar ile ilgili nöropsikometrik çalışmaların gruplarının, demansı olmayan halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz hastalar olarak veya doğrudan halüsinasyonu olan ve olmayan hastalar olarak kategorize edildiği görülmektedir. Bu durum, ortaya çıkan farkların genel kognitif düzeydeki farklardan ortaya çıkabilmesi ihtimalini doğurmaktadır. Bu sebeple bu tez çalışmasında iki hasta grubunun genel kognitif durumlarını CDR üzerinden eşitlenmiştir. Bu şekilde Halüsinasyonla anlamlı ilişki içinde olduğu düşünülen Saat Çizim Testindeki bulgularımız Özer ve arkadaşlarının bulgularıyla, Stroop Testi ile ilgili bulgularımız ise Imamura ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur [32, 19].

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde görsel halüsinasyonlar üzerine EEG ile yapılan çalışmalarının son derece az sayıda olduğu, Parkinsoniyen görsel halüsinasyonları konu edinen bir EEG çalışmasının ise mevcut olmadığı görülmüştür. Bu sebeple bu çalışmadan elde edilen EEG verileri, özellikle Şizofrenideki işitsel-sözel halüsinasyon vakaları ve diğer bazı halüsinasyon çalışmaları ile karşılaştırılarak tartışılacaktır.

Beyin osilasyonlarının işlevsel rollerine dair kabul gören genel prensiplere göre yavaş dalgalar kaynağından uzağa yayılmakta ve beynin uzak alanlarını bağlamaktadır. Gama gibi hızlı dalgalar ise uzak mesafelere gitmeye daha az muktedir olup yerel dolaşımınla sınırlıdır. Bu ise, gamanın genelde duyuşsal cevapla ilgili ilk komponent olması ve özellikle görsel tasklarla, beta senkronizasyonun Temporal ve Parietal komşu bölgelerde özellikle multimodal semantik işlevlerle, teta ve alfa band senkronizasyonunun ise Frontal ve Parietal alanlar arasındaki dolaşımınla özellikle çalışma belleği tasklarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla ortaya konmuştur [75, 76].

Parkinson hastalığı ile yapılan EEG çalışmalarında, genel olarak demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarının farkı ve Parkinson demansı ile Alzheimer demansının farkı araştırılmıştır. Ortak bulguları kısaca özetlemek gerekirse Parkinson demansı, Alzheimer'a kıyasla delta ve teta gibi yavaş frekanslarda artış ve alfa frekansında düşüş ile karakterizedir [41, 44]. Demansı olan ve olmayan Parkinson hastaları karşılaştırıldığı zaman, gözler kapalı alfa güç değerlerindeki düşüş, kognitif düşüşle paralel bulunmuştur. Bu ilişki yürütücü işlev bozukluğu gösteren Parkinson hastalarında özellikle Frontal bölgede anlamlı bulunmuştur [77, 78]. Bu bulgular bizim hasta gruplarımız ile (kognitif olarak demans düzeyinde olan iki hasta grubu; halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz Parkinson hastaları) ile kontrol grubu karşılaştırmasına uymaktadır. İki hasta grubunun gözler kapalı durumdaki ortalama Alfa değerleri kontrolden daha düşüktür fakat gözler açık durumda Halüsinasyonlu grubun alfası yükselmektedir. Bu bulgunun Halüsinasyona özel bir durum olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen diğer bulgumuza göre, alfa interhemisferik koheransta Halüsinasyonsuz grup diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüken, Halüsinasyonlu grup Kontrole yakın düzeyde yüksek alfa koheransı sergilemektedir. Kognitif yıkımla beraber alfanın düşmesi beklenmekte olup Halüsinasyonsuz grup bu beklentiye uygundur. Fakat onunla hemen hemen aynı kognitif düzeyde olan Halüsinasyonlu grubun alfa koheransı, Halüsinasyonsuz gruptan anlamlı derecede yüksektir. Bu durum Parkinsonda halüsinasyonla alfa yükselmesi arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Şizofreni hastalarıyla yapılan EEG çalışmalarına bakıldığında ilk göze çarpan bulgu halüsinasyonlu hastalardaki spontan gama güç değerlerindeki artış, ve bu artışın da halüsinasyon gibi pozitif semptomlarla ilişkili olmasıdır [79-82]. Bununla birlikte literatürdeki sayısız çalışma farklı bölgesel incelemelerle gama güç değerleri açısından farklı sonuçlar bulmuştur. Güncel derlemeler çelişkili sonuçlara ışık tutmaktadır [83, 84]. Bizim çalışmamızda da halüsinasyonlu grubun gama güç değerleri hem halüsinasyonsuz hem de kontrol grubundan genel olarak yüksek bulunmakla birlikte bu fark anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Bunun sebebi literatürdeki çalışmaların gama frekans aralığını daha geniş (30-80 veya 30-100 Hz) alırken bizim çalışmamızda 25-48 Hz olarak incelenmesi olabilir. Bunun yanı sıra bu çalışmadaki Halüsinasyonlu örneklemin yeterince geniş olmaması bir başka sebep olarak gösterilebilir.

Literatürde sözü edilen Şizofrenideki gama güç değerlerindeki bu artış, korteksteki inhibitor nöronların NMDAR reseptörlerindeki anormallik sonucunda ortaya çıkan hipereksitabiliteye bağlanmaktadır [85]. Gama bandının çalışma belleği, uzun süreli bellek, dikkat ve duyuşal işleme süreçlerinde etkili olduğu düşünülürse, bu işlevlerle alakalı kortikal bölgelerin aşırı ve/veya düzensiz uyarımının çeşitli kognitif işlev bozukluklarına yol açacağı tahmin edilebilir. Beyinde istirahat durumunda veya kognitif görevler sırasında rol oynayan small-world organizasyonlara ve networklere değinen bir çalışmaya göre, Şizofreni hastalarındaki artmış gama bandı aktivitesi bu organizasyon ve networklerdeki düzenin bozulduğuna işaret etmektedir. Şizofreni hastalarında görülen DMN'deki artmış anormal resting aktivitesi bunlardan biridir. İşleve özgü bölgesel ve bölgeler arası bağlantılar yerine, yaygın aktivite ve uzak alanlar arasındaki anormal bağlantısallık, networklerindeki ve dolayısıyla kognitif işlevlerdeki bozulmanın kaynağı olarak gösterilmektedir [29, 79, 86, 87].

Beta ve gama bandında halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz Şizofreni hastalarını karşılaştıran bir diğerk çalışma da, halüsinasyonlu grubun güç değerlerini daha yüksek bulmuştur [88]. Reulbach ve arkadaşları da magnetoensefalografi çalışmasında halüsinasyonlu grubun beta aktivitesini daha yüksek bulmuştur [89]. Lutterveld ve arkadaşları ise işitsel-sözel halüsinasyonlu hastalarla yaptıkları MEG çalışmasında halüsinasyon sırasında, sol middle ve superior temporal girusta beta güç değerlerinde azalma bulmuştur. Bu azalma, duyuşal uyarıyı algılamak ve değerlendirmekle sorumlu beta frekansının bu işlevi yeterince yerine getirememesine bağlanmıştır. Bir başka sebep olarak da betadaki azalmanın *corollary discharge* sürecinin düzgün işlememesi sonucu içsel kaynaklı düşüncenin dışsal olarak yorumlanması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. [90]. Bu tez çalışmasında ise beta güç değerleri halüsinasyonlu grupta halüsinasyonsuz gruptan yüksek ama kontrol grubuna yakın seviyede (fakat farklı bölgesel ağırlıklarda) gözlenmiştir ve elde edilen farklılık anlamlı düzeyde değildir. Literatürle olan bu farklılık sözü edilen makalelerin steady-state üzerinden değerlendirme yapmasına veya çalışılan halüsinasyonların türünün farklı olmasına bağlı olabilir.

Halüsinasyon ile yüksek frekanslı aktivitelerdeki koherans değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya göre, halüsinasyonlu şizofreni hastalarında azalmış

frontal (F4-C4) gama ve beta koheransı bulunmuştur [91]. Liu ve arkadaşları da (2016) Şizofreni hastaları ile Şizofrenisi olmayan kardeşlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı MRI çalışmasında bazı bölgelerde artmış bazılarında ise azalmış koherans bulmuştur [92]. Bizim çalışmamızda beta ve gama frekansındaki intrahemisferik koherans değerleri, Halüsinasyonlu grupta anlamlı derecede yüksektir. İlâveten gama interhemisferik koheransta da Halüsinasyonlu grup anlamlılık sınırında ($p = .056$) yüksek değerlere sahiptir. Bu bulguları genelleyecek olursak, Halüsinasyonlu grubun gama ve beta koheransı genel olarak yaygın bir şekilde yüksek olma eğilimindedir. Bu durum gama güç değerleri için yapılan yorumlara benzer şekilde açıklanabilir. DMN ve diğer networkler ile beyindeki small-world oorganizasyonların işlevlerindeki bozulma sonucu, daha yaygın, özelleşmemiş ve senkronize ama daha az işlevsel network oluşumu bu koherans artışı ile ilişkili olabilir [86]. Öte yandan Şizofrenideki EEG çalışmalarında gama koheransta azalma bulunurken bizim çalışmamızda artış bulunması, bir uyumsuzluktan ziyade belki de hastalıkların iki farklı tablo olmasından veya halüsinasyonların modalitelerinin farklı oluşundan ileri gelmektedir. Şizofrenideki halüsinasyonlar daha az senkronize olmaya yol açan bir patolojik yapı sonucu oluşurken Parkinsondaki halüsinasyonlar bölgesel/yerel değişimlerle değil de networkler arası bağlantılarda bozulma sebebiyle daha yüksek ama gereksiz/ilgisiz koherans ve senkronizasyon gösteren bir patoloji ile karakterize olabilir.

Alfa güç değerleri ve koherans analizi sonuçları ile literatürdeki halüsinasyon çalışmalarının büyük ölçüde uyumlu olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalarında spontan EEG'deki alfa güç ve koherans değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür [93]. Charles Bonnet sendromuyla ilgili bir makalede de görsel kompleks halüsinasyonu olan hastaların alfa güç değerleri kontrolden düşük bulunmuştur [94]. Halüsinasyonlu Parkinson hastalarının alfa güç değerlerine bakıldığında ise, genel olarak Halüsinasyonsuz gruptan yüksek ve kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Durum farkı incelendiği zaman, gözler kapalı durumda Parietal ve Oksipital alanlarda Halüsinasyonlu (ve Halüsinasyonsuz) grubun alfa güç değerleri kontrol grubundan düşüktür. Gözler açık durumda ise çoğu bölgede Halüsinasyonlu grup, kontrol grubundan (ve Halüsinasyonsuz gruptan) yüksek alfa güç değerlerine sahiptir. Halüsinasyonsuz grup ise özellikle Parietal ve Oksipital alanlarda diğer iki gruptan

düşüktür. Buna göre Halüsinasyonlu hastalarda, gözler kapanınca gerçekleşmesi beklenen belirgin alfa artışı görülmemektedir ve gözler açıkken diğer gruplardan yüksek alfa aktivitesi göstermektedir. Halüsinasyonsuz gruptaki yaygın düşüş ise, Parkinson hastalarındaki alfanın, halüsinasyonun varlığı ile doğru, yokluğu ile ters orantı gösterebilme ihtimalini düşündürmektedir. Bu durumu açıklayan iki olasılık olabilir, ilki halüsinasyonun kendisi bizzat zihinsel bir aktivitenin sonucudur, tıpkı bir dışsal uyarana yanıt oluşturur gibi multimodal bir mekanizmanın aktivitesi, halüsinasyonsuz hastalara kıyasla halüsinasyonlu grupta yüksek alfa olarak gözleniyor olabilir. Bir diğer olasılık ise, Northoff'un Şizofreni halüsinasyonları hakkındaki hipotezinde olduğu gibi, halüsinasyonlu hastalardaki artmış anormal istirahat aktivitesi ve normal sinyalleşmenin bozulması sonucu artmış bir gürültünün, alfa artışı olarak görünmesi olabilir [30]. Lutterveld ve arkadaşlarının halüsinasyon deneyimi sırasındaki MEG çalışmasında ise sağ inferior frontal girusta alfa güç değerlerinde azalma bulunmuştur [90]. Bu durum sözel-emosyonel bilginin işlenmesindeki bozulmanın ve gerekli inhibisyon süreçlerindeki disfonksiyonun bir yansıması olarak yorumlanmıştır.

Kam ve arkadaşlarının çalışmasında ise Şizofreni hastalarında kontrole kıyasla Temporal ile Parietal, Temporal ile Santral bölgeler arasındaki alfa koheransta artış görülmüştür [95]. Bizim tez çalışmamızda, genel olarak alfa koherans değerleri gözler kapalı durumda (O1-O2 hariç) kontrol grubunda en yüksek bulunmuştur. İnterhemisferik koherans Halüsinasyonsuz grupta, kontrol grubundan yaygın olarak anlamlı derecede (Halüsinasyonlu gruptan da anlamsız derecede) düşüktür. Yine interhemisferik koheransta, her iki durumda da, Frontal (F3-F4) bölgede Kontrol grubunun yüksek, Oksipital (O1-O2) bölgede ise Halüsinasyonlu grubun yüksek alfa koheransı göstermesi, Halüsinasyonlu grubun Frontal takipten ve kontrolden yoksun bir şekilde görsel aktivite gösterdiğini düşündürmektedir. Gözler açık durumda ise Halüsinasyonlu grupta interhemisferik olarak Oksipital bölgede (O1-O2), intrahemisferik olarak Frontal ile Parietal bölgeler arasında (F3-P7, F4-P8) ve Frontal ile Oksipital bölgeler arasında (F3-O1, F4-O2) yüksek koherans görülmüştür. Buna göre halüsinasyonlu grupta hem birincil görsel alanlarda lokal olarak, hem de görme ile ilişkili alanlar ile uzak alanlar arasında artmış aktivite gözlenmektedir. Bu durumun sadece Halüsinasyonlu grupta görülmesi, yukarıdaki detaylı olarak anlatılan artmış

ama efektif olmayan kortikal aktivite hipotezlerini desteklemektedir. Kam ve arkadaşlarının çalışmasında işitsel alanlar ve ilgili bağlantılarda koherans artışı bulunurken bizim çalışmamızda da görsel alanlar ve ilişkili bağlantılarda koherans artışı bulunması, genel olarak halüsinasyon ile modalite spesifik bölgelerdeki koherans artışı arasında ilişki olabileceği şeklinde yorumlanabilir [95].

Konuya farklı bir noktadan bakan bir çalışma, LSD kullanımı sonucu görsel halüsinasyonu olan hastaların koherans dağılımlarını incelemiştir. Buna göre gözler açıkken koheransta yaygın azalma, gözler kapalıyken özellikle Oksipital alanda bölgesel koheransta artış, Oksipital-uzak bölgeler arası koheransta ise azalma bulunmuştur. Buna göre madde kullanımına bağlı halüsinasyon deneyimleyen hastaların görsel kortikal alanlarındaki bölgesel koheranstaki artış normal görsel sistemdeki bozulma ile, uzak alanlarla Oksipital alan arası koheransın azalması da Frontal takip veya inhibisyon yetisindeki bozulma ile ilişkili olabilir [96].

Şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızı karşılaştırmak aslında tam olarak doğru bir yaklaşım olmayabilir çünkü hem hastalık hem de halüsinasyonların modalitesi farklıdır. Üstelik şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalarda ya halüsinasyonu olan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslanmıştır, ya halüsinasyonun varlığı-yoğunluğu açısından grubu homojenize etmeden şizofreni hastası bir grupla çalışılmıştır veya halüsinasyon sırasındaki durum ile halüsinasyon görülmediği esnadaki durum kıyaslanmıştır. Bunun sonucunda ortaya çıkan farklar, Şizofreni-Kontrol farkı (Şizofreni hastalığına özgü özellikler), Halüsinasyon-kontrol farkı (farklar hastalığa mı yoksa halüsinasyona mı atfedilecek, belirlenemez bir durum) veya halüsinasyon görme ve görmeme sırasındaki kortikal özelliklerin farkını (halüsinasyon yaşantısı ile alakalı duyusal ve işlevsel kortikal korelatları) yansıtmaktadır. Dolayısıyla bu farklar doğrudan halüsinasyon gören bir kişinin kortikal yapısındaki, istirahat pozisyonundaki anormalliklerini yansıtmayabilir. Bizim çalışmamızda ise aynı hastalığa, Parkinson hastalığına sahip hastalardan, halüsinasyonu olan ve olmayanlar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Böylece, gruplar arası karşılaştırmalardan elde edilecek sonuçların mümkün olduğunca sadece halüsinasyon kaynaklı patolojileri işaret etmesi amaçlanmıştır. Bu üç grubun örneklem sayısı genişletilerek, hem spontan durumda hem de uyarılmış ve olaya ilişkin

potansiyellerle yapılacak çalışmalar ile diğer görüntüleme tekniklerinin de birlikte kullanılacağı çalışmalar, konuyu daha iyi aydınlatacaktır.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında, EEG ve Nöropsikometrik-Davranışsal değerlendirme testlerinden elde edilen bulgulara göre Halüsinasyonlu Parkinson hastaları, görsel-mekansal testler açısından Halüsinasyonsuz gruptan anlamlı düzeyde farklı değildir. Yürütücü işlevler açısından farklılık olup RBD ve uyku bozuklukları açısından Halüsinasyonlu grup daha dezavantajlı durumdadır. EEG verilerine bakıldığında ise Halüsinasyonlu grupta yaygın ama işlevsiz bir yüksek aktivite gözlenmiştir. Bu bulgular halüsinasyonları açıklamaya yönelik modellerden networklerdeki bozulmayı merkeze alan yaklaşıma daha çok uymaktadır. Yürütücü işlevlerdeki etkilenmeyi yansıtan Stroop ve Saat Çizme Testi skorları ile EEG'deki yüksek koherans, dikkat ve dinlenim durumu şebekelerinde anormal aktivite artışı olduğunu düşündürmüştür. Buna göre halüsinasyon ile yürütücü işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğu, içsel imgenin kaynağına yönelik yanlış değerlendirmenin hatalı algısal deneyimlere yol açtığı görülmektedir. Bu sebeple görsel-mekansal işlevlerdeki bozulmanın ya da serbestleşme fenomeninin halüsinasyonların tamamını açıklayamadığı veya birincil sebep olmadıkları düşünülmektedir. Bunun yerine yürütücü işlev bozukluklarını merkeze alan çok faktörlü bir yaklaşım halüsinasyonları daha iyi açıklayacaktır.

8. KAYNAKLAR

- [1] Gelb DJ, Oliver E. & Gilman S. Diagnostic criteria for parkinson disease. Journal of the American Medical Association (JAMA) Neurology, 56(1): 33-39. 1999.
- [2] Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain. 123: 733-45. 2000.
- [3] Manni R, Terzaghi M, Ratti P, Repetto A, Zangaglia R. and Pacchetti C. Hallucinations and REM sleep behavior disorder in parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. Consciousness and Cognition, 20 (4): 1021-1026. 2011.
- [4] Onofrij M, Taylor JP, Monaco D, Franciotti R, Anzellotti F, Bonanni L, ... & Thomas A. Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. Behavioural neurology, 27(4), 479-493. 2013.
- [5] Shine JM, Halliday GM, Gilat M, Matar E, Bolitho SJ, Carlos M, Naismith SL. and Lewis JGS. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in parkinson's disease, Human Brain Mapping, 35: 2206-2219. 2014.
- [6] Emre M, Hanağası HA, Şahin HA, Yazıcı J. Hareket Bozuklukları, Öge AE, editor. Nöroloji içinde s. 421-424. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004.
- [7] Gilroy J. Temel Nöroloji s. 176-180. Karabudak R. Çeviri editörü, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2002.
- [8] Lindsay KW, Bone I. Nöroloji ve Nöroşirürji, s. 350-354. Bozbuğa M. Çevirmen ve Editör, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000.
- [9] Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, Taddei RN, Mischley LK and Chaudhuri KR. Chapter Thirteen -Treatment of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease In: Bhatia KP, Chaudhuri KR and Stamelou M, Editor(s). International Review of Neurobiology, Volume 132, p. 361-379, Academic Press. 2017.

- [10] Fenelon G. and Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 289.1: 12-17. 2010.
- [11] Karataş Y. Parkinson Hastalığının Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(44), 67-75. 2005.
- [12] Cakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23(1), 53-61. 2010.
- [13] Walter BL, and Vitek JL. Parkinson's Disease, In: *Current Therapy in Neurologic Disease* (Seventh Edition), p. 281-288, Philadelphia, 2006.
- [14] Manford M and Andermann F. Complex Visual Hallucinations. *Brain*, 121:1819-1840. 1998.
- [15] Frei K and Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* (374): 56-62. 2017.
- [16] Llebaria G, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. and Kulisevsky J. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25: 2785–2791. 2010.
- [17] Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus nonvisual hallucinations in Parkinson's disease: development and evolution over 10 years. *Mov Disord.* 26 (12): 2196-200. 2011.
- [18] Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, Land JO, Wood-Siverio C, Zanders L, ... & Goldstein FC. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 347(1), 316-321. 2014.
- [19] Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, & Nakashima K. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurologica Scandinavica*, 117(4), 255-259. 2008.

- [20] Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 20(7): 668-73. 2005.
- [21] Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, & Pal PK. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism & related disorders*, 22, 1-8. 2016.
- [22] Onofri M, Thomas A, D'Andreamatteo G, Iacono D, Luciano AL, Di Rollo A, et al. Incidence of RBD and hallucinations in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up, *Neurol. Sci*. 23:91–94. 2002.
- [23] Zmigrod L, Garrison JR, Carr J, and Simons JS. The neural mechanisms of hallucinations: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 113-123. 2016.
- [24] Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 16(4): 270-4. 2010.
- [25] Straughan S, Collerton D, and Bruce V. Visual priming and visual hallucinations in Parkinson's disease. Evidence for normal top-down processes. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 29(1), 25-30. 2016.
- [26] Botha H, and Carr J. Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 18(6), 742-747. 2012.
- [27] Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 41(5): 565-74. 2003.
- [28] Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 55(2): 281-8. 2000.

- [29] Northoff G, and Qin P. How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia research*, 127(1), 202-214. 2011.
- [30] Northoff G. Are auditory hallucinations related to the brain's resting state activity? A 'neurophenomenal resting state hypothesis'. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 12(3), 189. 2014.
- [31] Ford JM, & Mathalon, DH. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *International Journal of Psychophysiology*, 58(2), 179-189. 2005.
- [32] Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, ... & Tiras R. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(8), 742-746. 2007.
- [33] Hepp DH, da Hora CC, Koene T, Uitdehaag BM, van den Heuvel OA, Klein M, ... & Foncke EM. Cognitive correlates of visual hallucinations in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & related disorders*, 19(9), 795-799. 2013.
- [34] Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, & Barone P. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Movement Disorders*, 22(16), 2418-2425. 2007.
- [35] Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, ... & Tolosa E. Differential progression of brain atrophy in Parkinsons disease with and without visual hallucinations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(6), 650-657. 2010.
- [36] Güntekin B. Yüz İfadesini Beyin Elektrofizyolojik Olarak Nasıl Algılar. Beyin Dinamiği Yöntemleri ile Analiz, Doktora tezi, Dokuz Eylül Üni., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir. 2006.
- [37] Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Pääkkönen A, & Riekkinen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 79(3), 159-165. 1991.

- [38] Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, & Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain*, 130(7), 1847-1860. 2007.
- [39] Morita A, Kamei S, & Mizutani T. Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(4), 384-387. 2011.
- [40] Dubbelink KTO, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, & Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, 34(2), 408-418. 2013.
- [41] Benz N, Hatz F, Bousleiman H, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hardmeier M, ... & Fuhr P. Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience*, 6. 2014.
- [42] Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley E, Samanta J, Mahant P, ... & Adler CH. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 13(6), 348-354. 2007.
- [43] Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R, & Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage*, 41(3), 985-997. 2008.
- [44] Fonseca LC, Tedrus GM, Carvas PN, & Machado EC. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), 1970-1974. 2013.
- [45] Han CX, Wang J, Yi GS, & Che YQ. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cognitive neurodynamics*, 7(4), 351. 2013.
- [46] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [see comments]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55 (3): 181-184. 1992.

- [47] Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. Macmillan healthcare information, 153-163. 1987.
- [48] Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 23(4), 484-500. 2008.
- [49] Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nation D, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC neurology*, 8(1), 21, 2008.
- [50] Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 13(4):273-281, 2002.
- [51] Hughes C, Berg L, Danziger W et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry* 140: 566-72. 1982.
- [52] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*.12:189–198, 1975.
- [53] Morris J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 43: 2412-4. 1993.
- [54] Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 29: 196-206, 1992.
- [55] Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST). Ankara: Türk Psikolog Derneği Yayınları. 2011.
- [56] Wechsler D. Wechsler memory scale. 1945.
- [57] Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. 1. Baskı. Ankara: Dizayn Ofset. 2004.

- [58] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 18(6): 643-62, 1935.
- [59] Goodglass H, Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Lea and Febiger, Philadelphia 1983.
- [60] Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. *Turkish journal of geriatrics*. 9(3): 136-142, 2006.
- [61] Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 1994.
- [62] Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. *Benton Facial Recognition: Stimulus and Multiple Choice Pictures*. Lutz, FL, U.S.A: PAR: Psychological Assessment Resources, Inc.;1983.
- [63] Keskinlilç C. Standardization of Benton face recognition test in a Turkish normal adult population. *Türk Nöroloji Dergisi* 14:179–190. 2008.
- [64] Benton AL, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. *Judgment of Line Orientation, Form H. Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 1983.
- [65] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report, *J Psychiatr Res*. 17(1): 37-49, 1983.
- [66] Ertan T, Eker E & Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri arşivi* 34.1: 62-71. 1997.
- [67] Marin RS, Biedrzycki RC, and Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research* 38.2: 143-162. 1991.

- [68] Stiasny-Kolster K, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire- a new diagnostic instrument. *Movement disorders* 22.16: 2386-2393. 2007.
- [69] Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44, 2308-2314, 1994.
- [70] Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, Istanbul, Turkey. Abstract Book P47, p. 58, 2005.
- [71] Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, & Bassetti CL. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(1), 55. 2013.
- [72] Onofrj M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, & Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *Journal of the neurological sciences*, 248(1), 143-150. 2006.
- [73] Zhu J, Shen B, Lu L, Lan W, Pan Y, Zhang L, ... & Zhang L. Prevalence and risk factors for visual hallucinations in Chinese patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 372, 471-476. 2017.
- [74] Teramoto H, Morita A, Ninomiya S, Akimoto T, Shiota H, & Kamei S. Relation between resting state front-parietal EEG coherence and executive function in parkinson's disease. *BioMed research international*, 2016.
- [75] Von Stein A, & Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International journal of psychophysiology*, 38(3), 301-313. 2000.
- [76] Moran LV, & Hong LE. High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(4), 659-663. 2011.

- [77] Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, & Rossini PM. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2355-2364. 2011.
- [78] Kamei S, Morita A, Serizawa K, Mizutani T, Hirayanagi K. Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol* 27(3):193–7. 2010.
- [79] White RS, and Siegel SJ. Cellular and circuit models of increased resting-state network gamma activity in schizophrenia. *Neuroscience*, 321, 66-76. 2016.
- [80] Taylor GW, McCarley RW, & Salisbury DF. Early auditory gamma band response abnormalities in first hospitalized schizophrenia. *Supplements to Clinical neurophysiology*, 62, 131-145. 2013.
- [81] Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, & Spencer KM. Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 72(8), 813-821. 2015.
- [82] Başar E, and Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain research*, 1235, 172-193. 2008.
- [83] Hunt MJ, Kopell NJ, Traub RD, & Whittington MA. Aberrant Network Activity in Schizophrenia. *Trends in Neurosciences*. 2017.
- [84] Alamian G, Hincapié AS, Pascarella A, Thierry T, Combrisson E, Saive AL, ... & Jerbi K. Measuring alterations in oscillatory brain networks in Schizophrenia with resting-state MEG: State-of-the-art and methodological challenges. *Clinical Neurophysiology*. 2017.
- [85] Spencer KM. Baseline gamma power during auditory steady-state stimulation in schizophrenia. *Frontiers in human neuroscience*, 5. 2011.

- [86] Ying J, Zhou D, Lin K, & Gao X. Network analysis of functional brain connectivity driven by gamma-band auditory steady-state response in auditory hallucinations. *Journal of medical and biological engineering*, 35(1), 45. 2015.
- [87] Jensen O, Kaiser J, & Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in neurosciences*, 30(7), 317-324. 2007.
- [88] Lee SH, Wynn JK, Green MF, Kim H, Lee KJ, Nam M, ... & Chung YC. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia research*, 83(2), 111-119. 2006.
- [89] Reulbach U, Bleich S, Maihofner C, Kornhuber J. Specific and unspecific auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 55:89–95. 2007.
- [90] van Lutterveld R, Hillebrand A, Diederens-Kaemmerling KM, Daalman K, Kahn RS, Stam CJ, & Sommer IE. Oscillatory cortical network involved in auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *PLoS One*, 7(7), e41149. 2012.
- [91] Yeragani VK, Cashmere D, Miewald J, Tancer M, & Keshavan MS. Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry research*, 141(1), 53-60. 2006.
- [92] Liu C, Xue Z, Palaniyappan L, Zhou L, Liu H, Qi C, ... & Huang X. Abnormally increased and incoherent resting-state activity is shared between patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Schizophrenia research*, 171(1), 158-165. 2016.
- [93] Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, & Beiser M. Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology*, 31(1), 37-43. 1994.

[94] Hanoglu L, Yildiz S, Polat B, Demirci S, Mithat Tavli A, Yilmaz N, & Yulug B. Therapeutic Effects of Rivastigmine and Alfa-Lipoic Acid Combination in the Charles Bonnet Syndrome: Electroencephalography Correlates. *Current clinical pharmacology*, 11(4), 270-273. 2016.

[95] Kam JW, Bolbecker AR, O'Donnell BF, Hetrick WP, & Brenner CA. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 47(12), 1893-1901. 2013.

[96] Abraham HD, and Duffy FH. EEG coherence in post-LSD visual hallucinations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 107(3), 151-163. 2001.



9. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.6787
Konu : Etik Kurulu Kararı

10/03/2017

Sayın Reyyan UYSAL KABA

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Parkinsoniyen Hallüsinasyonların Elektrofizyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 10.03.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Evrakın zı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-Imza> linkinden 229A64A2X0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Elinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beşiktaş/İSTANBUL

Tel: 445 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinsoniyen Hallüsinasyonların Elektrofizyolojik Özelliklerinin İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Reyyan Uysal Kaba			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	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"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	21.02.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21.02.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 85		Tarih: 08/03/2017			
	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 Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Beziyecilik	İstanbul Medipol Üniversitesi	F <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. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	F <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	F <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	İrgoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	F <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	F <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. Melmet Hikmet ÜÇÜŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	F <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

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	REYYAN	Soyadı	UYSAL KABA
Doğum Yeri	FATİH	Doğum Tarihi	05.07.1992
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	
E-mail	uysalreyyan@gmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanl		
Yüksek Lisans	Medipol Üniversitesi-Sinirbilim Tezli YL.	2017
Lisans	İstanbul Ticaret Üniversitesi-Psikoloji	2015
Lise	Özel Başarılı Akşam Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	92.5							

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	78	80	72
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office-Word, Excell, Power	İYİ
SPSS, STATİSTİCA	İYİ
Brain Vision EEG Analyzer	ORTA

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.