

SERKAN AKSU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK TANILI PARKİNSON
HASTALARINDA TRANSKRANİYAL ELEKTRİKSEL
UYARIMIN BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN ÜZERİNE
ETKİSİ**

SERKAN AKSU

**DANIŞMAN
PROF. DR. FATMA AYTÜL UYAR**

**II. DANIŞMAN
PROF. DR. SACİT KARAMÜRSEL**

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana kıymetli zamanını ayırıp desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Fatma Aytül Uyar’a,

Beyin uyarımı yöntemlerine ve nörofizyolojiye olan ilgimin oluşmasını sağlayan ve yüksek lisans dönemimden bu yana bilgi ve deneyimlerini aktaran ve hep teşvik edici olan danışmanım Prof. Dr. Sacit Karamürsel’e,

Elektro-Nörofizyoloji Laboratuvarı’nın olanaklarından yararlanmama olanak sağlayan ve bilgi birikimi ile her zaman yol gösterici olan Prof. Dr. Tamer Demiralp’e,

Bu tezin farklı aşamalarında önemli katkıları bulunan başta Doç. Dr. Atilla Uslu olmak üzere, Pınar İşçen, Emine Elif Tülay, Huzeyfe Barham, İdil Tatar ve Gaye Eskicioğlu’na,

Tezin hasta seçimi ve toplanmasında değerli katkıları olan ve klinik açıdan yorumlanması konusunda bilgi ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Başar Bilgiç ve tüm İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi öğretim üyelerine, Prof. Dr. Aslı Demirtaş-Tatlidede ve Prof. Dr. Gülsen Babacan Yıldız’a,

Yüksek öğrenimim boyunca eğitimime katkısı olan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm birim çalışanlarına, Araştırma laboratuvarında birlikte çalışma olanağını sağlayan ve bu süreçte tezin teorik alt yapısının oluşmasında katkısı olan Assoc. Prof. Dr. Adam J. Woods’a

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve her zaman desteğini sunan Prof. Dr. Betül Baykan’a ve Adnan Kurt’a,

Tez sürecinde benimle birlikte gecesini gündüzüne katan Ahmet Zihni Soyata’ya,

Makelab’da birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden katılımcılara,

Doktora sürecindeki desteklerinden dolayı İstanbul Üniversitesi ÖYP Koordinatörlüğü’ne

Hayatımın her aşamasında kendimi şanslı hissetmemi sağlayan değerli aile fertlerime, Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk	4
2.1.1. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk Terminolojisi.....	4
2.1.2. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Ölçütleri.....	4
2.1.3. Parkinson Hastalığı ve Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk	5
2.1.4. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta Motor ve Motor Olmayan Belirtiler	7
2.1.5. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluğun Etiyolojisi.....	11
2.1.5.1. Genetik Etkenler.....	11
2.1.5.2. Çevresel Etkenler	13
2.1.5.3. Nöropatolojik Bulgular	13
2.1.5.4. Nöropsikolojik Bulgular.....	15
2.1.5.5. Nörogörüntüleme Bulguları	17
2.1.5.6. Elektrofizyolojik Bulgular	20
2.1.6. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta Tedavi Yaklaşımları.....	26
2.1.6.1. Farmakoterapi	26
2.1.6.2. Bilişsel Rehabilitasyon Yaklaşımları	27
2.1.6.3. Beyin Uyarımı Temelli Yaklaşımlar	28
2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	31
2.2.1. Elektroensefalografi (EEG) Tanımı	31

2.2.2. Dinlenme Durumunda Spontan EEG ve Kantitatif EEG (QEEG) Analizleri ...	32
2.2.3. Olaya İlişkin Potansiyeller	33
2.2.4. OİP kayıtları sırasında ortaya çıkan temel dalgaların morfolojik ve fizyolojik özellikleri:	35
2.2.5. Olaya İlişkin Salınımlar (OİS), Zaman-Frekans Analizleri ve Dalgacık Dönüşümü (DD).....	37
2.3. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı.....	39
2.3.1. Tarihçe	39
2.3.2. Teknik Bilgiler ve Terminoloji	40
2.3.3. Etki Mekanizması	41
2.3.4. Uygulama Güvenliği ve Tolerabilitesi.....	43
2.3.5. Uygulama Etkinliğini Değiştiren Etkenler.....	44
2.3.6. Sağlıklı Bireylerde Oluşturduğu Bilişsel ve Davranışsal Değişiklikler.....	46
2.3.7. TDAU'nun Elektrofizyolojik Parametreler Üzerine Etkisini İnceleyen Çalışmalar	46
2.3.8. Nöropsikiyatrik Sendromlarda Etkinliğini Değerlendiren Klinik Çalışmalar ..	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Çalışma Örnekleme	52
3.2. Çalışma Tasarımı	52
3.2.1. İşleme Ölçütleri.....	52
3.2.2. Dışlama Ölçütleri	53
3.3. Çalışma Protokolü.....	54
3.4. Ölçümler Ve Uygulamalar	55
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	55
3.4.2. Afektif, Motor ve Genel Bilişsel Değerlendirme.....	56
3.4.3. Elektrofizyolojik Ölçümler	59
3.5. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Uygulaması	62
3.6. İstatistiksel Yöntemler	64
3.7. Etik Kurul Kararı	66
4. BULGULAR.....	67
4.1. Sosyodemografik Özellikler	67
4.2. Klinik Özellikler	67

4.3. Başlangıçta Sosyodemografik, Klinik Özellikler ve Elektrofizyolojik Bulgular Arasındaki İlişkiler.....	69
4.4. Bilişsel Test Skorları.....	69
4.5. Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Elektrofizyolojik Bulgular.....	73
5. TARTIŞMA	95
5.1. Nöropsikolojik Test Skorlarındaki Değişimin Değerlendirilmesi	95
5.2. Oddball ve SPT'deki Davranışsal Performans Değişikliklerinin Değerlendirilmesi	108
5.3. Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi.....	113
5.4. SPT Sırasında Kaydedilen Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi	119
5.5. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları	126
5.6. Sonuç ve Öneriler	126
KAYNAKLAR	128
FORMLAR	187
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	188

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.2-1: Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri	68
Tablo 4.2-2: Katılımcılarda gözlenen tDAU Yan Etkileri.....	68
Tablo 4.4-1: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Bilişsel Test Skorlarının Ortalama ve Standart Sapmaları	71
Tablo 4.5-1: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Test Parametreleri.....	76
Tablo 4.5-2: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Parametreleri	76
Tablo 4.5-3: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	79
Tablo 4.5-4: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef P2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	80
Tablo 4.5-5: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef N1 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	81
Tablo 4.5-6: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef N2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	82
Tablo 4.5-7: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Standart N1 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	83
Tablo 4.5-8: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Standart P2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	84
Tablo 4.5-9: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Bas koşulundaki P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	88

Tablo 4.5-10: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Basma Koşulundaki P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	89
Tablo 4.5-11: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Basma koşulundaki N2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları	91



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.3-1: Çalışma Akış Şeması.....	55
Şekil 3.4-1 Uluslararası 10-20 Sistemine Göre Elektrot Yerleşim Şeması	60
Şekil 3.5-1: Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı cihazı ve bileşenleri, NeuroCare Group'tan izin alınarak	64
Şekil 3.5-2: Transkraniyal Doğru Akım Uygulamasında Anot ve Katot Montajları.....	64
Şekil 4.4-1: Wechsler Bellek Ölçeği Anlık Hatırlama skorlarındaki değişim; WMS: Wechsler Bellek Ölçeği. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	72
Şekil 4.4-2: Wechsler Bellek Ölçeği Gecikmiş Toplam Hatırlama skorlarındaki değişim. WMS: Wechsler Bellek Ölçeği. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.....	72
Şekil 4.4-3: Stroop Testi İnterferans Sürelerindeki Değişim (saniye). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	73
Şekil 4.5-1: Oddball testindeki d' değerlerindeki değişim. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	75
Şekil 4.5-2: Sürekli Performans Testindeki testindeki d' değerlerindeki değişim. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	75
Şekil 4.5-3: C3 Elektrotundaki Hedef N1 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	85
Şekil 4.5-4: Cz Elektrotundaki Hedef N1 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.	85
Şekil 4.5-5: A-B. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) oddball testinde C3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. C-D. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) oddball testinde Cz elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. Siyah çizgi başlangıçtaki, kırmızı çizgi uygulamalardan sonraki ve mavi çizgi uygulamalardan bir ay sonra alınan kaydı göstermektedir. Latanslar milisaniye (ms), genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.	86
Şekil 4.5-6: Basma Koşulundaki F3 Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.....	92
Şekil 4.5-7: Basma Koşulundaki Fz Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.....	92

Şekil 4.5-8: Basma Koşulundaki C3 Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.....	93
Şekil 4.5-9: A-B. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde F3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. C-D. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde Fz elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. E-F. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde C3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. Latanslar milisaniye (ms), genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.	93
Şekil 4.5-10: Aktif grupta oddball testindeki d' değerlerindeki değişim ile C3 elektrotunda kaydedilen N1 genliklerindeki (mikrovolt) değişim arasındaki ilişki. Doğrusal çizgi ilişki denklemini, eğriler %95 güven aralıklarını göstermektedir.	94

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

1 – β : İstatistiksel güç

μV : mikrovolt

ηp^2 : Parsiyel eta-squared cinsinden etki büyüklüğü

AH: Alzheimer Hastalığı

ASK: Anterior Singulat Korteks

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Cm: Santimetre

COWAT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

çaHKB: çok alanlı amnestik HKB

çnHKB: çok alanlı nonamnestik HKB

ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi

DBU: Derin Beyin Uyarımı

DD: Dalgacık Dönüşümü

DDA: Dorsal Dikkat Ağı

DDÖ: Demans Değerlendirme Ölçeği

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DST: Dur Sinyali Testi

EEG: Elektroensefalografi

FGA: Frontal Göz Alanı

FGE: Faz Gecikme Endeksi

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GAU: Gündüz Aşırı Uykululuğu

GBA: Glukoserebrozidaz

GAS: Global Alan Senkronizasyonu

GOBU: Girişimsel Olmayan Beyin Uyarımı

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Hz: Hertz

İST: İz Sürme Testi

KKA: Kortikal Kan Akımı

KOMT: Katekolamin-O-Metiltransferaz

LCD: Lewy Cisimcikli Demans

LED: Levodopa Eşdeğer Dozu

LSD: En Küçük Anlamlı Farklar testi

M1: Primer Motor Korteks

mA: miliAmper

MAPT: Mikrotubul İlişkili Protein

MDB: Major Depresif Bozukluk

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAA: N-Asetil Aspartat

NBPH: Normal Bilişli Parkinson Hastalığı

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

ODA: Olağan Durum Ağı

OİP: Olaya İlişkin Potansiyel

OFK: Orbitofrontal Korteks

PH: Parkinson Hastalığı

PHD: Parkinson Hastalığı Demansı

PH-HKB: Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk

QEEG: Kantitatif Elektroensefalografi

REM: Hızlı Göz Hareketi

ROKŞT: Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi

RUDB: REM Uyku Davranış Bozukluğu

RZD: Reaksiyon Zamanı Değişkenliği

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

SMMT: Standardize Mini Mental Test

SPT: Sürekli Performans Testi

SSYT: Sayı Sembol Yerdeğiştirme Testi

SUT: Sayı Uzamı Testi

taHKB: tek alanlı amnestik HKB

tAAU: Transkraniyal Alternatif Akım Uyarımı

tDAU: transkraniyal Doğru Akım Uyarımı

tRGU: Transkraniyal Rastgele Gürültü Uyarımı

tnHKB: tekalanlı nonamnestik HKB

TMU: Transkraniyal Manyetik Uyarım

UDD: Uzun Dönem Depresyon

UDP: Uzun Dönem Potansiyalizasyon

VTa: Ventral Tegmental Alan

WAIS-R: Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği-Düzenlenmiş

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

WMS: Wechsler Bellek Ölçeği

YKO: Yanlış Keşif Oranı

ÖZET

Aksu, S (2021). Hafif Kognitif Bozukluk Tanılı Parkinson Hastalarında Transkraniyal Elektriksel Uyarımın Bilişsel Fonksiyonların Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulamasının sağlıklı yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerin performansını arttırdığı gösterilmiş ve Alzheimer Hastalığı ya da Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta etkili olduğuna ilişkin öncül kanıtlar bildirilmiştir. Bu çalışmada ilk kez Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk tanılı bireylerde dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan bilateral transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulamasının Olaya İlişkin Potansiyeller üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma seçkisiz çift-kör sham-kontrollü olarak tasarlanmıştır. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk tanılı 26 katılımcı aktif ve sham gruplarına ayrıldıktan sonra nöropsikolojik ve elektrofizyolojik değerlendirme yapılmıştır. Katılımcılara 5 gün boyunca günde 2 kez 20 dakika aktif ya da sham prefrontal transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulaması yapılmıştır. Uygulamalar tamamlandıktan hemen sonra ve bir ay sonrasında yeniden nöropsikolojik testler ve elektrofizyolojik ölçümler yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Uygulamalardan sonra ve bir ay sonrasında aktif grupta Stroop testinde interferans süresinde azalma ve Wechsler Bellek Ölçeği gecikmiş anımsama skorlarında artma gözlenmiştir. Aktif grupta oddball testinde uygulama sonrasında ve uygulamalardan bir ay sonrasında davranışsal performansın yanı sıra dikkat ve ayırt etme becerisini gösteren N1 genliklerinde artma saptanmıştır. Aktif grupta Sürekli Performans Testi'nde davranışsal performansın yanısıra bilişsel kontrol ve performans monitörizasyonunu gösteren Basma koşulundaki N2 genliklerinde artma gözlenmiştir. Bu sonuçlar Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulamasının klinik kullanım açısından ümit vadeden bir potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektrofizyolojik değerlendirme, Hafif Kognitif Bozukluk, nöropsikolojik değerlendirme, Olaya İlişkin Potansiyeller, Parkinson Hastalığı, transkraniyal Doğru Akım Uyarımı

ABSTRACT

Aksu, S (2021). The Effect Of Transcranial Electrical Stimulation On Cognitive Functions In Patients With Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. İstanbul University Institute Of Health Science, Department Of Physiology. PhD Dissertation. İstanbul.

Transcranial Direct Current Stimulation was shown to improve cognitive functions in healthy elderly and preliminary results were reported about its efficacy in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. The present study assessed the effects of bilateral transcranial Direct Current Stimulation over the dorsolateral Prefrontal cortex via Event-Related Potentials in individuals with Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment for the first time. The present study has a double-blind randomized sham-controlled design. Twenty-six individuals with Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment were allocated into active or sham groups and were performed neuropsychological and electrophysiological evaluation. The individuals were administered 20 minute sessions of active or sham prefrontal transcranial Direct Current Stimulation twice a day, for five days. Neuropsychological and electrophysiological evaluations were conducted immediately and one month after the administrations to compare the results between active and sham groups. Wechsler Memory Scale delayed recall scores increased and Stroop interference time decreased both after the applications and one month after the applications in the active group. In the oddball test, behavioral performance improved and N1 amplitudes- reflecting attention and discriminability, increased in the active group. In the Continuous Performance Test, behavioral performance improved and Nogo N2 amplitudes reflecting cognitive control and performance monitorization increased in the active group. The present results demonstrate that prefrontal transcranial Direct Current Stimulation has a promising potential for the clinical use in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment.

Key Words: Electrophysiological assessment, event-related potentials, Mild Cognitive Impairment, neuropsychological assessment, Parkinson's Disease, transcranial Direct Current Stimulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH), genellikle, hareketle ilişkili beyin sapı bölgelerinde dopaminerjik nöronların kaybı ile başlayan ve daha sonra pek çok farklı beyin bölgesini etkileyerek çeşitli belirti kümelerine yol açan, sinsi ve ilerleyici seyir izleyen bir kronik sinir sistemi hastalığıdır (DeMaagd ve Philip, 2015). PH nedeniyle oluşan yaşam kalitesi kaybının ve mali yükün temel nedenlerinden birisi bilişsel bozukluklardır (Vossius ve ark. 2011; Leroi ve ark. 2012). Demansı olmayan PH tanılı bireylerde bilişsel bozuklukların sıklığı %19-38 aralığında bildirilmektedir (Litvan ve ark. 2012). PH demansı (PHD) döneminde hastalığın seyrinin kötüye doğru gitmesi, tedavisinin çok daha zor ve maliyetli hale gelmesi nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, PHD başlangıcından önceki süreçte görülen bilişsel bozuklukların seyrinin değerlendirilmesine odaklanmıştır (Litvan ve ark. 2012). Bu amaçla PHD gelişmeden önce, hastalığın öncülü durumunda olan Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB) dönemi saptanmıştır (Litvan ve ark. 2012). Bilişsel bozuklukların erken dönemlerde tanınmasının daha güçlü klinik çalışmalar yürütmeyi ve hastalığın demansa ilerlemesini önleyici tedaviler geliştirmeyi sağlayabileceği bildirilmiştir (Weil ve ark. 2018). Bu bağlamda demans öncesi dönemin bilişsel bozukluklara yönelik tedavilerin en fazla etki gösterebileceği dönem olduğu düşünülmektedir (Biundo ve ark. 2016).

Bilişsel bozuklukların, hastalığın erken döneminde striatal düzeydeki uyarılmanın azalmasına bağlı olarak frontostriatal döngülerin normal işlevinin bozulmasından kaynaklandığı düşünülürken; ilerleyen dönemlerde ise dejeneratif cisimciklerin depolanması, iskemik lezyonlar ve bunların sonucunda gelişen nöronal kayıplar gibi farklı etkenlerin de PHD oluşumunda rolü olduğu ileri sürülmektedir (Biundo ve ark. 2016). Erken dönemde kaudat çekirdek ve prefrontal korteksi içeren nöral döngülerin bozulması ve ventral tegmental bölgeden kortekse uzanan dopaminerjik projeksiyonlardaki kayıp; çalışma belleği, planlama, sözel akıcılık, kurulumu değiştirme gibi farklı bilişsel alanlarda bozuklukla ilişkilendirilmektedir (Poletti ve ark. 2011; Goldman ve ark. 2014). Bilişsel bozukluklar ayrıca görsel-mekansal işlevler, dil işlevleri ve bellek gibi alanlardaki bozulmaları da kapsamaktadır. Hem erken dönemdeki frontostriatal sendrom hem de daha sonra gözlenen bilişsel bozuklukların kökeninde sinaptik değişiklikler ve buna bağlı oluşan kortikal aktivite

yetersizliği olduğu, bu nedenle girişimsel olmayan beyin uyarımı (GOBU) yöntemleri ile kortikal aktivitede sağlanacak artıştan yarar görülebileceği düşünölmektedir.

Olaya İlişkin Potansiyel (OİP) yanıtları; bilişsel işlevleri nesnel olarak değerlendirmede kullanılabilecek elektrofizyolojik ölçümlerdir (Seer ve ark. 2016; Yılmaz ve ark. 2017). Bu potansiyellerin, dikkatin yeni uyarılara yönlendirilmesi ve bilgi işleme sürecini yansıttığı düşünölmektedir (Seer ve ark. 2016). Yöntemin önemli bir avantajı, bilişsel bozulmanın derecesi ve hangi nöral kaynaklarla ilişkisi olduğu hakkında davranışsal performans ölçümlerine göre daha doğrudan ve merkezi bir kanıt sunmasıdır (Seer ve ark. 2016). Yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olması da yöntemin başka bir avantajıdır (Kim ve ark. 2018). Dahası, elektrofizyolojik ölçümler aynı zamanda beyin uyarımı sonrasında gözlenebilecek plastisite ve kortikal aktivite değişikliklerinin nesnel gösterimini sağlamaktadır (Kim ve ark. 2018). Hareket bozukluklarına sahip bireylerin bilişsel işlevlerini değerlendirmede OİP yanıtları, nöropsikolojik test sonuçlarından daha fazla önem kazanır. Bunun nedeni motor bozulmanın OİP yanıtlarına belirgin bir etkide bulunmamaları ve ağır motor bozulması olanlarda bile ölçülebilmeleridir (Seer ve ark. 2016). Literatürde, derin beyin uyarımı yöntemlerinin (Gerschlagar ve ark. 2001; Kovacs ve ark. 2008; Naskar ve ark. 2010) ve dopaminerjik tedavilerin (Starkstein ve ark. 1989; Prasher ve Findley, 1991; Rilizka ve ark. 1994) bilişsel durum üzerine etkisini incelemeye OİP yanıtlarını kullanan çalışmalar bulunmaktadır.

Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU) GOBU yöntemlerinden birisidir ve aksiyon potansiyeli oluşturmadan, dinlenim zar potansiyelini değerıtırır (Nitsche ve ark. 2003). Girişimsel olmayan, güvenilir ve ucuz bir yöntem olması, ciddi bir yan etkisinin olmaması ve uygulama kolaylığı bu yöntemin klinik uygulamalarda ve fizyolojik çalışmalarda kullanımına olan ilgiyi artırmıştır (Bikson ve ark. 2009; şirin ve ark. 2019). TDAU uygulaması kortikal uyarılabilirliği artırmakta, dopamin de dahil olmak üzere bazı nörotransmitterlerin salınımını uyarabilmektedir (Fukai ve ark. 2019). Dahası, hem tek seans hem de tekrarlanan tDAU uygulamalarının sinaptik mikroçevreyi düzenlediği, sinaptik plastisiteyi güçlendirdiği, işlevsel bağlantısallığı arttırdığı ve bu etkinin bir ya da birkaç aya kadar sürebildiği gösterilmiştir (Paulus, 2011; Polanía ve ark. 2011; Dayan ve ark. 2013; Cirillo ve ark. 2017).

PH tanılı bireylerde DLPPK üzerine uygulanan on seans tDAU ile fizik tedavi uygulamasının birlikte yapıldığı bir çift-kör çalışmada genel ve frontal bilişsel

performans ile semantik akıcılık üzerine tDAU'nun üç ay sonrasında korunan bir etkisi olduğu gösterilmiş ve tDAU'nun PH-HKB tanılı bireylerde de yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (Manenti ve ark. 2016). Bir diğer çalışmada da tDAU uygulaması bilişsel eğitim ile birlikte uygulanmış ve yürütücü işlevler, dikkat ve dil işlevleri performansında artma gözlenirken tDAU'nun sözel akıcılık üzerine olan etkisinin 3 ay sonrasında korunduğu gösterilmiştir (Manenti ve ark. 2018).

Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu'nun, PH-HKB için önerdiği tanı ölçütlerine göre (Litvan ve ark. 2012) PH-HKB tanısı konan bireylerde, tDAU'nun tedavi edici etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. TDAU'nun bilişsel eğitim ile birlikte uygulanmasının bilişsel işlevler üzerine etkinliğini değerlendiren bir seçkisiz çift-kör çalışma, sol DLPFK üzerine haftada dört kez 2 mA uygulama ile onaltıncı haftada anlık bellekte minimal bir düzelme bildirmiştir (Biundo ve ark. 2015). Bir çalışmada ise bilişsel eğitimin ve tDAU'nun etkinliği incelenmiş ve tek başına tDAU uygulaması yapılan grupta yürütücü işlevler ve epizodik bellekte performans artışı saptanmıştır (Lawrence ve ark. 2018).

Bu bilgiler ışığında bu projede PH-HKB tanılı bireylerde DLPFK üzerine uygulanan sol anodal/sağ katodal on seans tDAU uygulamasının bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin kapsamlı nöropsikolojik test bataryasının yanı sıra dikkat ve bilgi işleme sürecini gösteren elektrofizyolojik ölçümler ile incelenmesi amaçlanmıştır. Bu projede ayrıca daha iyi bir kanıt düzeyi elde edebilmek için PH-HKB tanılı bireylerde tek başına tDAU'nun etkinliği sham tDAU uygulaması yapılan bir grupta da karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bu proje sonucunda elde edilen bulgular ile birçok nöropsikiyatrik hastalıkta terapötik potansiyeli gösterilmiş olan tDAU uygulamasının, PH-HKB olgularında da klinikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıtların güçlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk

2.1.1. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk Terminolojisi

Parkinson Hastalığı (PH), hareket başta olmak üzere çok sayıda farklı işlevi yerine getirmekle görevli beyin sapı alanlarında dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile başlayan ve zamanla kortikal bölgelerde de etkilenmeye neden olan, yavaş ama ilerleyici seyir gösteren bir nörodejeneratif hastalıktır (DeMaagd ve Philip, 2015). Hastalığın kardinal belirtileri; bradikinezi, kas rijiditesi ve istirahat tremorundan oluşan motor belirtilerdir. Bununla birlikte, hastalığın seyrinde bilişsel, otonom ve psikiyatrik bozukluklar gibi motor olmayan belirtiler de sıklıkla gözlenmektedir (Chaudhuri ve Schapira, 2009).

PH tanılı bireylerde bilişsel belirtilerin yaygınlığı ve ilerleyici seyri anlaşıldıkça bu konuda yürütülen çalışmalar hızlanmış ve Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu tarafından AH öncesinde görülen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) dönemine benzer bir şekilde, PHD gelişmeden önce, hastalığın öncülü durumunda olan PH-HKB dönemi tanımlanmıştır (Litvan ve ark. 2012). Ortak bir ölçüt tanımlamasının hem demansa dönüşüm ile ilgili nörobiyolojik, nöropsikolojik ve diğer etiyolojik etkenlerin saptanabilmesi, hem HKB döneminin yaşam kalitesi ve işlevselliğe olan etkisinin belirlenebilmesine olanak tanıyacağı düşünülmektedir (Litvan ve ark. 2012). Ayrıca erken dönemde bilişsel bozuklukların tedavisi için yürütülecek çalışmalara yönelik ortak sonlanım noktaları belirlenebilmesini sağlayacağı belirtilmiştir (Litvan ve ark. 2012).

2.1.2. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Ölçütleri

PH-HKB için 2012 yılında Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu tarafından belirlenen birinci ve ikinci düzey tanı ölçütleri tanımlanmıştır (Litvan ve ark. 2012). Birinci düzey tanı ölçütlerinde genel bilişsel durumu değerlendiren tarama testleri kullanılır. PH-HKB tanısı konulabilmesi için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) gibi bir tarama testinin skorlarında belirgin düşüş ya da kısıtlı bir bataryadaki en az iki farklı testte bozulma olması gerekmektedir (Litvan ve ark. 2012).

PH-HKB; Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu tarafından önerilen ikinci düzey tanı ölçütlerine göre kapsamlı bir nöropsikolojik batarya uygulandıktan sonra beş temel bilişsel alanın herhangi birini inceleyen en az iki testte ya da en az iki farklı bilişsel alanı inceleyen birer testte bozukluğun saptanması ancak henüz günlük yaşam aktivitelerinde işlevsel bağımsızlığı bozacak ölçüde bir kaybın gözlenmemesi olarak tanımlanmıştır (Litvan ve ark. 2012; Yarnall ve ark. 2014). Bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde birinci düzey tanı ölçütlerine göre PH-HKB tanısı konulan bireylerin önemli bir bölümünde 3 yıllık zaman dilimi içerisinde bilişsel bozukluğun tamamen düzelebildiği öte yandan ikinci düzey tanı ölçütlerine göre tanı konulan bireylerde bu oranın daha düşük olduğu belirtilmiştir (Saredakis ve ark. 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da birinci düzey tanı ölçütlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün yeterli olmadığı gösterilmiştir (Uysal-Cantürk ve ark. 2018).

PH-HKB; nöropsikolojik test bataryasındaki performansa göre alt tiplere ayrılır. Yalnızca bellek testlerinde bozulma varsa tek alanlı amnestik HKB (taHKB), bellek ve bellekdışı bir alanda bozulma varsa çok alanlı amnestik HKB (çaHKB), yalnızca bellek dışındaki bir tek alanda bozulma varsa tekalanlı nonamnestik HKB (tnKHB), bellek dışındaki birden fazla alanda bozulma varsa çokalanlı nonamnestik HKB (çnHKB) denilmektedir (Aarsland ve ark. 2010; Monastero ve ark. 2018). Bozukluk tanımı ise 1-2 standart sapma ile konulmaktadır. Dört yıllık bir boylamsal çalışmada 1,5 standart sapmanın yeterli ve güçlü bir yordayıcı olduğu, ancak iki ayrı alanda birer testte bozulma ölçütüne göre bir alanda iki testte bozulma ölçütünün daha güvenilir olduğu ortaya çıkarılmıştır (Wood ve ark. 2016).

2.1.3. Parkinson Hastalığı ve Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk

Epidemiyolojisi

PH, yaşlılarda en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (Kalia ve Lang, 2015). 65 yaş üstü bireylerin yaklaşık %2'sinde gözlenen PH'nin, 2030 yılında 8,7-9,3 milyon kişiyi etkileyeceği öngörülmektedir (de Rijk ve ark. 1997; Dorsey ve ark. 2007). PH tanısı varlığı normal popülasyona göre demans riskinde altı kat artmayla ilişkilidir (Emre ve ark. 2007).

Yeni tanı konulmuş PH tanılı bireylerde PH-HKB sıklığı ise %14-42,5 olarak verilmekte olup yaşla ve hastalık süresiyle orantılı olarak artmaktadır (Nicoletti ve ark. 2019). Sekiz kohortun bir arada değerlendirildiği bir çalışmada (n=1346) PH-HKB

sıklığı %25,8 olarak saptanmıştır (Aarsland ve ark. 2010). ICICLE-PD çalışmasında ise (n=219) bu oran %42,5 olarak saptanmıştır (Yarnall ve ark. 2014). Ülkemizde PH tanılı bireylerde ikinci düzey tanı ölçütlerine göre PH-HKB sıklığı %43 olarak bulunmuştur (Uysal-Cantürk ve ark. 2018).

Dört yıllık bir boylamsal çalışmada 76 PH tanılı bireyden oluşan bir örnekleme başlangıçta PH-HKB sıklığı %32,9 olarak bildirilmiştir (Santangelo ve ark. 2015). Bireyler hem 2 yıl hem 4 yıl sonra değerlendirilmiş ve ilerleyici bir seyir olduğu gösterilmiştir (Santangelo ve ark. 2015). Bilişsel durumu normale dönenlerin daha genç yaşta olduğu ve daha iyi görsel-mekansal işlevlere sahip olduğu belirtilmiştir (Santangelo ve ark. 2015). Ayrıca bilişsel durumu normale dönenlerin başlangıçta normal olanlara göre daha yüksek apati düzeyi olması başlangıçtaki test sonuçlarının apatiden etkilenmiş olabileceğini de düşündürmektedir (Santangelo ve ark. 2015). Son olarak başlangıçtaki Stroop performansındaki bozulma 4 yıl sonra PH-HKB tanısı almak için yordayıcı bir etken olarak saptanmıştır (Santangelo ve ark. 2015).

Büyük örneklemlili bir kohort çalışmada (n= 659) PH tanılı bireylerde PH-HKB sıklığı ikinci düzey tanı ölçütlerine göre %39,6 olarak bulunmuştur (Nicoletti ve ark. 2019). Bir yıldan daha düşük hastalık süresi olanlarda ise bu oran %31,7 olarak saptanmıştır (Nicoletti ve ark. 2019). İzlem sonucunda da PH-HKB'nin yıllık insidansı binde 184 olarak, PHD yıllık insidansı ise binde 24,3 olarak hesaplanmıştır (Nicoletti ve ark. 2019). PH-HKB tanılı bireylerde ise yıllık PHD insidansı binde 123,5 olarak saptanmıştır. Bu durum PH-HKB tanısı almanın PHD gelişimi için 5 kat artmış bir risk getirdiğini ortaya koymaktadır (Nicoletti ve ark. 2019). Aynı çalışmada eğitim düzeyi ile PH-HKB gelişimi arasında ters yönlü ilişki olduğu da gösterilmiştir (Nicoletti ve ark. 2019). Bu çalışma ikinci düzey ölçütleri kullanan büyük örneklemlili bir çalışma olması nedeniyle dikkat çekicidir (Nicoletti ve ark. 2019).

PH-HKB oldukça heterojen olup eğer tek bir alan tutulumu söz konusu ise bu genellikle amnestik olmayan bir alt tiptir (Weil ve ark. 2018). Ancak çoğunlukla birden fazla bilişsel alanı etkilemektedir. Beş yıllık izlem süresi olan CampaIGN kohortunda temel olarak iki tip tanımlanmıştır: Frontostriatal ve arka kortikal/görsel-mekansal (Williams-Gray, Evans ark. 2009). ABD, Norveç, İngiltere, İtalya ve İspanya'dan sekiz merkezin birleştirilmiş analiz çalışmasında ise yeni alt tipler değerlendirilmiş ve toplam örneklem içerisindeki yüzdeler verilmiş, buna göre PH-HKB sıklığı %25,8 iken; en sık rastlanan alt tip toplam örnekleme %11,3 ile tnHKB olmuş, bunu sırasıyla taHKB,

çaHKB ve çnHKB izlemiştir (Aarsland ve ark. 2010). Ancak bu çalışmanın 2012'deki tanı ölçütlerinden önce yapıldığını göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Avustralya örnekleminde ise PH-HKB olgularının %93,4'ünün çok alanlı olduğunu saptamıştır (Lawrence ve ark. 2016). Bildirdikleri oranlar ise şu şekildedir: %62,2 çaHKB, %31,2 çnHKB, %4,4 taHKB, %2,2 tnHKB. Yeni ölçütlere göre olgu seçimi yapılan iki merkezli PH Bilişsel Bozulma çalışmasında (PACOS, n=659) ise en sık rastlanan alt tip Avustralya örneklemindekine benzer şekilde çaHKB alt tipidir (Monastero ve ark. 2018). Alttip sıklıkları şu şekilde bildirilmiştir: %50,9 çaHKB %21,9 tnHKB %20 çnHKB %7,3 taHKB. Tek tek bilişsel alanlara bakıldığında ise 8 merkez çalışmasında tüm PH örnekleminde %13,3 bellek bozukluğu, %11 görsel-mekansal işlev bozukluğu, %10,1 dikkat/yürütücü işlev bozukluğu saptanmıştır (Aarsland ve ark. 2010). Ülkemizde yapılan tek çalışmada ise olguların %10'u tek alanlı ve %90'ı çok alanlı olarak belirlenmiştir (Uysal-Cantürk ve ark. 2018). Bu sonuç PH-HKB'de %90'ın üzerinde çok alanlılık bildiren çalışmalarla uyumludur (Goldman ve ark. 2013; Lawrence ve ark. 2016; Marras ve ark. 2013). En sık rastlanan alt tip ise çnHKB olup bozukluğu en fazla gösterilen alan yürütücü işlevler olmuştur (Uysal-Cantürk ve ark. 2018). Sıralaması ise şu şekildedir: Yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler, dikkat-çalışma belleği, bellek ve dil işlevleri.

2.1.4. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta Motor ve Motor Olmayan Belirtiler

Hastalığın kardinal motor belirtileri bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur (Jankovic, 2008). Bradikinezinin sözlük anlamı hareketlerde yavaşlık gözlenmesi olup birbirini takip eden ya da eş zamanlı gerçekleştirilen hareketlerin yapılmasında zorlanma, hareketlerin planlanma, başlatılma ve gerçekleştirilmesi süreçlerinde yavaşlama olarak tanımlanmaktadır (Berardelli ve Rothwell, 2001). El yazısının küçülmesi, mimiklerin azalması, monoton ve hipofonik dizartri, yutma zorluğuna ikincil siyalore gelişmesi, göz kırpma sıklığının azalması, ayağa kalkma ve yatakta dönme zorluğu, yürürken ayağı sürüme, yürürken başka hareketlerde bulunamama da bu kapsamda değerlendirilmektedir (Berardelli ve Rothwell, 2001). Olguların beşte dördünde gözlenen tremor genellikle 4-7 Hertz (Hz) frekansında olup en sık ellerde ve en nadir olarak başta gözlenir (Hughes ve ark. 1993). Rijidite ise çizgili kaslarda direnç artışı ifade eder (Jankovic, 2008).

Yürüme ve denge bozuklukları PH tanılı bireylerde sık görülen ve düşme, bakımevine yerleştirilme ve ölüm riskinde artma gibi önemli sonuçlara yol açabilen bir belirti grubudur (Pal ve ark. 2016). Hastaneye yatırılmış olan PH tanılı bireylerden oluşan bir örnekleme yürüme ve denge bozukluklarının %93 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Stolze ve ark. 2005). Bu belirtiler içerisinde yer alan donma; yaşam kalitesine azalma ve düşmelerde artışa neden olan bir komplikasyon olup, yürüme niyeti olmasına karşın ayağın ileri hareketinde kısa süreli tamamen durma ya da büyük ölçüde yavaşlama epizodları olarak tanımlanmaktadır (Pal ve ark. 2016).

Davranışsal belirtiler içerisinde depresyon, anksiyete ve apati genellikle dopamin azalmasına bağlı tablolar iken psikotik bozukluklar, dürtü denetimi bozuklukları ve Gündüz Aşırı Uykululuğu (GAU) ise dopamin artışına bağlı tablolardır (Getz ve Levin, 2017).

PH tanılı bireylerde major depresif bozukluk (MDB), çeşitli çalışmalarda %4-90 olarak bildirilmişse de ortalama %40 dolaylarında olduğu düşünülmektedir (Zgaljardic ve ark. 2003). Bu farklı oranların nedenleri arasında hastalığın heterojenitesi ve kullanılan değerlendirme ölçeklerinin yanısıra hastalığa özgü yavaşlama belirtilerinin ortaya çıkardığı yanlış pozitiflik ve maske yüz ile künt afekt gibi emosyonel işleme yetersizliklerinin ortaya çıkardığı yanlış negatiflik riski de bulunmaktadır (Zgaljardic ve ark. 2003). PH tanılı bireylerde depresyonun sık olmasını açıklayan nörobiyolojik etkenler ventral tegmental alandan (VTA) orbitofrontal kortekse (OFK) uzanan dopaminerjik yollardaki bozulma, dorsal rafe nükleuslarındaki nöron kaybı, frontal korteks ve bazal gangliyonlardaki serotonin bağlanma yerlerinde azalma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) azalmasıdır (Zgaljardic ve ark. 2003). VTA'daki kaybın fazla gözlendiği PH tanılı bireylerde MDB sıklığı, VTA'daki kaybın az gözlendiği olgulara göre oldukça sıktır (Zgaljardic ve ark. 2003). Noradrenerjik yolların dejenerasyonu da MDB oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Han ve ark. 2018). Ek olarak MDB, PH tanılı bireylerin %30'unda motor belirtilerden önce ortaya çıktığı için prodromal PH belirtileri içerisinde de sayılmaktadır (Getz ve Levin, 2017). Patolojik olarak Braak 2 evresinde rafe nükleusları ve gigantosellüler retiküler nükleusların tutulumundan sonra MDB gelişebilmektedir (Getz ve Levin, 2017). MDB için risk etkenleri motor belirti şiddeti, PHD varlığı, uyku bozukluğu, kadın cinsiyet, MDB öyküsü ve psikiyatrik eştanılardır (Han ve ark. 2018). İntihar girişimine %17-30 oranlarında rastlanmaktadır (Han ve ark. 2018). İntiharla ilişkili risk

etkenleri erkek cinsiyet, genç yaş, koldan başlayan motor belirtiler ya da yaygın motor belirti başlangıcı, MDB, sanrı varlığı, yüksek levodopa dozu ve subtalamik nükleusa uygulanan Derin Beyin Uyarımı (DBU) olarak bildirilmiştir (Han ve ark. 2018).

PH tanılı bireylerin %40'ında çeşitli derecelerde anksiyete belirtileri gözlenmektedir (Getz ve Levin, 2017). Bir gözden geçirmede %60'a varan oranlar bildirilmiştir (Han ve ark. 2018). Anksiyete ile ilişkili risk etkenleri kadın cinsiyet, erken başlangıç, donma ve off periyodları olarak bildirilmiştir (Han ve ark. 2018). Genellikle MDB ile birlikte olsa da tek başına da görülebilir. Genellikle atlanan belirtiler olup motor belirtilerden önce de başlayabilmektedir (Han ve ark. 2018). Motor dalgalanmalara paralel olarak da seyredebilir. Genellikle off periyodlarında panik ataklar, sosyal fobi, özgül fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu görülebilmektedir (Aarsland ve ark. 2009).

Psikotik belirtiler asıl olarak varsanı ve sanrılardan oluşmaktadır. Bu belirtilerin kendiliğinden mi geliştiği yoksa dopaminerjik tedaviye ikincil mi oluştuğunu kestirmek çoğu zaman olanaklı değildir (Han ve ark. 2018). Psikotik belirtiler ile ilişkili risk etkenleri kadın cinsiyet, dopamin agonisti tedavisi, antikolinerjik ilaç kullanımı, bilişsel bozukluklar, Hızlı Göz Hareketleri (REM) Uyku Davranış Bozukluğu (RUDB) ve Glukoserebrozidaz (GBA) gen mutasyonu olarak bildirilmiştir (Han ve ark. 2018). Demansı olmayan PH tanılı bireylerde 8 yıl süren bir boylamsal çalışmada varsanılarının demans için güçlü bir yordayıcı olduğu gösterilmiştir (Aarsland ve ark. 2003). Demansın yanı sıra bakım evine yerleştirilme için de güçlü bir yordayıcı etkindir (Aarsland ve ark. 2000). Varsanıların Lewy cisimciklerinin varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisi olduğu postmortem ve retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (Emre ve ark. 2007).

Sanrılar varsanılara göre çok daha ender olsa da varsanılarla birlikte görülme oranı yüksektir (Emre ve ark. 2007). PH'ta %17 PHD'de %25-30 olarak bildirilen oranlar AH ve LCD'ye göre oldukça düşüktür (Emre ve ark. 2007).

Uyku bozuklukları içerisinde özellikle RUDB ayrı bir öneme sahiptir çünkü RUDB eştanılı olgularda daha fazla bilişsel bozukluk (Sinforiani ve ark. 2006) ve daha fazla varsanı/sanrı görülür (Pacchetti ve ark. 2005). Dört yıllık bir küçük örneklemli boylamsal çalışmada RUDB varlığı PHD ile ilişkilendirilmiş olup PHD gelişen tüm olgularda RUDB mevcut olması dikkat çekicidir (Postuma ve ark. 2012). Daha kısa izlem süreli bir boylamsal çalışmada da "klinik RUDB" ile PHD arasında ilişki

saptanırken subklinik RUDB ile PHD arasında ilişki saptanmamıştır (Nomura ve ark. 2013). Yazarlar ayrıca bu ilişkinin Lewy cisimciklerinin limbik sistem dışına yayılması üzerinden kurulabileceğini belirtmişlerdir (Nomura ve ark. 2013). PHD ile ilişkisi olduğu gösterilmiş bir diğer etken de GAU'dur (Gjerstad ve ark. 2002). GAU tanısı alan olgulardan dört yıllık süre boyunca normale dönen olmadığı ancak her yıl örneklemin ek %6'sına GAU tanısı konulduğu bildirilmiştir (Gjerstad ve ark. 2002).

PH ve PHD tanılı bireylerde ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, erektil disfonksiyon, konstipasyon gibi çok sayıda farklı otonom belirti de gözlenmektedir. Otonom belirtilerin genel olarak daha kötü bir seyir ile ilişkili olduğu ve sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (Stubendorff ve ark. 2012). Bu çalışmada kalıcı ortostatik hipotansiyon sıklığı %50, konstipasyon sıklığı %30 ve üriner inkontinans sıklığı %30 olarak saptanmıştır (Stubendorff ve ark. 2012).

Apati; duygusal ve fiziksel stres etkenlerine karşı kayıtsızlık olarak tanımlanmaktadır ve asıl olarak ASK'nın işlevsel yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (Cummings, 1993). Bir gözden geçirmede %15-42 aralığında değişen oranlar bildirilmiş (Zgaljardic ve ark. 2003) ve daha geniş bir örnekleme yürütülen bir çalışmada %54,3 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir (Aarsland ve ark. 2007). Çeşitli çalışmalarda apati ile yaş, hastalık evresi, motor belirti şiddeti arasında ilişki bulunmaması, apatinin motor belirtilerden ve off periyodundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (Pluck ve Brown, 2002).

PH tanılı bireylerde apati ve MDB sıklıkla birbirleri ile ilişkili bulunmamış ve düşük/yüksek apati grupları arasında da MDB sıklığı benzer bulunmuştur (Zgaljardic ve ark. 2003).. Bu durum apatinin daha çok ASK devresi ile depresyonun ise daha çok OFK devresi ile ilişkili olmasıyla açıklanmıştır (Zgaljardic ve ark. 2003). Ayrıca MDB şiddetinin aksine apati şiddetinin dopaminerjik tedavi ile azalabildiği de gösterilmiştir (Czernecki ve ark. 2002). Ek olarak bir çalışmada apati ve anksiyete arasında da ilişki saptanmış olsa da anksiyetede hipervijilans ile apatinin fenomenolojik olarak örtüşmediği belirtilmiştir (Pluck ve Brown, 2002). Apati ayrıca global bilişsel işlevler, işlem hızı ve yürütücü işlevlerde azalma ile ilişkili bulunmuştur (Pluck ve Brown, 2002; Kirsch-Darrow ve ark. 2006). Apatinin ortaya çıkışında bilişsel yetersizliklerin rolü olduğu öne sürülmüş ve sonuç olarak PH tanılı bireylerde gözlenen apatinin yalnızca psikolojik bir tablo ya da engellilik haline verilen bir tepki olmadığı saptanmıştır (Pluck

ve Brown, 2002). Sağlıklı yaşlılarda elde edilen benzer sonuçlar apati ve biliş arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Montoya-Murillo ve ark. 2019).

Yorgunluk da PH tanılı bireylerde %32-58 aralığında görülmekte ve prodromal belirtiler arasında sayılmaktadır (Getz ve Levin, 2017). Yorgunluk santral ve periferik olarak ikiye ayrılır. Santral yorgunlukta motor ya da fiziksel bir sakatlık hali bulunmaz (Getz ve Levin, 2017). Santral yorgunluk kendi içerisinde fiziksel ve zihinsel olarak ayrılabilir da öznel olarak bu ayrımın yapılması zordur (Getz ve Levin, 2017).

Duysal belirtiler oldukça çeşitli olup en sık görülenler rijiditeye bağlı ağrı ile erken evrede ortaya çıkan ve hastalığın patolojik evresi ile uyumlu olan koku bozukluklarıdır (Stern ve ark. 1994; Tinazzi ve ark. 2006).

Dürtü denetimi bozuklukları, PH tanılı bireylerin %35,9-60'ında görülmektedir ve ciddi yasal, finansal ve psikososyal sonuçlara yol açabilen uygunsuz/aşırı kumar oynama, cinsel etkinlikler, yeme, alışveriş ve ani planlar yapma gibi çok sayıda farklı durumu kapsamaktadır (Han ve ark. 2018). Temel nedeni dopaminerjik tedavinin kendisidir (Han ve ark. 2018). Diğer risk etkenleri erken yaş, erkek cinsiyet, alkolizm öyküsü, depresyon, anksiyete bozukluğu öyküsü ve DBU olarak bildirilmiştir (Han ve ark. 2018). Etiyolojisinde dopaminerjik yolların yanı sıra serotonerjik, noradrenerjik ve opioiderjik yollardaki yetersizliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir (Vriend, 2018).

2.1.5. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluğun Etiyolojisi

2.1.5.1. Genetik Etkenler

PH oldukça heterojen bir hastalık olup bu heterojeniteye kalıtsal farklılıkların önemli ölçüde katkı sağladığı bilinmektedir. Hastalığın ailesel geçişli olmayan formlarında dahi ailede PH ya da tremor öyküsü olması önemli ölçüde risk artışını beraberinde getirmektedir (Noyce ve ark. 2012). Genetik çalışmaların en büyük katkısı otozomal baskın SNCA gen mutasyonlarının araştırılması ile alfa-sinükleinin patogenezdaki keşfine olanak sağlanmış olmasıdır. Geniş çaplı tüm genom meta-analizi (N=13708 PH, 95282 sağlıklı kontrol) 6 yeni farklı genetik lokus daha eklendiğini ve PH'ın toplam 24 farklı genetik lokus ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Nalls ve ark. 2014). PH ile ilişkili genlerdeki durum <http://www.pdgene.org> adresinde oluşturulan veritabanından takip edilebilmektedir (Lill ve ark. 2012).

PHD gelişimi de genetik etkenlerden etkilenmektedir. Altmış bir çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirmede GBA geninin bilişsel bozulma riskini arttırdığı, lösinden zengin kinaz 2 (LRRK2) geninin ise azalttığı gösterilmiştir (Fagan ve Pihlström, 2017). Ancak diğer genlerle ilgili bulguların kesin bir çıkarımda bulunmak için yetersiz olduğu belirtilmiştir (Fagan ve Pihlström, 2017)..

Bazı çalışmalarda ApoE2 ve ApoE4 alelinin PHD riskinde artma ile ilişkili olduğu saptanmışsa da birden fazla çalışmada da ApoE4 aleli ile PHD arasında ters yönlü ilişki gösterilmiştir (Emre ve ark. 2007). ApoE4 alelinin özellikle bellek işlevleriyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Martinez-Horta ve Kulisevsky, 2019). Öte yandan binden fazla kişinin değerlendirildiği bir meta-analiz ApoE-PHD ilişkisini doğrulayamamıştır (Williams-Gray, Goris ve ark. 2009).

PARK1 gibi ailesel formlarda demans yaygın olarak gözlenirken PARK2, PARK6 ve PARK7 formlarında nadirdir (Emre ve ark. 2007).. PHD için ailesel agregasyon ile ilişkili öncül kanıtlar bulunsa da akrabalarda risk artışı ile ilgili çelişkili sonuçlar kesin bir çıkarımda bulunmayı zorlaştırmaktadır (Emre ve ark. 2007).

Bilişsel bozuklukların dopaminle daha ilişkili olan ve frontostriatal defisit sendromu diye adlandırılan yürütücü işlev ağırlıklı türü Katekolamin-O-Metiltransferaz (KOMT) Val158Met genotipi ile ilişkilendirilmiştir (Moore ve Barker, 2014). Bir çalışmada ise KOMT 158 Val/Val homozigotlarında fronto-subkortikal ve temporoparietal kortikal gri madde kaybı olduğu saptanmıştır (Sampedro ve ark. 2019). GBA mutasyonları ise hem PH hem de bilişsel bozulma ile ilişkilidir ve GBA mutasyonu olan PH tanılı bireylerde bilişsel bozulma bu mutasyona sahip olmayanlara göre daha sık ve daha şiddetlidir (Sidransky ve Lopez, 2012; Moore ve Barker, 2014) Ayrıca prospektif bir çalışmada GBA mutasyonunun PHD riskini 5 kat arttırdığı gösterilmiştir (Winder-Rhodes ve ark. 2013).

On yıllık CampaIGN çalışması ayrıca Mikrotubul İlişkili Protein (MAPT) geni H1/H1 genotipi ile PHD arasında bir ilişki ortaya koymuştur (Williams-Gray ve ark. 2013). H1 haplotipinin beyinde 4-tekrarlı tau izotiplerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca tau kümelenmesi ile alfa-sinüklein birikimi arasında da bir ilişki gösterilmiş olması bu genotipin demansa yol açan mekanizması ile ilgili fikir vermektedir (Guo ve ark. 2013).

Son olarak Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Val66Met polimorfizminin de PH'ta bilişsel bozulma ile ilişkisi olduğu öne sürülmüşse de boyamsal çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiştir (Williams-Gray ve ark. 2013).

ICICLE-PD çalışmasında KOMT, MAPT, SNCA, BuChE, EGF ve APOE genlerinin PH-HKB ile ilişkili bulunmamış olması genetik etkenler ve PH'taki bilişsel tablo arasındaki ilişkinin karmaşıklığını ve kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla çalışmaya gereksinim bulunduğunu ortaya koymaktadır (Yarnall ve ark. 2014).

2.1.5.2. Çevresel Etkenler

PH gelişimi ile ilgili 30 çevresel etkeni değerlendiren bir meta-analiz 11 çevresel etkeni PH gelişimi ile ilişkilendirmiştir (Noyce ve ark. 2012). Pestisidler, kafa travması, kırsal alanda yaşamak, beta bloker ilaç kullanımı, tarımsal işlerde çalışmak, içme suyu kalitesi PH riskini arttırırken tütün kullanımı, kahve kullanımı, non steroid antienflamatuar ilaç kullanımı, kalsiyum kanal blokleri kullanımı ve alkol tüketimi koruyucu etkenler olarak belirlenmiştir. Tütün, alkol ve kahvenin kısmi koruyucu etkisinin dopamin salınımının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan diyabetes mellitus, kanser, oral kontraseptif kullanımı, cerrahi menopoza, hormon replasman tedavisi, statinler, parasetamol, aspirin, çay, genel anestezi öyküsü ve mide ülserleri ile PH gelişimi arasında bağlantı bulunamamıştır. PH ile en çok ilişkisi gösterilmiş olan toksinler, 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) ve sentetik eroinin içinde bulunabilen metilfeniltetrahidropiridindir (MPTP) (Bové ve Perier, 2012).. Günümüzde hayvan modeli oluşturmada da kullanılan bu toksinlerin substantia nigradaki dopaminerjik hücrelerin mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonu bozduğu gösterilmiştir (Bové ve Perier, 2012). Ayrıca serbest radikal ve nitrik oksit oluşumunu arttırdığı, tirozin nitrasyonuna yol açtığı ve apoptozu indüklediği saptanmıştır (Przedborski ve Jackson-Lewis, 1998).

2.1.5.3. Nöropatolojik Bulgular

PH tanılı bireylerde en fazla gözlenen nöropatolojik bulgu genellikle substantia nigranın pars compacta bölümündeki pigmentli sinir hücrelerinin dejenerasyonuna eşlik eden sitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin varlığıdır (Lewy cisimcikleri). Bu cisimcikler ağırlıklı olarak alfa-sinüklein molekülünden oluşmaktadır ve Parkinson benzeri rahatsızlıkların alfa-sinükleinopatiler olarak adlandırılmasının kökeninde bu durum yer almaktadır. Bu cisimciklerin sistemli ve kademeli bir şekilde yayılımını sürdürdüğü gösterilmiş ve Braak patolojik evreleme sistemi tanımlanmıştır (Braak ve ark. 2003). Bu evreleme genellikle hastalığın klinik evresi ile uyumludur (Braak ve ark.

2003). Genellikle ilk dejenerasyon substantia nigradan önce enterik sinir sisteminde ve olfaktör bulbusta başlamaktadır (Braak ve ark. 2004). Belirtisiz Evre 1/2'de medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktör bulbus/ön olfaktör çekirdekte bozulma gözlenir. Evre 5-6'da ise patoloji neokortekse uzanır (Braak ve ark. 2004). Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) 3. Bölüm skoru, Standardize Mini Mental Test (SMMT) skoru, substantia nigradaki pigment nöron kaybı ve striatal tirozin hidroksilaz derişimi ile daha korele olan yeni bir patolojik evreleme sistemi ise şu şekildedir: Evre 1 Olfaktör Bulbusu Sınırlı, Evre 2a Beyinsapı Baskın Evre2b Limbik Baskın Evre 3 Beyinsapı ve Limbik Evre 4 Neokortikal (Beach ve ark. 2009). Lewy cisimciklerinin depolanma süreci motor belirtilerden 20 yıl önce başlayabilmektedir (Jellinger, 2012). Motor belirtiler ortaya çıktığında substantia nigradaki dopaminerjik nöronların %30'u kaybedilmiş ve %50-60'ının akson uçları hasar görmüş durumdadır (Jellinger, 2012).

Hastalığın motor belirtilerinden olan akinezi ve rijiditenin striatal dopamin eksikliğine bağlı olarak yetersiz motor korteks aktivasyonu ile ilişkili olduğu, tremorun ise kortikoserebellar yollar ve serotonerjik sistemlerdeki dejenerasyonla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Owen, 2004). Motor olmayan belirtilerin (bilişsel ve afektif) nörobiyolojik kökenleri ise daha karmaşıktır.

Lewy cisimciklerinin yanı sıra beta amiloid ve tau cisimciklerinin de PHD'nin geri dönüşümsüz ve kalıcı olan aşamasında yer aldığı düşünülmektedir. Toplum tabanlı bir otopsi çalışmasında BOS beta amiloid azalmasının beyinde amiloid plak depolanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Strozyk ve ark. 2003). PH ve PHD tanılı bireylerde de BOS beta amiloid azalması saptanmıştır (Compta ve ark. 2009; Montine ve ark. 2010). Ayrıca BOS beta amiloid düzeyleri ile sözel bellek ve Stroop test performansları arasında ilişki de gösterilmiştir (Stav ve ark. 2015). İki merkezli ICICLE-PD çalışmasında da BOS beta amiloid düzeyleri ile görsel örüntü tanıma belleği (ÖTB) arasında bir ilişki bulunmuştur (Yarnall ve ark. 2014). BOS beta amiloid düzeylerindeki azalmanın bilişsel bozukluk riskini arttırdığı da birden fazla çalışmada gösterilmiştir (Siderowf ve ark. 2010; Alves ve ark. 2014; Bäckström ve ark. 2015). Dahası NBPH (Normal Bilişli Parkinson Hastalığı) bireylerde bu azalma bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Alves ve ark. 2014). Dikkat çekici bir nokta ise iki çalışmada PH-HKB tanılı bireyler ile NBPH tanılı bireyler arasında BOS beta amiloid düzeyleri açısından fark saptanmamış olmasıdır (Bäckström ve ark. 2015). Öte yandan

ICICLE-PD çalışmasında ise PH-HKB ile ilişkilendirilebilen tek etken beta amiloid olmuştur (Yarnall ve ark. 2014). Bu ilişki aynı zamanda motor bozukluğun alt tipleri açısından da incelenmiş ve postüral instabilite yürüme bozukluğu alt tipi beta amiloid birikimi ile ilişkilendirilmiştir (Alves ve ark. 2013).

BOS tau düzeyleri ile ilgili tablo daha da belirsizdir. PHD ve demansı olmayan PH tanılı bireylerin bir arada olduğu örneklerde adlandırma ve bellek testlerindeki bozulma BOS yüksek tau düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır (Compta ve ark. 2009). Ancak 30 biyobelirtecini incelendiği bir çalışmada ise erken dönem PH tanılı bireylerde BOS tau düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki gösterilmemiştir (Mollenhauer ve ark. 2016). Sonuç olarak PH tanılı bireylerde bilişsel bozulma ile ilgili biyobelirteçlerin değerlendirildiği bir gözden geçirmede beta amiloid ile ilgili bulguların tutarlı olduğu ancak tau ve alfa-sinüklein ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu belirtilmiştir (Johar ve ark. 2017).

PH tanılı bireylerde kortikal kolinerjik aktivite de azalmaktadır ve kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel bozukluk üzerine olan etkisi de bunu desteklemektedir (Perry ve ark. 1985; Liu ve ark. 2015). Postmortem çalışmalarda LCD'de nigrostriatal yolların yanı sıra kolinerjik yollarda da dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (Ohara ve ark. 1998).

PH tanılı bireylerde noradrenerjik yollardaki ve locus ceruleustaki dejenerasyonun önemi yakın zamanda anlaşılmaya başlanmıştır. Elde edilen bulgular noradrenerjik disfonksiyonun yürütücü işlev, çalışma belleği ve dikkat bozuklukları, depresyon, apati, ortostatik hipotansiyon, sirkadyen ritim bozukluğu, koku ayırt etme bozukluğu ve RUDB'nin etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir (Peterson ve Li, 2018; Oertel ve ark. 2019). BOS norepinefrin düzeylerinin düşüklüğü ayrıca donmalarla ilişkilendirilmiş ve norepinefrin öncülü verilmesi ile yürümede düzelme gözlenmiştir (Peterson ve Li, 2018).

Özetle PH-HKB ve PHD'de doğrudan hastalığa özgü olan ya da yaşlanmanın seyrine bağlı olan çok sayıda nöropatolojik ve biyokimyasal süreç (alfa-sinüklein, beta amiloid ve tau gibi) eş zamanlı olarak izlenmektedir (Irwin ve ark. 2013).

2.1.5.4. Nöropsikolojik Bulgular

Parkinson'un 1817'deki orijinal tanısı metninde PH'nin duygusal ve entelektüel becerileri etkilemediği ifade edilmiş olsa da geçen yıllar içerisinde bunun böyle

olmadığı ve hastalığın başlangıcından beri saptanabilen çok çeşitli nöropsikolojik bulgular olduğu gösterilmiştir (Zgaljardic ve ark. 2003). Bu bulgular kabaca genel bilişsel değerlendirmeler ve bilişsel alanların özgül değerlendirmeleri olarak ayrılmaktadır.

PH-HKB tanılı bireylerde genel bilişsel değerlendirme için SMMT, MoCA, Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden Geçirilmiş Versiyonu (ACE-R) ve Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) kullanılabilmektedir. On iki farklı tarama aracını değerlendiren bir çalışma; PH tanılı bireylerde bilişsel tarama için 3 ölçek önermiştir: Parkinson Hastalığı Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (PHBDÖ), MoCA ve DDÖ (Skorvanek ve ark. 2018).

Yürütücü işlevlerin değerlendirildiği otuz üç çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde PH tanılı bireylerde sağlıklı gönüllülere göre fonemik ve semantik akıcılık, sayı uzamı testi (SUT) geri, İST, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve Stroop testlerinde daha düşük performans saptanmıştır (Kudlicka ve ark. 2011). Bu bozuklukların asıl olarak DLPPK, ASK ve OFK ile striatum arasındaki yetersizliklerden köken aldığı gösterilmiştir (Zgaljardic ve ark. 2006). Bir meta-analizde PH tanılı bireylerde yürütücü işlevlerde orta derecede bozulma saptanmış ve bu bozulmanın yaş, eğitim düzeyi, hastalık şiddeti, motor bozukluk şiddeti, genel bilişsel durum ve ilaç dozuyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Chan ve ark. 2018).

Dikkat ve çalışma belleği; PH, PH-HKB ve PHD’de bozukluğu sık olarak saptanan bir alandır. Kısa süreli belleği değerlendiren SUT gibi testlerin performansı ile ilgili sonuçlar tutarsızdır (Raskin ve ark. 1990; Pahwa ve ark. 1998; Ridenour ve Dean, 1999). Özellikle SUT geri performansını daha düşük bulan çalışmalar bulunmaktadır (Cooper ve ark. 1993; Kudlicka ve ark. 2011). Dikkat kaynaklarının kullanımı ve bilgi işleme sürecini gerektiren testlerde bozulma ise yaygındır. Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu tarafından dikkat ve çalışma belleği alanını değerlendirmek için İST, Stroop Testi ve Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği-Düzenlenmiş’in (WAIS-R) Harf-Rakam Dizisi (HRD) alt testi önerilmiştir (Litvan ve ark. 2012).

Bellek bozuklukları; PH tanılı bireylerde sıklıkla görülür. PH-HKB tanılı bireylerde bazı büyük örneklemler çalışmalarda bozukluğuna en sık rastlanan bilişsel alan bellek olmuştur (Aarsland ve ark. 2010; Yarnall ve ark. 2014). Birçok bilişsel alanda olduğu gibi erken dönemde demansı olmayan PH tanılı bireylerde bellek bozuklukları frontostriatal disfonksiyona ve yürütücü işlevlerdeki bozulmaya (dikkat,

çalışma belleği, öğrenme, anıyı depolama, organize etme ve geri çağırmadaki yetersizlikler gibi) bağlıdır (Getz ve Levin, 2017; Taylor ve ark. 1990). Küçük örneklemli bir çalışmada demansı olmayan PH tanılı bireylerdeki bellek bozukluğunun geri çağırma güçlüğünden çok yeni bilgiyi öğrenme güçlüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir (Chiaravallotti ve ark. 2014). Son olarak bir çalışmada 31 sağlıklı gönüllü, 16 PH-HKB tanılı birey ve 18 NBPH birey görsel ve sözel bellek açısından karşılaştırılmıştır (Bezdicek ve ark. 2019). Bu çalışmada PH-HKB ve NBPH tanılı bireylerde kontrollere göre özellikle görsel bellekte kaydetme ve geri çağırma yetersizliği olduğu gösterilmiştir. Ancak PH-HKB tanılı bireylerde ek olarak ipucuyla anımsama sırasında ilişkilendirme ve bağlama yetersizliği de saptanmıştır. Ek olarak ön hipokampus ile superior parietal lobül/precuneus arasında bağlantısallık azlığı saptanmış ve hipokampal bağlantısallık, bellek performansı ile ilişkili bulunmuştur (Bezdicek ve ark. 2019).

Görsel-mekansal işlev bozuklukları da PH, PH-HKB ve PHD’de görece sık olarak gözlenir ancak ne kadarının birincil görsel-mekansal işlev bozukluğu olduğu ve ne kadarının yürütücü işlevlerdeki bozukluğa sekonder olduğu net değildir ve çalışma sayısı görece azdır. Altı farklı görsel-mekansal testin birlikte uygulandığı bir çalışmada PH tanılı bireylerde görsel-mekansal işlevlerin kademeli olarak bozulduğu gösterilmiştir (Levin ve ark. 1991).

Dil işlevleri PH ve PHD’de büyük ölçüde korunmuştur (Getz ve Levin, 2017). PH tanılı bireylerde yürütücü işlevlerle bağlantısı bulunmayan dil testlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Getz ve Levin, 2017).

2.1.5.5. Nörogörüntüleme Bulguları

PH tanılı bireylerde substantia nigra sinyalinde azalma, putamen ve pallidum demir içeriğinde artma saptanmıştır (Duguid ve ark. 1986; Ye ve ark. 1996). PHD tanılı bireylerde yapısal MRG çalışmaları tüm beyin atrofisine işaret etse de temporal baskınlığı AH kadar fazla değildir (Emre ve ark. 2007). PH ve PHD tanılı bireyler arasında ise anlamlı bir oksipital atrofi farklılığı bulunmaktadır (Emre ve ark. 2007). Yine de sonuçların anlamlılığı, mevcut çalışmaların kalitesi ve örneklemelerin büyüklüğü PH ve PHD arasında tutarlı bir kortikal atrofi farklılığını tanımlamak için yetersiz kalmaktadır (Emre ve ark. 2007). PH-HKB için ise ICICLE-PD çalışmasında hiçbir yapısal görüntüleme bulgusunun belirteç olmadığı bildirilmiştir (Yarnall ve ark.

2014). Öte yandan yapısal bağlantısallığı değerlendiren ak madde değişikliklerinin bilişsel işlevlerle olan ilişkisi gri madde değişikliklerine göre daha tutarlıdır ve semantik akıcılık, bellek ve planlama gibi işlevlerle ilişkisi gösterilmiştir (Biundo ve ark. 2016). İşlevsel bağlantısallık da NBPH bireylerde birtakım farklılıkları ortaya çıkarmaktadır. Bir işlevsel MRG çalışmasında NBPH bireylerde sağ medial temporal lob ve bilateral inferior paryetal korteksin Olağan Durum Ağı (ODA) ile bağlantısallığında azalma saptanmış ve bu azalmanın bilişsel işlevlerle (Kısa ve uzun süreli bellek, görsel-mekansal çalışma belleği, görsel-mekansal algı, yapılandırma) ilişkili olduğu ancak hastalık süresi, motor bozukluğun şiddeti ve levodopa eşdeğer dozları (LED) ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Tessitore ve ark. 2012). Tedaviyle ortaya çıkan işlevsel bağlantısallık değişikliklerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada levodopanin PH tanılı bireylerde sensorimotor ağ, ODA ve dikkat ağlarında bağlantısallık artışı yaptığı saptanmıştır (Evangelisti ve ark. 2019).

PH-HKB tanılı bireylerde de işlevsel bağlantısallık incelemeleri ön plana çıkmaktadır. Bir multimodal MRG meta-analizinde PH-HKB ile NBPH arasında beyin hacimleri arasında farklılık olmadığı ancak bilateral superior paryetal lobüller ve prekuneus arasında işlevsel bağlantısallık kaybı olduğu gösterilmiştir (Bezdicek ve ark. 2018). İleri analizlerde de işlevsel bağlantısallık kaybının dorsal dikkat ağı (DDA) yapılarına ait olduğu ve örneklemdaki dikkat bozukluğu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bezdicek ve ark. 2018). Bu sonuçlar DDA'nın PH-HKB'de tanısız ve prognostik önemi ile ilgili öncül kanıtları sunmaktadır. Çok sayıda çalışma da PH-HKB'de frontostriatal disfonksiyon hipotezi ile uyumlu olarak ODA, DDA ve frontoparyetal ağ arasındaki işlevsel bağlantısallıkların azaldığını göstermiştir (Biundo ve ark. 2016). Benzer şekilde serebral ağ topolojisinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği bir çalışmada da PH-HKB tanılı bireylerde NBPH bireylere göre global ağ etkinliğinde azalma ile frontal ve paryetal kortekslerin bölgesel etkinliğinde azalma saptanmıştır (Pereira ve ark. 2015). Dinamik işlevsel bağlantısallığı inceleyen bir çalışmada ise PH-HKB tanılı bireylerde NBPH bireylere göre somatomotor ağ ve bilişsel kontrol ağları arasındaki işlevsel bağlantısallıkta azalma olduğu saptanmıştır (Díez-Cirarda ve ark. 2018).

PHD tanılı bireylerde belirgin olarak azalmış olduğu gösterilen Kortikal Kan Akımı (KKA), NBPH bireylerde sağlıklı kontrollere göre sıklıkla normal ya da yalnızca frontal bölgelerde azalmış olarak saptanmıştır (Antonini ve ark. 2001). Bir çalışmada ise

demansı olmayan PH tanılı bireylerde demansı olanlara göre frontal ve paryetal kan akımında daha az kayıp gözlenirken demansı olanlarda oksipital bölgelere uzanan bir kanlanma azalması bulunmuştur (Kasama ve ark. 2005). PH-HKB tanılı bireylerde ise NBPH bireylere göre arka kortikal alanlarda hipometabolizma gösterilmiştir (González-Redondo ve ark. 2014). Aynı çalışmada PHD tanılı bireylerde aynı alanlarda atrofi gösterilmiş olması nedeniyle yazarlar önce hipometabolizma ve ardından atrofi ile giden iki aşamalı bir dejenerasyon süreci olduğunu öne sürmüşlerdir (González-Redondo ve ark. 2014). İki yıl arayla bilişsel durumun incelendiği bir çalışmada bilişsel bozulması olanlarda bilişsel durumda değişim olmayanlara göre bilateral prekuneus, sol orta temporal ve sol fusiform girusta hipometabolizma gösterilmiştir (Tard ve ark. 2015). Altı yıla varan izlem sürelerine sahip bir boylamsal çalışmada da izlemde PHD gelişenlerde başlangıçta posterior singulat ve görsel asosiasyon kortekslerindeki hipometabolizma saptanmıştır (Bohnen ve ark. 2011).

Kolinerjik iletimin değerlendirildiği çalışmalarda PHD tanılı bireylerde PH tanılılara göre daha fazla kolinerjik defisit gözlenmiş olsa da belirgin bir fark bulamayan çalışmalar da vardır (Hilker ve ark. 2005; Bohnen ve ark. 2006). Kolinerjik aktivitedeki kayıplar yürütücü işlevler, dikkat ve çalışma belleği bozukluğu ile ilişkili bulunurken motor belirti şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır (Bohnen ve ark. 2006). PH tanılı bireylerde 18-fluorodeoksiglukoz-dopa tutulumunun motor belirti şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmişse de (Brooks ve ark. 1990); dopaminerjik kayıp ve bilişsel bozulma ilişkisi açısından da tutarsızlık söz konusudur. Her ne kadar bir çalışmada PHD tanılı bireylerde demansı olmayan PH tanılı bireylere göre bilateral ventral striatum, sağ kaudat nükleus ve bilateral anterior singulatta 18-Fluorodeoksiglukoz-dopa tutulumunda bir azalma saptansa da (Ito ve ark. 2002) diğer çalışmalarda replike edilememiştir (Rinne ve ark. 2000; Colloby ve ark. 2005). Öte yandan dopamin taşıyıcısındaki azalma ise PHD ve LCD tanılı bireyleri AH tanılı bireylerden ayırmak için yeterli bulunmuştur (O'Brien ve ark. 2004). Dopamin taşıyıcısı alımındaki azalma; yürütücü işlevler ve çalışma belleğindeki bozulmayla ilişkilendirilmiştir (Ekman ve ark. 2012; Pellecchia ve ark. 2015). Kaudattaki dopamin alımının özellikle yaş ve BOS bulguları ile birleştirildiğinde PH'ta 2 yıl içerisindeki bilişsel bozulma (MoCA skoru) için iyi bir gösterge olabileceği saptanmıştır (Schrage ve ark. 2017). Son olarak BOS bulgularına benzer şekilde beyinde amiloid bağlanmasını inceleyen çalışmalar da başlangıçtaki artmış amiloid bağlanmasının PH'ta bilişsel bozulma riskini arttırdığı ve amiloid

bağlanması düzeyinin bilişsel işlevlerle ters yönde ilişki olduğunu göstermektedir ancak bu ilişki LCD’de daha yüksektir (Gomperts ve ark. 2012; Akhtar ve ark. 2017). Öte yandan kortikal beta amiloid bağlanması ile ilişki bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır (Maetzler ve ark. 2008; Edison ve ark. 2013). Son olarak bir çalışma beta amiloid düzeyleri açısından PH-HKB ile sağlıklı gönüllüler arasında fark bulmamış ve bilişsel test performansları ile amiloid bağlanma düzeyleri arasında da bir ilişki elde edilememiştir (Melzer ve ark. 2019). Bu durum beta amiloid plaklarının PH tanılı bireylerde demans gelişiminde sınırlı bir katkısı olduğu biçiminde yorumlanmıştır (Melzer ve ark. 2019).

2.1.5.6. Elektrofizyolojik Bulgular

PH ve PHD tanılı bireylerde elektrofizyolojik bozukluklar, dinlenim durumundaki spontan EEG (Elektroensefalografi) ölçümleri ile ya da OİP ile incelenmektedir.

PHD tanılı bireylerde de demansı olmayan PH tanılı bireylere göre EEG aktivitesinde daha fazla yavaşlama saptanmıştır (Soikkeli ve ark. 1991). Bir çalışmada PHD tanılı bireylerde demansı olmayan PH tanılı bireylere göre göreceli alfa gücü daha düşük olarak saptanmıştır (Neufeld ve ark. 1994). On PHD, 10 demansı olmayan PH ve 10 sağlıklı gönüllü ile yürütülen bu çalışmada alfa gücündeki değişimin motor belirti şiddeti ile ilişkisiz olması dikkat çekicidir (Neufeld ve ark. 1994). PH tanılı bireylerde sağlıklı yaşlılara göre diffüz yavaşlama olduğunu bildirenler de bulunmaktadır (Serizawa ve ark. 2008). Bilişsel işlevlerle bağlantılı olduğu gösterilen Global Alan Senkronizasyonu’nu (GAS) inceleyen bir çalışmada ise PH tanılı bireylerde gözler kapalıyken dinlenim durumunda teta GAS artması, fotik uyarım sonrasında da arka kortikal elektrotlarda GAS azalması gözlenmiştir (Pugnetti ve ark. 2010).

Yetmiş beş HKB ve 75 PH-HKB tanılı bireyi 75 sağlıklı yaşlı gönüllü ile karşılaştıran bir çalışma, sağlıklılara göre HKB tanılı bireylerde arka alfa2 ve alfa 3 kaynak aktivitelerini daha düşük olarak saptarken PH-HKB tanılı bireylerde paryetal delta kaynak aktivitesini daha düşük olarak bildirmiştir (Babiloni ve ark. 2017). Paryetal delta ve alfa kaynaklarının SMMT skorları ile ilişkili olduğu ve her 2 grubu da sağlıklılardan ayırt edici gücünün yeterli olduğu belirlenmiştir (Babiloni ve ark. 2017). PH tanılı bireylerde bilişsel işlevleri değerlendiren kapsamlı bir proje olan PACOS çalışmasının bir alt grubunda da Kantitatif EEG (QEEG) analizleri yapılmıştır (Mostile

ve ark. 2019). Bu çalışmada PH-HKB tanılı bireylerde NBPH tanılı bireylere göre oksipital bölgelerde azalmış alfa aktivitesi, frontal bölgelerde artmış ve paryetal bölgelerde azalmış beta, teta ve delta aktivitesinin yanı sıra oksipital bölgelerde azalmış alfa güç spektral yoğunluğu ve sol temporal bölgede artmış delta güç spektral yoğunluğu saptanmıştır (Mostile ve ark. 2019).

EEG parametrelerini bilişsel işlevlerle ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yirmi biri PHD eştanılı otuziki PH tanılı bireyden oluşan bir örnekleme (%75 erkek) EEG frekansları SMMT skorları ile orta derecede ($r = 0,46$) ilişkili bulunmuştur (Sinanović ve ark. 2005). Ortalama Hoehn-Yahr evresi 2,68 olan yüz PH tanılı bireyin tüm bölgelerdeki spektral oran ile SMMT skorları arasında da güçlü bir ilişki bulunmuştur (Morita ve ark. 2011). PH-HKB tanılı bireylerde de EEG spektral güç değerleri ile bilişsel işlevler arasında bağlantı bulunmuştur, PH-HKB grubundaki EEG parametreleri NBPH ile PHD arasında yer almıştır (Caviness ve ark. 2007). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da bilişsel yakınmaları bulunmayan ve SMMT skoru 25'in üzerinde olan 45 PH tanılı bireyin QEEG kayıtları sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır (Güner ve ark. 2017). Alfa spektral gücü ve spektral oranlar tüm bölgelerde sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olarak saptanmış ve SMMT skorları ile ilişkili bulunmuştur (Güner ve ark. 2017). Görsel-mekansal işlevleri Saat Çizme Testi (SÇT), Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (ROKŞT) ve Blok Örüntü Testi (BÖT) ile değerlendiren bir çalışmada da görsel-mekansal işlev performansı düşük olan grupta ROKŞT skoru ile paryetal ve oksipital alfa/teta oranları arasında bağlantı saptanmış, ancak yüksek performans olan grupta bu ilişki gösterilmemiştir (Eichelberger ve ark. 2017). Dört yıllık boylamsal bir manyetoensefalografi çalışmasında da PH tanılı bireylerde sağlıklı gönüllülere göre baskın tepe frekansın azaldığı, spektral teta gücünün arttığı, alfa1 ve alfa2 gücünün azaldığı gösterilmiştir (Olde Dubbelink ve ark. 2013). Ayrıca bu çalışmada delta ve teta gücünde artma ile alfa1, alfa2 ve gama gücündeki azalmanın bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkili olduğunun saptanmış olması dikkat çekicidir (Olde Dubbelink ve ark. 2013). Makine öğrenmesi yöntemlerini kullanan üç yıllık boylamsal bir çalışmada da global göreceli medyan teta gücü yüksekliğinin yürütücü işlevler ve çalışma belleğindeki bozulma için en önemli yordayıcı olduğu saptanmıştır (Cozac, Chaturvedi ve ark. 2016). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada PHD tanılı bireylerde en düşük, sağlıklı kontrollerde en yüksek alfa gücü saptanırken PH-HKB tanılı bireyler arada yer almıştır (Yılmaz ve ark. 2020). Bu çalışmada ayrıca

tüm gruplarda SMMT skorları, arka bölgelerdeki alfa gücü ile ilişkili bulunmuş, PH-HKB tanılı bireylerdeki sözel bellek skorları ise paryetal alfa gücü ile ilişkili bulunmuştur (Yılmaz ve ark. 2020).

QEEG'nin hastalıkla ilişkili diğer klinik parametrelerle ilişkisini bildiren on çalışma bulunmaktadır (Geraedts ve ark. 2018). Bir çalışmada hastalık süresi ile beta gücü korele bulunmuş, ancak daha iyi tasarım kalitesine sahip üç çalışmada bu sonuç doğrulanmamıştır (Geraedts ve ark. 2018). Bir çalışmada MDB eştanılı PH tanılı bireylerde bu eştanının olmadığı PH tanılı bireylere göre daha düşük alfa1 gücü saptanırken başka bir çalışmada EEG asimetrisi ile depresyon şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır (Geraedts ve ark. 2018). Apati düzeyleri bir çalışmada yüksek gama gücü ile doğru, alfa2 Faz Gecikme Endeksi (FGE) ile ters ilişkili bulunmuştur (Geraedts ve ark. 2018). FGE düşük ve yüksek apati skorları olan grupları %82 doğrulukla ayırt edebilmiştir (Geraedts ve ark. 2018). RUDB eştanılı PH tanılı bireylerde bu eştanının olmadığı PH tanılı bireylere göre daha yüksek teta gücü ve daha düşük baskın frekans olduğu bildirilmiştir (Geraedts ve ark. 2018). Yaşam kalitesini inceleyen bir çalışma koherans ile bir ilişki olmadığını bildirirken bir çalışma da koku bozukluğu ile dinlenme durumundaki QEEG parametreleri arasında bağlantı olmadığını saptamıştır (Geraedts ve ark. 2018).

Bir gözden geçirmede PH tanılı bireylerde tedavilerle ortaya çıkan QEEG değişikliklerinin incelendiği yedi çalışma olduğu bildirilmiştir (Geraedts ve ark. 2018). Dopaminerjik tedavilerin etkilerini inceleyen beş çalışmanın ikisi herhangi bir değişiklik bildirmemiş, diğerlerinde ise alfa ve beta gücünün arttığı, alfa gücü asimetrisinin dopa yanıtı ile ilişkili olduğu, başlangıçta yüksek olan beta ve gama koheransının azaldığı bildirilmiştir (Geraedts ve ark. 2018). Derin Beyin Uyarımı'nın (DBU) etkilerini inceleyen diğer iki çalışmanın ilkinde baskın frekansta artma, ikincisinde ise frontal ve paryetal beta gücünde artma saptanmıştır (Geraedts ve ark. 2018). Özetle tedavilerin QEEG üzerinde oluşturabileceği değişiklikler ile ilgili bir tutarlı bir örüntü saptanamamıştır, ancak tedavi yanıtını ve uzun dönem seyrini yordamada kullanılabilmek potansiyelini korumaktadır.

Dinlenme durumundaki EEG ile değerlendirilen işlevsel bağlantısallık ölçümleri de PH tanılı bireylerde kortikal iletişimin incelenmesinde önemli katkılar sağlamıştır. Demansı olmayan PH tanılı bireylerde alfa bandındaki sol frontal ve sol paryetal bölge arasındaki koherans, yürütücü işlevlerle ilişkili bulunurken alfa bandında sağ frontal ile

sağ frontoparyetal bölgeler arasında ve teta bandında hem sağ hem sol frontoparyetal bölgeler arasındaki koheransın yürütücü işlevlerle bir ilişkisi gösterilmemiştir (Teramoto ve ark. 2016). NBPH bireylerde de sağlıklı gönüllülere göre delta ve teta bantlarında frontal interhemisferik koheransın arttığı ve bu koheransın yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (Carmona ve ark. 2017). Ek olarak bir çalışmada PH tanılı bireylerde alfa2 bandındaki sol frontopolar bağlantısallık, apati ile ters yönde ilişkili bulunmuştur (Hatz ve ark. 2017). Bir çalışmada işlevsel bağlantısallık ile aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya dikkat akışları değerlendirilmiştir (Bin Yoo ve ark. 2018). Bu çalışmada sağlıklı gönüllülere göre aşağıdan yukarıya dikkat akışında görece daha yüksek bilateral gama aktivitesi, yukarıdan aşağıya dikkat akışında ise görece daha yüksek alfa2 aktivitesi saptanmıştır (Bin Yoo ve ark. 2018). Ayrıca yukarıdan aşağıya dikkat akışının parçası olan posterior paryetal kortekste daha yüksek alfa2-gama eşleşmesi saptanmıştır (Bin Yoo ve ark. 2018). PH-HKB ve NBPH ile sağlıklı gönüllülere karşılaştıran bir çalışmada da NBPH bireylerde sağlıklı gönüllülere göre daha düşük inter ve intrahemisferik (frontoparyetal, frontotemporal) alfa2 koheransı; PH-HKB tanılı bireylerde ise daha yüksek intra ve arka interhemisferik (frontoparyetal) alfa2 ve beta1 koheransı saptanmıştır (Carmona Arroyave ve ark. 2019). Ayrıca PH-HKB tanılı bireylerde NBPH bireylere göre daha düşük frontal beta koheransı saptanmıştır (Carmona Arroyave ve ark. 2019). Bir çalışma ise NBPH ve PH-HKB tanılı bireyler işlevsel bağlantısallığı FGE ile değerlendirmiştir (Chaturvedi ve ark. 2019). Bu çalışmada özellikle delta ve teta bandındaki FGE parametrelerinin PH-HKB için ayırt edici gücünün spektral frekanslardan daha fazla olduğu saptanmıştır (Chaturvedi ve ark. 2019). Ayrıca bellek ile teta FGE arasında, dikkat ile beta FGE arasında ilişki saptanmıştır (Chaturvedi ve ark. 2019). Bu sonuçlar PH-HKB tanılı bireylerde frontostriatal disfonksiyon ya da diğer patolojik süreçlerin büyük kortikal ağların işleyişini değiştirebileceği ve QEEG'nin NBPH'tan PH-HKB'ye geçiş sürecini anlamada katkı sağlayabileceğini göstermiştir.

Hareket bozukluklarına sahip bireylerin bilişsel işlevlerini değerlendirmede OİP yanıtları da, nöropsikolojik test sonuçlarından daha fazla önem kazanır. Bunun nedeni motor belirtilerin, nöropsikolojik test sonuçlarını önemli ölçüde etkilerken, OİP yanıtlarına belirgin bir etkide bulunmamalarıdır (Seer ve ark. 2016). Zira testlerin reaksiyon zamanlarını uzatan nedenlerin her zaman P3 gibi OİP bileşenlerinin latanslarını etkilemediği bildirilmiştir (Linden, 2005). Uyarının değerlendirilme

sürecini etkileyen nedenler hem P3 latansını hem de reaksiyon zamanını uzatırken yanıt seçimi ve uygulanmasını etkileyen nedenler yalnızca reaksiyon zamanını uzatmaktadır (Duncan ve ark. 2005). PH tanılı bireylerde DBU'nun motor belirtilerde sağladığı belirgin düzelmeye karşın OİP parametrelerinin değiştirmemesi de OİP incelemelerinin motor belirtilerden etkilenmediğini desteklemektedir (Gerschlager ve ark. 2001; Kovacs ve ark. 2008; Naskar ve ark. 2010).

OİP yanıtlarını değerlendirmek için sıklıkla işitsel oddball paradigması kullanılmaktadır. Altmış beş çalışmanın yer aldığı bir gözden geçirmede PH ve PHD'de en sık gözlenen OİP değişiklikleri; oddball paradigması ile ilişkili P2, N2 ve P3 dalgalarının latanslarında uzama ve P3 genliğinde azalma olarak bildirilmiştir (Seer ve ark. 2016). Aynı gözden geçirmede P3b latanslarındaki uzamanın PHD tanılı bireyler için gösterge olabileceği, bu artışın nedeninin dopaminerjik eksiklik olmayabileceği ve dopaminerjik ilaç tedavileri ile düzelmediği belirtilmiştir (Seer ve ark. 2016). PH tanılı bireylerde görsel OİP oluşturan kaynakların (jeneratör) lokalizasyonu da incelenmiş ve sağlıklı gönüllülere göre frontostriatal yetersizlik görüşünü destekleyecek şekilde DLPFK'da jeneratörlerin daha az olduğu ve frontoparyetal ağın bozulduğu saptanmıştır (Bocquillon ve ark. 2012). Aynı ekibin sonraki çalışmasında da hem DLPFK hem ASK'da N2 jeneratörlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Bocquillon ve ark. 2015).

P3 latansı açısından PH tanılı bireyler ile sağlıklı gönüllüler arasında fark bulan (Aotsuka ve ark. 1996; Tachibana ve ark. 1997; Sohn ve ark. 1998; L. Wang ve ark. 1999) ve bulmayan çalışmalar bulunmaktadır (Hayashi ve ark. 1993; Toda ve ark. 1993; Pirtosek ve ark. 2001; Wang ve ark. 2002). İşitsel OİP sırasında kaydedilen N1/P2 bileşeninin ön uyaran aracılı inhibisyonunu değerlendiren bir çalışma ise kontrollere göre AH, LCD ve PHD tanılı bireylerde de azalma bildirmiştir (Perriol ve ark. 2005).

PH-HKB tanılı bireylerde yapılan bir çalışmada ise P3 latansının daha uzun ve genliğinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Yılmaz ve ark. 2017). Bu nedenle P3 ölçümünün PH-HKB ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir araç olabileceği de belirtilmiştir (Yılmaz ve ark. 2017). Öte yandan ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise PH-HKB tanısı dışlanan NBPH bireylerde F3, Fz, Cz, C4, Pz ve P4 elektrot bölgelerinde kaydedilen P3 genlik değerleri sağlıklı gönüllülerden daha düşük bulunmuştur (Özmüş ve ark. 2017). Aynı araştırmacı ekibinin yürüttüğü başka bir çalışmada da görsel OİP kayıtlarındaki P3 genliğinin PH-HKB tanılı bireylerde NBPH bireylerden daha düşük olduğu, NBPH bireylerde ise sağlıklı gönüllülerden daha düşük

olduğu saptanmıştır (Hünerli ve ark. 2019). Ayrıca PH tanılı bireylerde oddball testi sırasında EEG ölçümleri sağlıklı gönüllülere göre delta ve teta aktivitesinde yavaşlama olduğunu açığa çıkarmıştır (Güntekin ve ark. 2018). Bu sonuçlar OİP yanıtlarının PH-HKB tanısı ve izlemindeki rolünün önemine dikkat çekmektedir.

PH ve PH-HKB tanılı bireylerde P3 genlikleri de çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmuştur. PH tanılı bireylerde işitsel P3 ile en güçlü korelasyonları gösteren testlerin soyutlama, kısa süreli bellek, görsel-mekansal algı olduğu saptanmıştır (Pang ve ark. 1990). Başka bir çalışmada PH tanılı bireylerde P3 latansı ile kavram oluşturma, P3 genliği ile seçici dikkat ve anlamsal kategorizasyon arasında ilişki gösterilmiştir (Iijima ve ark. 2000). Bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiş olan görsel varsanların bulunduğu bir PH örnekleminde de P3 ile İST, SUT, WKET, ROKŞT, sözel akıcılık ve WAIS-R Benzerlikler testi skorları arasında ilişki saptanmıştır (Chang ve ark. 2016). Kapsamlı bir gözden geçirmede P3 ile SMMT, İST, sözel akıcılık, kurulumu değiştirme ve planlama işlevleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Seer ve ark. 2016). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Stroop testi ile P4, SUT ileri ile C3 ve Pz, SUT geri ile O1, sözel akıcılık ile F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, ve Oz elektrotlarındaki P3 genlik değerleri arasında orta düzeyde ilişki saptanmıştır (Özmüş ve ark. 2017). PH tanılı bireylerde P3 latansının da SMMT ve Luriya testi skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lukhanina ve ark. 2008). Başka bir çalışmada ise P3 latansı ile Raven Progresif Matristler Testi ve WKET performansı arasında ters yönde ilişki gösterilmiştir (Katsarou ve ark. 2004).

PH ve PH-HKB tanılı bireylerde Olaya İlişkin Salınımlar'ın (OİS) incelendiği çalışmalar görece azdır. PH-HKB, NBPH ve PHD tanılı bireyler, sağlıklı gönüllüler ile oddball paradigması sırasındaki OİS açısından karşılaştırılmış ve tüm gruplar arasında sağlıklı gönüllülerden demansa doğru kademeli olarak kötüleşen Olaya İlişkin Delta Salınımları (OİDS) bulunmuştur (Güntekin ve ark. 2018). Bu nedenle OİDS'nin PHD, PH-HKB ve NBPH arasında bir ayırt edici belirteç olabileceği öne sürülmüştür.

PH-HKB tanılı bireylerde SPT sırasında ölçülen EEG kayıtlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Parkin mutasyonu olan ve olmayan erken başlangıçlı PH tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre bozulmuş SPT performansı, SPT sırasında Basma koşulunda artmış P3 latansı ve azalmış P3 genliği saptanırken Parkin mutasyonu olmayan grupta diğer 2 gruba göre Bas koşulunda azalmış P3 genliği saptanmıştır (Uslu ve ark. 2020).

2.1.6. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozuklukta Tedavi Yaklaşımları

2.1.6.1. Farmakoterapi

PH ve PHD tanılı bireylerde dopaminerjik tedavilerin bilişsel durum üzerine etkileri çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir (Poletti ve Bonuccelli, 2013). Dopaminerjik tedavi dorsal ve ventral striatumda dopamin artışı meydana getirmektedir. Özetle dopaminerjik tedavi ile genellikle DLPFK devresi ile ilişkili bilişsel işlevlerde çeşitli derecelerde düzelme elde edilirken ventral striatum-OFK devresi ile ilişkili işlevlerde bozulma gözlenmektedir (Cools, 2006).

PHD tedavisinde ilk araştırılan farmakolojik ajanlar AH'takine benzer şekilde kolinesteraz inhibitörleri olmuştur. Dört çift-kör plasebo kontrollü çalışmanın bulgularını değerlendiren bir meta-analizde rivastigmin ve donepezilin bilişsel bozuklukları ve ölüm oranlarını azalttığı belirlenmiştir (Pagano ve ark. 2015). Ancak bu meta-analizde tremor ve genel yan etki sıklığında artma saptanmış olması önem arz etmektedir (Pagano ve ark. 2015). Rivastigminin uygulandığı tek çalışma çıkarıldığında bu artışın ortadan kalkması donepezilin benzer etkili ancak daha güvenli bir terapötik ajan olduğunu düşündürmektedir (Pagano ve ark. 2015). Ayrıca motor belirtiler üzerine herhangi bir etki gösterilmemiştir (Pagano ve ark. 2015). PHD'de çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların bilişsel alanlar üzerine etkisinin ilk kez değerlendirildiği bir gözden geçirme ve meta-analizde de; rivastigminin ve genel olarak kolinesteraz inhibitörlerinin dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler, bellek ve dil işlevleri üzerine olumlu etki yaptığı ancak görsel-mekansal işlevleri ve düşme sıklığını etkilemediğini bildirmiştir (Meng ve ark. 2018). Ayrıca kolinesteraz inhibitörlerinin motor ve davranışsal belirtileri de azalttığı belirlenmiştir (Meng ve ark. 2018). Memantinin de dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevlerdeki bozuklukları azalttığı ancak düşme sıklığını etkilemediği bildirilmiştir (Meng ve ark. 2018). Önceki meta-analizlere benzer şekilde donepezil ve memantinin yan etki sıklığı plasebodan farksız olarak saptanırken rivastigminin yan etkilerinin plasebodan fazla olduğu bulunmuştur (Meng ve ark. 2018). Ülkemizde yürütülen bir 76 haftalık açık etiketli randomize çalışmada rivastigminin PHD tanılı bireylerde etkililik ve güvenliliği gösterilmiştir (Emre ve ark. 2014.). Rivastigmin PHD tedavisinde kullanılmak için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (Litvan ve ark. 2018).

Yakın zamanda uyanıklık ve dikkati artırıcı özelliği bulunan modafinil, atomoksetin gibi ilaçlara olan ilgi artmıştır. Dopaminerjik ve kolinerjik tedavilerle belirgin bir düzelme sağlanamamış aksine kötüleşme gösterilmiş olan dürtü kontrol ve karar verme bozuklukları gibi OFK ilişkili işlev bozuklukların tedavisinde noradrenerjik bir ajan olan atomoksetinin etkinliği çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş ve Dur Sinyali Testi (DST) ile değerlendirilen yanıt inhibisyonunun yanı sıra dikkat, sorun çözme ve karar verme testlerinde de performans artışı saptanmıştır (Kehagia ve ark. 2014). Bir sistematik gözden geçirmede atomoksetinin dürtüsellik ve risk alımını azalttığı, genel bilişsel durum üzerine de olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Warner ve ark. 2018). Atomoksetinin ayrıca PH tanılı bireylerde sağ Inferior Frontal Girus-sağ dorsal ASK arasındaki bağlantısalılığı arttırdığı ve bu artışın semantik akıcılık performansındaki değişimle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Borchert ve ark. 2016). PH-HKB tanılı bireylerde ise on haftalık bir randomize kontrollü çalışmada atomoksetinin öz bildirim ölçeklerinde dikkat ve dürtüsellik azaltmakla birlikte nesnel testlerde bir düzelme sağlamadığı saptanmıştır (Hinson ve ark. 2017).

PH-HKB tanı ölçütlerinin yakın zamanda tanımlanmış olması, kapsadığı bilişsel bozuklukların heterojenitesi ve kökeninin tam olarak anlaşılamaması nedeniyle, hastalığın tedavisinde kısıtlı bir ilerleme kaydedilebilmiştir (Litvan ve ark. 2018). Farklı ilaçların etkinliği incelenmiş olmasına rağmen ilaçların etkinliğiyle ilgili kanıtlar yetersizdir ve PH-HKB dönemindeki bilişsel bozukluklar için onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır (Litvan ve ark. 2018).

2.1.6.2. Bilişsel Rehabilitasyon Yaklaşımları

Bilişsel rehabilitasyon uygulamaları da, nöropsikiyatrik rehabilitasyonda yeğlenen uygulamalardandır. PH tanılı bireylerde bilişsel eğitim ve rehabilitasyon uygulamalarının bilişsel işlevleri güçlendirdiği ve donmaları azaltabildiği gösterilmiştir (Leung ve ark. 2015; Walton ve ark. 2018). Dikkat bozukluğu saptanan PH tanılı bireylere uygulanan 6 haftalık bireyselleştirilmiş bilişsel eğitimin uygulandığı bir çalışmada merkezi yürütücü ağda (DLPFK) ve dikkat ağında (superior parietal lobül) aktivite artışı gösterilmiştir (Cerasa ve ark. 2014). Yedi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde çalışma belleği, işlem hızı ve yürütücü işlevlerde yüksek etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı olduğu ancak genel bilişsel durum,

bellek, görsel-mekansal işlevler, dikkat, depresyon, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bir düzelme sağlamadığı gösterilmiştir (Leung ve ark. 2015). On üç çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirmede ise bilişsel eğitimin parietal ve prefrontal bölgelerdeki aktiviteyi ve işlevsel bağlantısalılığı arttırarak bilişsel işlevler üzerine kısa süreli ve orta düzeyde bir performans artışı sağlayabildiği ancak iyi tasarlanmış çalışma sayısının az olduğu belirtilmiştir (Glizer ve Macdonald, 2016).

2.1.6.3. Beyin Uyarımı Temelli Yaklaşımlar

PH tedavisinde ilk olarak girişimsel beyin uyarımı yöntemleri araştırılmıştır. Ağırlıklı olarak motor belirtilerin tedavisi için planlanan bu tedavilerden subtaalamik nükleus ve pedinkülopontin nükleusa uygulanan DBU'nun bilişsel bozuklukların tedavisi için de kullanılabileceği belirtilmiş olmakla birlikte, bir gözden geçirmede DBU'nun PH tanılı bireylerde bilişsel işlevleri bozabildiği de bildirilmiştir (Kurtis ve ark. 2017). Ayrıca DBU'nun girişimsel bir yöntem olması ilk seçenek olarak kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle PH-HKB tanılı bireylerde güvenilir, ucuz ve etkili yeni tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.

Girişimsel yöntemlerin yanı sıra GOBU yöntemleri de günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. GOBU için en sık kullanılan iki yöntem, repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU) ve transkraniyal Doğru Akım Uyarımı'dır (tDAU). Repetitif TMU PH tanılı bireylerde önceleri ağırlıklı olarak motor belirtilerin tedavisinde kullanılmıştır. Yirmi üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde özellikle bilateral M1 bölgesine yüksek frekanslı repetitif TMU'nun etkili olduğu belirtilmiştir (Yang ve ark. 2018). PH tanılı bireylerdeki MDB tedavisinde de repetitif TMU'nun etkinliği iyi tasarlanmış iki klinik çalışmada incelenmiş ve kısa süreli "olası etkinlik" için kanıt elde edilmiştir (Seppi ve ark. 2019).

Repetitif TMU'nun bilişsel işlevler üzerine etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda kanıt elde edilmiştir. Bir gözden geçirmede bilişsel işlevler üzerine 6 randomize kontrollü çalışma ve 4 açık etiketli çalışma incelenmiştir (Randver, 2018). Bu çalışmaların her biri farklı bilişsel testlerin performansını incelemiş ve zaman algısında artış, WKET'te perseveratif hata sayısında azalma ve kategori sayısında artma, Stroop, Londra Kulesi Testi ve Hooper testlerinde performans artışı ve İST sürelerinde azalma gibi sonuçlar bildirilmiştir (Randver, 2018). Ancak bellek, yürütücü işlevler ve işlem hızına etkisini gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (Randver, 2018). İkinci düzey tanı ölçütlerine

göre hasta seçimi yapılan bir çalışmada PH-HKB tanılı bireylerde bilateral DLPFK üzerine uygulanan 2 haftalık repetitif TMU uygulamasının DDÖ, İST ve Boston Adlandırma Testi'nin yanı sıra depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisi saptanamamış ancak bilişsel inhibisyon (Renk-Sözcük İnterferansı) ve Sayı Sembol Yer Değiştirme Testi (SSYT) performansını arttırdığı bildirilmiştir (Buard ve ark. 2018). On seans aralıklı Teta Burst Uyarım'ın ise PH-HKB tanılı bireylerde genel bilişsel durum, dikkat ve görsel-mekansal işlevler üzerine bir ay sonrasında korunan etkinliği olduğu bildirilmiştir (Trung ve ark. 2019). Repetitif TMU'nun PH tanılı bireylerde QEEG parametreleri üzerine etkinliği bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tedavi sonrasında frontal lob aktivitesinin arttığı, teta, beta ve gama bantlarında güç artışı olduğu, somatosensoryal ve görsel ağlarda etkinliğin arttığı gösterilmiştir (Aftanas ve ark. 2019).

Preklinik çalışmalar tDAU'nun da PH tanılı bireylerde gelecek vadeden bir yöntem olduğunu göstermiştir. Tek seans tDAU'nun sıçanlarda striatal dopamin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Tanaka ve ark. 2013). Sıçan Parkinson modelinde gerçekleştirilen dopaminerjik hücre nakli sonrasında da 14 seans tDAU'nun greft ömrünü ve dopaminerjik innervasyonu arttırdığı gösterilmiştir (Winkler ve ark. 2017).

PH tanılı bireylerde tDAU'nun da hem motor belirtiler hem de bilişsel işlevler üzerine olan etkileri incelenmiştir (Biundo ve ark. 2015; Elsner ve ark. 2016). Çapraz, sham kontrollü bir çalışmada sol DLPFK ve primer motor korteks (M1) üzerine uygulanan tek seans 1 ve 2 mA tDAU uygulamasının PH tanılı bireylerde çalışma belleği üzerine etkisi incelenmiş ve yalnızca sol DLPFK üzerine 2 mA uygulama yapılan grupta performans artışı bildirilmiştir (Boggio ve ark. 2006). PH tanılı bireylerde DLPFK üzerine uygulanan tDAU uygulamasının fonemik akıcılık performansını artırmanın yanı sıra, görevle ilişkili işlevsel bağlantısallıkta artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Pereira ve ark. 2013). Sol DLPFK üzerine uygulanan tek seans tDAU uygulamasının PH tanılı bireylerde Stroop Testi ve semantik akıcılık performansını arttırdığı gösterilmiştir (Bueno ve ark. 2019). Öte yandan başka bir çalışmada ise sol DLPFK üzerine uygulanan tek seans tDAU uygulamasının görsel bellek ve yanıt inhibisyonu performansını değiştirmediği bildirilmiştir (Lau ve ark. 2019). Küçük örneklemlili bir çalışmada da frontopolar bölgeye uygulanan 5 seans tDAU uygulamasının motor belirtilerde azalmanın yanı sıra İST A performansını arttırdığı bulunmuştur (Ishikuro ve ark. 2018). PH tanılı bireylere 10 seans tDAU uygulaması

yapılan seçkisiz çift-kör bir çalışmada ise, uygulamanın İST B performansında bir ay sonrasında belirginleşen bir performans farkı sağladığı belirlenmiştir (Doruk ve ark. 2014). Son olarak PH tanılı bireylerde videokonferans ile uzaktan yönlendirilen 10 seans tDAU uygulaması ve bilişsel eğitimin de motor belirtileri iyileştirdiği ve Grooved Pegboard testiindeki performansı arttırdığı bildirilmiştir (Agarwal ve ark. 2018). Diğer elektriksel uyarım yöntemleri olan transkraniyal Rastgele Gürültü Uyarımı (tRGU) ve Alternatif Akım Uyarımının (tAAU) PH tanılı bireylerde 10 seans olarak EEG rehberliğinde uygulandığı bir çalışmada tAAU grubunda MoCA skorlarında artma ve bradikinezi şiddetinde azalma, sağ sensorimotor, sol frontal ve sol paryetal bölgede beta ritminde azalma saptanmıştır (Del Felice ve ark. 2019).

TDAU'nun PHD'deki etkinliği ise tek bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada incelenmiş, sol DLPFK üzerine uygulanan tek seans 2,8 mA tDAU'nun basit reaksiyon zamanı, seçim reaksiyon zamanı ve Dikkat Ağları Testi performansı üzerine etkisi bulunmamıştır (Elder ve ark. 2017). Ancak bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken tek seans olması ve katodun sağ deltoid kas üzerinde bulunması göz önünde bulundurulmalıdır. PHD'de kortikal kaybın yaygın olmasının da etkinliği kısıtlayıcı bir etken olabileceği düşünülmektedir. Aynı ekibin daha önce benzer patogeneze sahip olan LCD tanılı bireylerde gerçekleştirdiği bir öncül çalışmada ise sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun dikkat performansını arttırdığı ancak görsel-mekansal işlevleri etkilemediği gösterilmiştir (Elder ve ark. 2016).

PH-HKB tanılı bireylerde, tDAU'nun tedavi edici etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. TDAU'nun bilişsel eğitim ile birlikte uygulanmasının bilişsel işlevler üzerine etkinliğini değerlendiren bir seçkisiz çift-kör çalışma, sol DLPFK üzerine haftada dört kez 2 mA uygulama ile 16.haftada anlık bellek becerilerinde minimal bir düzelme bildirmiştir (Biundo ve ark. 2015). DLPFK üzerine uygulanan on seans aktif ve sham tDAU uygulaması ile fizik tedavinin birlikte etkisinin değerlendirildiği bir çift-kör çalışmada ise aktif tDAU uygulaması yapılan PH tanılı bireylerde motor belirtiler ve depresif belirtilerde daha fazla azalmanın yanı sıra genel bilişsel performans, frontal işlevler ve sözel akıcılık performansında daha fazla artma gösterilmiş ve tDAU'nun PH-HKB tanılı bireylerde de yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (Manenti ve ark. 2016). Aynı merkezde yürütülen bir diğer çalışmada da tDAU ile bilişsel eğitim birlikte uygulanmış; PH tanılı bireylerde tDAU'nun, yürütücü işlevler, dikkat ve dil işlevleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve

sözel akıcılık üzerine olan etkisi gibi bazı etkilerinin 3 ay sonrasında devam edebildiği gösterilmiştir (Manenti ve ark. 2018). Başka bir çalışmada ise bilişsel eğitimin ve/veya tDAU'nun etkinliği yedişer kişiden oluşan altı adet farklı alt grupta incelenmiş ve tek başına tDAU uygulaması yapılan grupta çalışma belleği ve bellekte düzelme saptanmıştır (Lawrence ve ark. 2018). Gruplar seçkisiz bir biçimde oluşturulmuş olmakla birlikte herhangi bir körleme uygulanmamıştır. TDAU haftada bir kez olmak üzere toplam 4 kez uygulanmıştır ve uygulama etkinliği sham tDAU uygulamasının etkinliği ile karşılaştırılmamıştır (Lawrence ve ark. 2018). Son olarak PH-HKB tanılı bireylerde tek başına tDAU'nun zihin teorisi üzerine etkisi değerlendirilmiş ve medial frontal kortekse uygulanan tek seans tDAU'nun zihin teorisi testlerinde latansı kısalttığı gösterilmiştir (Adenzato ve ark. 2019). Bu çalışmada diğer bilişsel işlevler üzerine etkinlik değerlendirilmemiş ancak başlangıçtaki zihin teorisi işlevleri ile yürütücü işlevler arasında ilişki saptanmıştır (Adenzato ve ark. 2019). TDAU'nun PH, PH-HKB ya da PHD tanılı bireylerde OİP ya da QEEG parametreleri üzerine etkinliğini değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

2.2.1. Elektroensefalografi (EEG) Tanımı

Elektroensefalografi (EEG), yavaş postsinaptik potansiyellerin zamansal ve uzamsal birikimi ile oluşan bileşke elektriksel aktivitenin kafa yüzeyine konulan elektrotlar aracılığıyla kaydedilmesine dayalı bir elektrofizyolojik ölçüm yöntemidir (Elul, 1972). Bu aktivite büyük ölçüde korteksin üçüncü, beşinci ve altıncı tabakalarında bulunan piramidal nöronlar arasındaki dendritik ağdan köken almaktadır (Elul, 1972). Oluşan sinyale asıl katkıyı eksitator ve inhibitor postsinaptik potansiyeller sağlamaktadır (Olejniczak, 2006). Sodyum ve kalsiyum iyonlarının akışı eksitasyon yönünde, klor ve potasyum iyonlarının akışı inhibisyon yönünde bir eğilim oluşturur (Olejniczak, 2006). Postsinaptik dendritlerde eksitasyona bağlı olarak oluşan negatiflik, dipol olarak adlandırılmaktadır ve EEG elektrotları ile tanjansiyel ve radyal dipoller ölçülebilmektedir (Jackson ve Bolger, 2014). Radyal dipoller sulkuslardan kaynaklanırken tanjansiyel dipoller giruslardan köken almaktadır (Jackson ve Bolger, 2014). EEG'de tek bir nöronun oluşturduğu aktiviteler gösterilememektedir çünkü beyin zarları, kafatası ve deri gibi yapıların oluşturduğu direnç bu sinyalin gücünü azaltmaktadır (Jackson ve Bolger, 2014). Bununla birlikte nöronların eşzamanlı olarak

etkinleşmesinin ortaya çıkardığı dipollerin toplanması, değerlendirmeye uygun bir sinyal düzeyi oluşturmaktadır (Jackson ve Bolger, 2014). En az 6 santimetrekarelik bir alanda yaklaşık 108 nöronun eşzamanlı elektriksel etkinliğinin EEG’de gözlemlenebilir değişiklik oluşturabileceği bildirilmiştir (Olejniczak, 2006). EEG’de üç boyutlu bir aktivitenin iki boyutlu projeksiyonu söz konusu olduğundan oluşan sinyalin jeneratörlerini tayin etmek ek yöntemlerle mümkündür (Olejniczak, 2006). Dorsal talamusun EEG’deki aktivitenin temel jeneratörlerinden olduğu düşünülmektedir (Olejniczak, 2006). Talamokortikal ve kortikokortikal bağlantılar EEG aktivitesinin senkronizasyonunu ve ölçülebilirliğini arttırmaktadır (Jackson ve Bolger, 2014).

EEG ile kaydedilen dalgaların 1-200 Hz aralığında değişen frekansları ve 0-200 μ V aralığında değişen genlikleri kortikal aktiviteye ilişkin bilgi vermektedir (Jackson ve Bolger, 2014). Yaş, dikkat durumu, kullanılan ilaçlar ve eşlik eden hastalıklar bu dalgaların genlik ve frekanslarını değiştirebilmektedir (Jackson ve Bolger, 2014). Bu sayede EEG, beyinle ilişkisi bulunan tüm hastalık ve süreçlerin (lezyon, tümör, epilepsi, enfarkt, enfeksiyon, beyin ölümü, ensefalit, demans) değerlendirilmesinde kullanılabilir (Jackson ve Bolger, 2014). 30-80 Hz frekansındaki dalgalar kafatası ve scalp yapılarından belirgin olarak etkilenmeleri ve kas/göz artefaktları barındırmaları nedeniyle çalışılması zor kısımlardır ancak bu bölgelerin de bilişsel süreçlere önemli katkılar yaptığı gösterilmiştir (Jackson ve Bolger, 2014).

2.2.2. Dinlenme Durumunda Spontan EEG ve Kantitatif EEG (QEEG) Analizleri

QEEG, konvansiyonel EEG’den farklı olarak ham elektriksel aktivite verisini değerlendirmek yerine bu veriye uygulanan matematiksel işlemlerin sonucunda elde edilen parametreleri değerlendirmektedir (Cozac, Gschwandtner ve ark. 2016). EEG sinyalleri toplandıktan sonra bir önışlemlmeden geçirilir: Bu aşamada kas hareketleri, uykululuk, göz kırpmalar, kalp atımları gibi artefakt ve gürültüler veriden kaldırılır ve temiz segmentler üzerine matematiksel işleme yapılır (Cozac, Gschwandtner ve ark. 2016). Lineer yöntemler beyin aktivitesinin sabit olduğu varsayımına dayanırken lineer olmayan yöntemler beyin aktivitesinin dinamik ve düzensiz olduğu varsayımına dayanmaktadır (Cozac, Gschwandtner ve ark. 2016).

Lineer yöntemlerden olan spektral analizler, karmaşık beyin aktivitesinin frekans aralıklarına ayrıştırılması ile elde edilmektedir. Her bölgenin güç

spektrumundaki frekans bantları ayrıştırılabilmektedir. Frekans bantlarının belirlenmesinde hafif farklılıklar bulunmaktadır.

Spektral güç, mutlak ve göreceli (rölatif) olarak ikiye ayrılmaktadır: Mutlak güç bir bölgede bir bandın ölçülen güç değeri iken göreceli güç, bu bandın ölçülen güç değerinin o bölgedeki toplam güce bölünmesi ile elde edilmektedir (Cozac, Gschwandtner ve ark. 2016). Göreceli güç ile kişiler arası kafatası ve deri farklılıklarının karıştırıcı etkisinden kurtulma sağlanmaktadır ancak bir bantta gücün artışının diğerlerininkini azaltması dezavantajıdır (Cozac, Gschwandtner ve ark. 2016). Beyinde genelde global güç ve 10 ayrı bölgesel güç değeri hesaplanmaktadır: Sağ ve sol frontal, temporal, parietal, oksipital, santral. Ayrıca bir bölgenin pik, ortalama ve medyan frekans değeri de hesaplanabilmektedir. Özellikle prefrontal dinlenme durumu QEEG belirteçlerinin yaşlılarda SMMT skorları ile ilişkili olduğu bulunmuş olup bilişsel bozulmayı değerlendirmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (Choi ve ark. 2019).

Bir bandın normalize edilmiş mutlak ve göreceli gücünün toplamına ise kordans denilmekte olup PET ile saptanan beyin kanlanması ile en iyi ilişkiyi gösteren QEEG belirteci olduğu bildirilmiştir (Leuchter ve ark. 1999). Normalizasyonda değerler herhangi bir elektrottan elde edilen maksimum mutlak ya da göreceli güce bölünmektedir. F3, Fz ve F4'ün kordansların ortalamasına Frontal Teta Kordansı denilirken P3, P4 ve Pz'deki kordansların ortalamasına Arka Teta Kordansı denilmektedir (Leuchter ve ark. 1999).

2.2.3. Olaya İlişkin Potansiyeller

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP), beyin çeşitli bölgelerinde bilişsel süreçleri etkileyen olayların ya da uyarıların öncesinde ya da sonrasında ortaya çıkan ve belirli bir süre devam ettikten sonra ortadan kaybolan elektriksel değişikliklerdir (Blackwood ve Muir, 1990). OİP bir olay sırasında senkronize olarak gerçekleşen duysal, bilişsel ya da motor süreçlere bağlı olarak oluşan eşzamanlı postsinaptik potansiyellerin bileşkesidir (Sur ve Sinha, 2009).

Duysal süreçlerde genellikle uyarılmış potansiyeller yeğlenirken bilişsel süreçleri değerlendirmede OİP kullanılmaktadır (Polich, 1998). OİP yanıtları, yürütücü işlevler ve seçici dikkat başta olmak üzere bilişsel işlevleri nesnel olarak değerlendirmede kullanılabilecek elektrofizyolojik ölçümlerdir (Seer ve ark. 2016;

Yılmaz ve ark. 2017). Bu parametrelerde deneysel durumlar ya da gruplar (hasta/kontrol vb) arasında ortaya çıkarılan farklılıklar; bilişsel süreçlerdeki ve durumlardaki farklılıklara atfedilmektedir (Banaschewski ve Brandeis, 2007; Polich ve Herbst, 2000). Bu potansiyellerin, dikkatin yeni uyarılara yönlendirilmesi ve bilgi işleme sürecini yansıttığı düşünülmektedir (Seer ve ark. 2016). Yöntemin önemli bir avantajı, bilişsel bozulmanın derecesi hakkında daha doğrudan ve merkezi bir kanıt sunmasıdır (Banaschewski ve Brandeis, 2007). Yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olması da yöntemin başka bir avantajıdır (Kim ve ark. 2018). Dahası, elektrofizyolojik ölçümler aynı zamanda beyin uyarımı sonrasında gözlenebilecek plastisite ve kortikal aktivite değişikliklerinin nesnel olarak ölçülmesine de olanak vermektedir (Kim ve ark. 2018).

OİP oluşumu ile ilgili geleneksel teori faz kilitlenmesi modelidir (Sayers ve ark. 1974). Bu modelde sürekliliği korunan EEG salınımlarında bir faz kilitlenmesi gözlenmekte, kısmen ya da tamamen fazın yeniden başlatılması sözkonusu olmaktadır (Penny ve ark. 2002; Bastiaansen ve ark. 2012). Bu modele kanıt olarak sunulan en büyük argüman, uyarı verildikçe her deneme arasındaki faz koheransındaki artmadır (Klimesch ve ark. 2004). Ancak bu artışın model için yeterli bir kanıt olmayabileceği de bildirilmiştir (Mazaheri ve Picton, 2005; Yeung ve ark. 2007). Ek olarak hem görsel hem de işitsel modalitede bu modele yönelik eleştiriler ortaya atılmıştır (Makeig ve ark. 2002; Mäkinen ve ark. 2005). OİP'in arkaplandaki beyin aktivitesinden bağımsız ya da kısmen bağımlı bir biçimde bilgi işlemeyi yansıttığı belirtilmiştir (Fell, 2007).

OİP oluşumu ile ilgili ikinci teori olan uyarılma modelinde beynin spontan aktivitesinin üzerine eklenen, olayla ilişkili olarak etkinleşen nöron topluluklarının etkinliği söz konusudur (Mäkinen ve ark. 2005; Shah ve ark. 2004). Ortalama alma işlemi aracılığıyla denemeler sırasında faz kilitli olmayan spontan beyin aktivitelerinin uzaklaştırılarak zaman ve faz kilitli aktivitenin elde edilmesi sağlanır (Bastiaansen ve ark. 2012).

OİP oluşturmak için farklı uyarı paradigmaları kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan OİP paradigması bilgi işleme sürecinin aşamalarını yansıtan oddball (seyrek uyarı) paradigmasıdır. Bu paradigmada deneklere yüksek ve düşük frekanslı iki ayrı ses dinletilir; kişiden seyrek olarak gelen sese odaklanarak bu sesi duyduğunda (hedef uyarı) düğmeye basması istenmektedir (Demiralp ve ark. 2001).

2.2.4. OİP kayıtları sırasında ortaya çıkan temel dalgaların morfolojik ve fizyolojik özellikleri:

Polarite OİP kayıtlarında farklı özelliklerin bileşke etkisi sonucunda ortaya çıkar. Tek kutuplu olarak alınan kayıtlarda aktif elektrot doğrultusunda ilerleyen elektrik akımı pozitif, ters yönde ilerleyen ise negatif polarite oluşturur (Otten ve Rugg, 2005). Pozitiflik ayrıca eksitasyon/inhibisyon durumuna ve nörotransmisyonun apikal/bazal dendrit olmasına bağlıdır (Otten ve Rugg, 2005). Pozitif yönlü dalgalara P harfi ile negatif yönlü olanlara ise N harfi ile adlandırma yapılır. Ayrıca bir OİP kaydında o ölçümün kaçınıcı negatif/pozitif dalgası olduğuna göre P1, N2 gibi isimlerle adlandırılırlar.

N1

Uyarandan sonraki 90-200 milisaniye aralığında saptanan bu dalga işitsel modalitede en büyük genliğine Cz elektrot bölgesinde ulaşmaktadır (Key ve ark. 2005). Görsel OİP kaydında elde edilen N1'in latansı bir miktar daha fazla ve genliği daha düşüktür (Key ve ark. 2005). İşitsel modalitede Cz'den sonra en fazla Fz ve Pz'de ölçülmektedir (Key ve ark. 2005). Görsel modalitede ise en yüksek genlikleri oksipital ve inferior temporal kortekste elde edilmiştir (Key ve ark. 2005). Görsel modalitede uyarının özelliklerinin yanısıra konuma yönelik dikkatle de ilişkilidir (Key ve ark. 2005).

P1

Primer duysal kapılama ve işitsel inhibisyon sürecini yansıtmaktadır. Her zaman saptanamayan bu bileşen genellikle işitsel modalitede 50 milisaniyede görsel modalitede 100 milisaniyede gözlenmektedir (Key ve ark. 2005). İşitsel P1 en güçlü genlik değerine Cz elektrot bölgesinde ulaşırken sol ön temporal korteks dışında simetrik dağılımlıdır (Nagamoto, Adler, Waldo, Griffith ve Freedman, 1991). Görsel P1 oksipital kökenli olup renk ve biçim kodlama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak merkezi uyarılmışlık ile ilişkisi olduğu ve retiküler aktive edici sistemden de köken alabileceğine ilişkin bildirimler bulunmaktadır (Buchwald ve ark. 1992.; Key ve ark. 2005).

N2

200-250 milisaniye dolaylarında elde edilmektedir. Uyarının şiddeti ve modalitesine, uyarana verilen dikkate, uyarının sıklığına ve art arda verilen uyarıların

farklılığına duyarlıdır (Key ve ark. 2005). Örüntü tanıma, uyaran değişmesi ve sınıflandırılmasını incelemede kullanılabilir (Mäntysalo ve Gaillard, 1986; Kramer ve Donchin, 1987). Bölünmüş dikkat paradigmalarında odaklanmış dikkate göre (oddball) daha geç ortaya çıkmaktadır (Wijers ve ark. 1987). Uyaranın özellikleri değiştirildiğinde frontaldeki genliği artmaktadır. DST, Bas Basma Testi, Stroop ve Flanker testleri sırasında kaydedilen frontosantral N2 dalgası ise çelişki izleme işlevini yansıtmaktadır (Li ve ark. 2017). Bu dalganın asıl jeneratörünün de bu işlevlerle ilişkili olduğu gösterilen ASK olduğu gösterilmiştir (Li ve ark. 2017).

P2

Bu dalga da N1'e benzer şekilde uyaranın fiziksel özelliklerinden ve dikkatten etkilenmektedir (Key ve ark. 2005). Hedef olmayan uyaranlara dikkatin yönlendirilmesi ve uyaran sınıflandırılması ile ilişkilidir (Key ve ark. 2005). Görsel P2 dalgasının çalışma belleği ve semantik işleme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Key ve ark. 2005). Çoğunlukla frontal bölgelerde ve 150-200 milisaniye sonra kaydedilen bu dalganın genliği, uyaranın karmaşıklaşması ile orantılı olarak artmaktadır (Key ve ark. 2005).

P3

Genellikle 250-400 milisaniye aralığında kaydedilen bir dalgadır. Ortaya çıkan komplekste hedef uyaranlar sırasında kaydedilen P3 dalgalarının ortalaması P3b olarak adlandırılırken novel uyaranlar sırasında kaydedilenler P3a olarak adlandırılır (Demiralp ve ark. 2001). Hedefle standart arasındaki ayrım kolay olduğunda P3b dalgasının genliği, tüm bölgelerde P3a'dan daha fazla olup her iki dalga da en fazla genliğini paryetal bölgede göstermektedir (Demiralp ve ark. 2001). Ayrım zor olduğunda ise P3a dalgasının genliği daha fazla ve latansı daha düşük olup frontosantral bölgelerde yoğunlaşırken P3b dalgası ise paryetal bölgede yoğunlaşır (Demiralp ve ark. 2001). P3 genliği, hedef uyaranın sıklaştırılması ile azalmaktadır (Donchin ve Coles, 1988). P3 latansı ise görevin zorluğu ile doğrudan ilişkili olup uyaranın sınıflandırılması zorlaştıkça P3 latansı artar (Donchin ve Coles, 1988). P3a daha çok uyaranın tetiklediği frontal dikkat mekanizmaları ile, P3b ise dikkatle bağlantılı frontotemporal bellek mekanizmaları ile ilişkilidir (Polich, 2007).

P3 genliğinin özellikle çalışma belleğinin altsüreçlerinden olan bağlam güncelleme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Donchin ve Coles, 1988). P3 latansının ise asıl olarak uyaran kategorizasyonunu yansıttığı düşünülmektedir (Egerházi ve ark.

2008). Dikkat ve çalışma belleği ile ilişkili olduğu ve demanslardaki bilişsel bozulmanın derecesini yansıtabileceği belirtilmiştir (Polich, 1986; Polich ve ark. 1998). Çeşitli tıbbi ve psikiyatrik hastalıklara sahip 1506 kişinin dahil edildiği bir çalışmada P3 latansının bellek bozukluğu için SMMT skorunun 24'ün altında olmasından daha iyi bir yordayıcı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Braverman ve Blum, 2003). P3 latansının yürütücü işlev bozukluğu ile de güçlü ilişkisi olduğunu gösteren bildirimler bulunmaktadır (Lai ve ark. 2013).

Çalışma belleği testleri (Örneğin n-geri testi) sırasında elde edilen OİP kayıtlarında frontal P3 genliğinin dikkat kaynaklarının yönlendirilmesi ile, parietal P3 genliğinin ise bağlam güncelleme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Cespón ve ark. 2017).

Bilişsel kontrol testleri (Flanker, Stroop vb.) ve yanıt inhibisyonu testleri sırasında kaydedilen P3 dalgası ise frontosantral olup genellikle 350-500 milisaniye sonra saptanmakta ve yanıt inhibisyonu için bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (Frühholz ve ark. 2011). Dalganın asıl jeneratörü inferior frontal kortekstir (Nee ve ark. 2007).

2.2.5. Olaya İlişkin Salınımlar (OİS), Zaman-Frekans Analizleri ve Dalgacık Dönüşümü (DD)

EEG ritimleri dalga frekanslarına göre ayrılmaktadır. Beta uyanıklık halindeki temel ritim iken gözler kapalı ancak uyanık halde iken ölçülen temel ritim alfa'dır. Ağırlıklı olarak oksipitalde ölçülen bu ritmin talamokortikal ve kortikokortikal iletişimi yansıttığı düşünülmektedir (Steriade, Datta ve ark. 1990). Delta ritimlerinin ise piramidal hücrelerin inhibisyon ve eksitasyon süreçlerini yansıttığı düşünülmektedir (Ball ve ark. 1977; Steriade, Gloor ve ark. 1990). Gama ve teta ritimlerinin ise önceleri yalnızca uyku ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve intrakortikal olduğu gösterilmiştir (Steriade ve ark. 1993). Uyanıklık ile bu dalgaların baskılanmasının bazal önbeyinden kortekse uzanan kolinerjik nöronlardan kaynaklanmaktadır (Buzsaki ve ark. 1988).

Çeşitli bilişsel süreçler sırasında beynin ritmik frekanslarında değişiklikler olduğu fark edilmiş ve bu değişimlere salınım adı verilmiştir. Salınımların beyinde sinyal iletiminde önemli bir rolü bulunmaktadır, örneğin gama salınımlarına duysal ve bilişsel süreçlerde sıklıkla rastlanmaktadır (Başar, Başar-Eroğlu ve ark. 2001).

Salınımın frekansı köken aldığı bölgeye göre ve asıl sorumlu olduğu iletişim türüne göre değişmektedir. Yakın bölgelerdeki yerel iletişimden beta ve gama

salınımları sorumlu iken uzak mesafe iletiminde esas olarak alfa, delta ve teta salınımları görev almaktadır (Schnitzler ve Gross, 2005; Von Stein ve Sarnthein, 2000).

Literatürde alfa salınımlarının (talamokortikal) dikkat, çalışma belleği ve semantik bellek ile, teta salınımlarının (hipokampokortikal) epizodik bellek oluşumu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Klimesch ve ark. 1994; Klimesch, 1999). Bir test koşulu dinlenim durumu ile karşılaştırıldığında genellikle alfa gücü azalması (desenkronizasyon) ve teta gücü artışı (senkronizasyon) performans artışı anlamına gelmektedir (Klimesch ve ark. 1994). Teta salınımları ise bellek yükü, görev zorluğu ve daha önceki uyarı tanıma ile ilişkilendirilmiştir (Jensen ve Tesche, 2002; Schmiedt ve ark. 2005). Teta salınımları ayrıca öğrenme, dikkat ve geri çağırma ile ilişkilendirilmiştir (Başar, Schürmann ve Sakowitz, 2001). Hipokampüste kapılama işlevi gördüğü ve Uzun Dönem Potansiyalizasyon (UDP) oluşumunda rol aldığı da düşünülmektedir. Gama salınımları, kaydedildikleri yere göre, bilginin dikkatli işlenmesi, bellek içeriğinin korunumu ve bilinçli algılama ile ilişkili bulunmuştur (Fries ve ark. 2001; Singer, 2001; Hermann ve ark. 2004; Womelsdorf ve Fries, 2006). Erken gama salınımlarının duysal olduğu, geç gama salınımlarının ise algısal/bilişsel olduğu bildirilmiştir (Başar-Eroğlu ve ark. 1999; Başar, Başar-Eroğlu ve ark. 2001; Karakaş ve ark. 2001; Karakaş ve Başar, 1998). Hipokampüste teta ve gama salınımlarının ikili eşlenik (coupled) bir biçimde çalıştığı ve eşlenik faaliyetin çalışma belleği ve epizodik bellek işlevleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Lisman ve Jensen, 2013). Teta-gama eşlenmesinin AH ve HKB tanılı bireylerde çalışma belleği performansının yordayıcısı olduğu saptanmıştır (Goodman ve ark. 2018). Delta salınımlarının ise odaklanmış dikkat, ayırt etme, tanıma ve karar verme ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (Başar-Eroğlu ve ark. 1992; Güntekin ve Başar, 2016). OİDS'nin bilişsel bozulma için genel bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (Güntekin ve Başar, 2016). AH, şizofreni, alkolizm, bipolar bozukluk gibi farklı hastalık popülasyonlarında elde edilen veriler bu görüşü desteklemektedir (Güntekin ve Başar, 2016). Özellikle P3 dalgası sırasında baskın salınımlar delta ve teta salınımlarıdır (Demiralp, Ademoğlu ve ark. 1999; Demiralp, Yordanova ve ark. 1999; Stampfer ve Başar, 1985). Delta salınımlarının uyarılmışlık ve afektif süreçlerde de rol aldığı, özellikle yüz tanıma ve yüz ifadesi algılamada rolü olduğu da gösterilmiştir (Güntekin ve Başar, 2016). Beta salınımlarının asıl olarak motor süreçlerde rol aldığı düşünülmektedir (Neuper ve Pfurtscheller, 2001). Ancak görsel dikkat, uyarı beklentisi ve yüz ifadelerinin işlenmesi gibi duygusal süreçlere

katkısı olabileceğine ilişkin bildirimler de bulunmaktadır (Basile ve ark. 2007; Güntekin ve Başar, 2007; Güntekin ve Başar, 2010; Huster ve ark. 2013).

Salınımların değerlendirilmesi için sık kullanılan bir yöntem Zaman-Frekans Analizleridir. Fourier dönüşümünden kaynaklanan zamansal kaybı ortadan kaldırmak için EEG verisi bloklara ayrılarak kısa süreli Fourier dönüşümleri uygulanır. Ancak bu yöntemde de çözünürlük sorunları ortaya çıkmakta olduğu için daha sonra Dalgacık Dönüşümü (DD) geliştirilmiştir (Başar ve ark. 1999; Başar, Schürmann, Demiralp ve ark. 2001; Samar ve ark. 1999).

Oluşan salınım yanıtları; uyarılmış ve indüklenmiş olarak iki şekilde incelenmektedir. Hem zaman hem de faz kilitli olan salınımlara uyarılmış OİS, yalnızca zaman kilitli olanlara ise indüklenmiş OİS denilmektedir (Herrmann ve ark. 2014). Her ikisinin de bilişsel süreçlere katkı sağladığı düşünülmektedir (Herrmann ve ark. 2014).

2.3. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı

2.3.1. Tarihçe

İlk ortaya çıktığı dönemde beyin polarizasyonu diye adlandırılan elektriksel uyarım ile önce 1964 yılında hayvanlarda sinirsel polarizasyon oluşturulabildiği gösterilmiştir (Bindman ve ark. 1964). Bu deneyde ilk kez uyarım sonrasına uzanan bir etkinlik olduğu belirtilmiştir (Bindman ve ark. 1964). 0,15-0,5 mA aralığındaki akım şiddetleri ile elde edilen sonuçların oldukça tutarsız olması nedeniyle çalışmalar 1-2 mA akım şiddetlerine yönelmiş ve 2000’li yılların başlarında kortikal uyarılabilirliğin bu dozlarda modüle edilebilirliği gösterildikten sonra bu konuya ilgi katlanarak artmıştır (Arul-Anandam ve Loo, 2009).

TDAU’nun diğer beyin uyarımı yöntemlerinden ayrılan yönleri düşük maliyeti, yüksek güvenilirlik ve tolerabilitesi, yüksek devamlılık oranı, kolay uygulanabilirliği ve etkili körleme prosedürleri ve diğer tedavilerle birlikte sinerjistik etki göstermesidir (Şirin ve ark. 2019). Tüm bu nedenler tDAU’nun beyindeki bilişsel, davranışsal, algısal ve motor süreçleri anlamak için yoğun bir biçimde kullanımının önünü açmıştır. Sonuç olarak tDAU’ya yönelik ilginin giderek arttığı gözlenmektedir (Şirin ve ark. 2019).

2.3.2. Teknik Bilgiler ve Terminoloji

TDAU girişimsel olmayan temel beyin uyarımı yöntemlerinden birisidir ve aksiyon potansiyeli oluşturmada, dinlenim zar potansiyelini değiştirir (Nitsche ve ark. 2003).

Standart bir tDAU cihazı ufak bir batarya ile çalışmaktadır. Asıl görevi saçlı deriye yerleştirilen iki elektrot arasında akım geçişini sağlamaktır. En sık kullanılan elektrot boyutları 20-35 cm² olup 2 mA akım şiddetinde 0,08 mA/cm² akım yoğunluğu oluşturmaktadır (Woods ve ark. 2016).

Elektrotların yerleşim yerini belirlemek için kullanılan yöntemler uyarımın hedefini belirlemenin yanısıra bireyler arası anatomik farklılıkların da hesaba katılmasını sağlar. Uygun elektrot yerleşimi tDAU uygulamalarının vazgeçilmez bir parçasıdır çünkü elektrot konumundaki 1 cm (santimetre) oynama bile akımın hedeflenen bölge dışındaki yerlere gitmesine yol açmaktadır (Opitz ve ark. 2018; Woods ve ark. 2016). En yaygın kullanılan yöntem Uluslararası 10-20 EEG sistemindeki hesaplamaların ve elektrot noktalarının kullanımıdır. Daha keskin sonuç veren yöntemler ise kızılötesi ve MRG gibi nöronavigasyonel yöntemler ve TMU-EEG gibi elektrofizyolojik yöntemlerdir (Fitzgerald ve ark. 2009). Ancak 10-20 EEG sistemine göre yapılan yerleştirmelerin de büyük ölçüde yeterli olduğu gösterilmiştir (Fitzgerald ve ark. 2009). Anodal elektrota aynı zamanda aktif elektrot da denilirken katodal elektrot yerine referans elektrot terimi de kullanılmaktadır. Referans elektrot kafa içi ya da kafa dışında bir bölgeye konulabilir. Kafa içinde genellikle karşı tarafın eşlenik bölgesi (motor ya da prefrontal gibi) ya da supraorbital bölgesi yeğlenirken kafa dışında en sık olarak omuz kullanılır (Woods ve ark. 2016). Omuz ya da karşı supraorbital bölgelere konulan elektrotların geniş ya da düzensiz akım dağılımına yol açma riski bulunmaktadır (Woods ve ark. 2016).

Diğer sık kullanılan beyin uyarımı yöntemi olan TMU ile daha lokalize ve daha derine inen akımlar oluşturulabilirken tDAU daha yüzeysel kortikal ve daha geniş alanda uyarım yapar (Sadleir ve ark. 2010). TDAU’da kullanılan elektrot montajlarının etki alanı ve akım dağılımları bilgisayar modellemeleri ile hesaplanabilmektedir (Bai ve ark. 2014). Son yıllarda High Definition-tDAU (HD-tDAU) ile çok daha lokalize uyarımlar da oluşturulmuştur (Datta ve ark. 2009). Bu teknikte asıl elektrotun etrafına konan çok sayıda geri dönüş elektrotu ile uygulama alanı keskin bir biçimde belirlenir (Datta ve ark. 2009). Klasik tDAU’da ise akımın dağılım alanı kullanılan montaj, elektrotlar arası

mesafe, katodal elektrotun ekstrasfalik olup olmaması, elektrot boyutu ve şekli, akım şiddeti ve yoğunluğu, elektrolit saturasyon yüzdesi ile ilişkilidir (Woods ve ark. 2016).

2.3.3. Etki Mekanizması

Yapılan çok sayıda preklinik ve klinik çalışmaya rağmen tDAU'nun asıl etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bazı potansiyel mekanizmalar önerilmiş olsa da mevcut veriler halen tablonun tümünü açıklamaya yeterli değildir (Şirin ve ark. 2019).

Anodal TDAU uygulaması esas olarak anodal elektrotun yakınındaki elektriksel aktiviteyi ve kortikal uyarılabilirliği artırmaktadır (Bindman ve ark. 1964; Paulus, 2011). Bu fenomen piramidal sinir hücrelerindeki somanın kısmi depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli oluşma olasılığının artması ile sağlanmaktadır ve bu durum TMU-EEG yöntemlerinin yardımıyla gösterilmiştir (Paulus, 2011). Tek seans uygulamanın ardından kortikal uyarılabilirlik genellikle başlangıç düzeylerinin %150'sine dek çıkmakta ve 90 dakikaya dek sürebilmektedir (Nitsche ve Paulus, 2001). Aksiyon potansiyeli eşiğini düşürmenin yanısıra başka bir olası mekanizma da öne sürülmüştür, buna göre tDAU'nun bir diğer olası etki mekanizması hücre ekseni boyunca polarizasyonun yeniden dağılımını sağlamaktır (Roche ve ark. 2015).

TDAU'nun uyarım sonrası etkileri çok sayıda görüntüleme ve nörokimyasal teknikle incelenmiştir (Şirin ve ark. 2019). Çalışmalar genel olarak uyarılabilirlik değişiklikleri ile eş zamanlı gerçekleşen nörokimyasal değişikliklere ve beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantısallık değişikliklerine odaklanmıştır (Şirin ve ark. 2019). Genellikle anodal tDAU elektriksel aktivitede ve bölgesel kan akımında artış sağlanmaktadır (Woods ve ark. 2016).

Moleküler değişikliklere bakıldığında genellikle polarizasyonla uyumlu bulgulara ulaşılmıştır, anodal uyarımın esas olarak glutamat gibi eksitator peptidler ile sinirsel canlılık ve yenilenme ile ilişkili olan BDNF ve N-Asetil Aspartat (NAA) gibi peptidleri arttırdığı ve Gama Aminobütirik Asit (GABA) gibi inhibitor peptidleri azalttığı gösterilmiştir. Sodyum kanal blokeri ile tDAU'nun oluşturduğu eksitabilite değişiklikleri tümüyle ortadan kalkarken kalsiyum kanal blokeri flunarizin yalnızca etkisinde azalmaya neden olmaktadır (Roche ve ark. 2015).

Diğer yaygın nörotransmitterlerden asetilkolin, dopamin ve serotonin düzeylerindeki değişikliklerin de tDAU'nun ortaya çıkardığı etkiye katkısı olabileceği

düşünülmektedir (Vidor ve ark. 2012). D2 reseptörlerinin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör modülasyonundaki rolü nedeniyle D2 reseptörleri üzerine olan etkiler ayrıca önemlidir (Roche ve ark. 2015). DLPFK üzerine uygulanan tek seans tDAU'nun uygulama sonrasında ventral striatumda dopamin bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir (Fonteneau ve ark. 2018). Sonraki bir çalışmada da DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun sağ ventral striatumda dopamin bağlanmasını ve dikkat performansını arttırdığı gözlenmiş ve dikkat performansı ile dopamin bağlanması arasında ilişki bulunmuştur (Fukai ve ark. 2019). Sağlıklı gönüllülerde dopamin depleksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan yürütücü işlev yetersizliğinin tDAU tarafından düzeltildiği saptanmıştır (Borwick ve ark. 2019). Bir çalışmada da tDAU'nun striatal dopamin düzeyinin psikofizyolojik göstergesi olan spontan Göz Kırpma Hızı üzerine etkisinin başlangıçtaki dopamin düzeylerinden etkilendiği saptanmıştır (Imburgio ve ark. 2021). Bu bilgiler ışığında tDAU'nun özellikle DLPFK-striatal ve OFK-striatal devrelerin denetiminde olan işlevler üzerine olan etkilerinde dopaminin rolünün olabileceği düşünülmüştür.

TDAU'nun ortaya çıkardığı etkinin önemli bir mediatörü işlevsel bağlantısallık değişiklikleri ya da bölgesel spektral güç değişiklikleridir (Şirin ve ark. 2019). Kortikal ağların dağılımına paralel olarak modülasyon transsinaptik bir yayılma göstermektedir. Dinlenme durumu işlevsel bağlantısallık değişiklikleri nörokimyasal değişikliklere paralel olarak gerçekleşmektedir (Reed ve Cohen Kadosh, 2018). DLPFK üzerine uygulanan tDAU asıl olarak ODA ve frontal-paryetal ağları modüle ederken M1 uyarımı asıl olarak kortikostriatal ve talamokortikal ağları uyarır (Reed ve Cohen Kadosh, 2018). İşlevsel bağlantısallık değişiklikleri ile birlikte tDAU düşük frekanslı salınımları da modüle eder ve modülasyonun öğrenme ve bilişsel performans artışı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Thair ve ark. 2017).

Tekil uygulamaların yanısıra yineleyici tDAU uygulamalarının ortaya çıkardığı uyarılabilirlik değişiklikleri daha uzun sürelidir. Bu nedenle yineleyici uygulamaların nöroplastisiteyi güçlendirdiği, kortikostriatal ve talamokortikal yollar da dahil olmak üzere çeşitli beyin alanları arasındaki işlevsel bağlantısallığı arttırdığı ve birkaç aya varan fizyolojik ve klinik etkiler elde edilebildiği gösterilmiştir (Paulus, 2011; Polanía ve ark. 2011; Dayan ve ark. 2013; Cirillo ve ark. 2017). Bu kümülatif etki asıl olarak nöroplastisite ve konsolidasyon periyodu ile ilişkilendirilmiştir. Elektrokonzülf terapinin aksine yineleyici uygulamalarda zamanla akım yoğunluğunu artırma

gerekliliği bulunmamaktadır (Gálvez ve ark. 2013). Ayrıca yineleyici uygulamalar arasındaki intervalin daha kısa olması ile daha fazla uyarılabilirlik artışı kaydedilmiştir (Alonzo ve ark. 2012). Öte yandan ideal seans sayısı ve seanslar arası sürenin ne kadar olduğu ile ilgili bir fikir birliğine ulaşılabilmiş değildir ve ulaşılmak istenen sonuca ve uygulamanın yapıldığı tanı grubuna göre değişebilmektedir.

Nöroplastisite de tDAU'nun kısa ve uzun süreli etkilerine önemli ölçüde aracılık eden bir fenomendir. Uyarın süresi ve yoğunluğu ile ilişkili olarak bazı bölgelerde UDP ve Uzun Dönem Depresyondakine (UDD) benzer şekilde kalıcı uyarılabilirlik değişiklikleri olmaktadır (Paulus, 2004). Yineleyici uygulamalar ile de motor kortekste geç dönem UDP oluşturulabileceği gösterilmiştir (Monte-Silva ve ark. 2013).

Özetle tDAU'nun ortaya çıkardığı etkilerin farklı kortikal göstergelerdeki değişimlerin bileşkesi ile elde edildiği gözlenmektedir. Kortikal mekanizmalar anlaşıldıkça tDAU'nun etkinliği ile ilgili veriler her geçen gün artmaktadır. Ancak bireyler arası ve tanı grupları arasındaki etkinlik farklılıklarının açıklanması için daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır (Şirin ve ark. 2019).

2.3.4. Uygulama Güvenliği ve Tolerabilitesi

TDAU'nun nöropsikiyatrik tedavi protokolleri içerisinde en güvenli ve tolerabilitesi en yüksek olanlardan birisi olduğu düşünülmektedir. Güvenlik terimi önemli tıbbi sonuçlar doğurabilme riski olan ciddi yan etkileri kapsamaktadır. Güvenlik konsensüs dokümanı çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkları olan ya da herhangi bir hastalığı bulunmayan binden fazla bireye uygulanan 33200 tDAU seansının verisini kapsamaktadır ve bugüne dek ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (Bikson ve ark. 2016). Bu durum yineleyici uygulamalar için de geçerlidir. Hayvan çalışmalarında sinir dokusunda hasar oluşturabilen minimum elektrik akımı yoğunluğu 6.3-13 Amper/m² olarak bulunmuştur ve bu değer tDAU uygulamalarındaki üst sınırların oldukça altındadır (<40 dakika, ≤ 4 mA, ≤ 7,2 Coulomb) (Bikson ve ark. 2016).

Yan etkilerin kaydedilmesi ve bildirimi için bazı ölçekler geliştirilmiştir (Brunoni ve ark. 2011). Hafif-orta şiddette yan etkiler açısından da sağlıklı gönüllüler ve nöropsikiyatrik hasta grupları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Bikson ve ark. 2016). Cilt yanığı oldukça nadir olarak bildirilmekte ve genellikle zayıf elektrot-cilt temasından kaynaklanmaktadır. Hafif baş ağrısı, cilt kızarıklığı, hafif yorgunluk hali gibi durumlar ise hem aktif hem sham uygulamalarda gözlenebilmektedir. Bu yan

etkiler genellikle kişi tarafından önemsenmeyecek düzeyde ve geçicidir. Dahası bu yan etkiler de güvenlik protokollerine iyi uyum, etkili uygulayıcı eğitimi, onaylanmış cihaz kullanımı ile büyük ölçüde önlenabilmektedir (Woods ve ark. 2016). Şu ana dek bildirilen klinik açıdan en önemli yan etki birkaç olguda gözlenen mani indüksiyonudur (Arul-Anandam ve ark. 2010; Gálvez ve ark. 2011).

TDAU uygulamalarında uygulama güvenliğini sağlamak için dikkat edilmesi gereken önemli noktalar bulunmaktadır (Woods ve ark. 2016). Cilt elektrot etkileşimini azaltmak için kılıflı kauçuk elektrotlar kullanılır. Saçlı deri ve elektrot arasına da elektrolit çözeltisi emdirilmiş bir sünger konur (Woods ve ark. 2016). Elektrolit tampon görevi yaparak uygulamanın olası yan etkilerinden korur (Woods ve ark. 2016). Ancak süngerin aşırı satüre hale gelmesinden de kaçınılmalıdır çünkü bu durumda akımın hedef bölge dışındaki alanlara dağılma riski vardır (Woods ve ark. 2016). Elektrotların yakınlığına da dikkat edilmelidir (Woods ve ark. 2016). Çok yakın konulan elektrotların uyarıyı kafa içinden çok saçlı deriye ilettiği gösterilmiştir (Woods ve ark. 2016). Özel bir yan etki türü olan fosfen oluşumu ise akımın ilk 30 saniyede yavaşça artırılarak başlatılması ve son 30 saniyede yavaşça azaltılarak sonlandırılması ile önlenabilmektedir (Woods ve ark. 2016).

Klinik çalışmaların kanıt kalitesini belirleyen en önemli öğelerden olan körleme de, tDAU'nun etkili bir biçimde üstesinden gelebildiği bir konudur ve tDAU'da sham uyarımı denilen bir plasebo prosedürü bulunmaktadır (Woods ve ark. 2016). Sham uygulamasında elektrotlar aktif uygulamadaki ile birebir aynı biçimde bağlanır. Elektriksel uyarım ya ultra düşük akım şiddetlerinde uygulanır ya da aynı akım şiddetinde ama çok kısa bir süre uygulanır (<1 dakika). TDAU'nun klinik etki oluşturabilmesi için gereken süre en azından 3 dakika olarak bildirildiği için anlamlı bir etki oluşturmadığı öngörülmektedir (Woods ve ark. 2016). İkinci yöntemde taklit başarısı daha yüksektir. Uyarımın ilk dakikasında hissedilen karıncalanma hissinin birebir benzerliği nedeniyle ayırt edilmesi zor ve körleme başarısı yüksektir (Woods ve ark. 2016).

2.3.5. Uygulama Etkinliğini Değiştiren Etkenler

Uygulamaya etkinliğini değiştiren etkenler oldukça fazla sayıdadır. Başlıcaları bölgenin sinirsel mimarisi (Miranda ve ark. 2013), girus ve sulkus özellikleri (Radman ve ark. 2009), elektrotların şekli, boyutları ve sayısı, kullanılan montaj türü, elektrotlar

arası mesafe, akım şiddeti ve uyarımlar arasında geçen sürelerdir (Nitsche ve ark. 2005; Moliadze ve ark. 2010; Monte-Silva ve ark. 2010).

En önemli etkenlerden birisi polaritedir. Başlangıçta katodal uyarımın her zaman inhibisyon yaptığı düşünülmüştür. Öte yandan primer motor kortekse 2 mA katodal uygulamanın da uyarılabilirlik artışı sağlayabileceği ile ilgili görüşü destekleyen kanıtlar artmaktadır (Batsikadze ve ark. 2013; Jamil ve ark. 2017). Paryetal kortekse uygulanan anodal uyarım ise uyarılabilirlik artışı sağlarken katodal uyarım herhangi bir etki oluşturmamıştır (Varoli ve ark. 2018). Prefrontal tDAU uygulamalarında ise kortikal eksitabilitiyi inceleyen çalışma sayısı görece azdır. Bir meta-analizde sol DLPFK üzerine anodal ve sağ DLPFK üzerine katodal olarak uygulanan tDAU'nun bilişsel işlevleri güçlendirici etkisi olduğu gösterilmiştir (Jacobson ve ark. 2012). Bir çalışmada 0,5 ve 1,5 mA prefrontal tDAU uygulamasının etkinliği dinlenme durumundaki EEG ve TMU-EEG ile değerlendirilmiş ve katodal uyarımın herhangi bir etkinliği saptanmamıştır (Gordon ve ark. 2018).

Etkinliği değiştirebilen etkenlerden olan uyarım süresi ise 5-35 dakika arasında değişkenlik gösterebilmekle birlikte genellikle 13-20 dakikalık uygulamalar yeğlenir. 30 dakika ve üzeri uygulamalarda ise etkinin terse döndüğü yönünde çalışma sonuçları bulunmaktadır (Vignaud ve ark. 2018).

Akım şiddetinin tDAU etkinliği üzerine olan etkisi halen netliğe kavuşturulmuş bir konu değildir. Bilişsel işlevleri inceleyen bir meta-analizde sağlıklı kişilerde akım şiddetindeki artmanın testlerde doğru yanıt sayısını arttırırken reaksiyon zamanlarını etkilemediği gösterilmiştir (Dedoncker ve ark. 2016). Yine de bulgular akım şiddeti ve yoğunluğu ile tDAU etkinliği arasındaki ilişki ile ilgili net bir sonuca ulaşma olanağı vermemektedir (Esmailpour ve ark. 2018).

Cinsiyetin tDAU etkinliğini değiştirebileceği görüşü, östrojen hormonunun oluşturduğu uyarılabilirlik değişikliklerine dayanır. Altmış bir çalışmayı kapsayan bir meta-analizde daha yüksek tDAU yoğunluğunun bilişsel işlevleri iyileştirici etkisinin kadınlarda daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (Dedoncker ve ark. 2016). Ancak bugüne dek cinsiyetler arasında belirgin bir klinik etki farklılığı bildirilmemiştir.

Yaşın da tDAU'nun ortaya çıkardığı etkileri değiştiren bir etken olduğu öne sürülmüştür. Yaşlılarda kompensatuar olarak sağ prefrontal korteksin bilişsel işlevlerdeki rolü artmaktadır ve çalışma belleği gibi prefrontal korteksin en çok görev aldığı bilişsel işlevler bilateral hemisferler tarafından kontrol edilir hale gelmektedir

(Hurley ve Machado, 2018). Ancak sağ ya da sol bölgelere yapılan uygulamaların birbirine üstünlüğü ile ilgili belirgin bir kanıt bulunmamaktadır. Lateralizasyona ek olarak tDAU uygulamalarının farklı yaş gruplarında birebir zıt etki gösterebileceğini bildiren yayınlar da vardır. Örneğin bir çalışmada gençlerde risk alımını azalttığı birden fazla çalışmada gösterilmiş olan bir montajla uygulanan tDAU uygulamasının risk alımını arttırdığı saptanmıştır (Boggio ve ark. 2010). Yaşla ilişkili bu etkinlik farklılıklarının GABA ilişkili sinaptik iletimdeki değişimlerden kaynaklanabileceği gösterilmiştir (Heise ve ark. 2014).

Son olarak yineleyici uygulamalara devamlılık oranının da tedavi yanıtını etkileyebileceği öne sürülmüş ancak bu konuda da herhangi bir fikir birliğine varılamamıştır. Genel kanı toplam hedeflenen seans sayısının beşte birinden az olan bir devamsızlığın kabul edilebilir olduğu ve tedavi yanıtını değiştirmedeği yönündedir (Amorim ve ark. 2017). TDAU uygulamalarında yaklaşık %6-7 oranında tedaviyi bırakma gözlenmektedir ve bu değer diğer nöropsikiyatrik tedavi yaklaşımlarında bildirilen oranlardan daha düşüktür (Aparício ve ark. 2016). Tedaviyi bırakma nedenleri genellikle yan etkiler ya da protokol uyumsuzluklarıdır. Çalışmaların yarısında tedaviyi bırakan birey olmaması dikkat çekicidir (Aparício ve ark. 2016).

2.3.6. Sağlıklı Bireylerde Oluşturduğu Bilişsel ve Davranışsal Değişiklikler

TDAU uygulamalarında uyarımın üzerine uygulandığı bölge çoğu zaman M1 ya da prefrontal korteks olmaktadır. M1 üzerine yapılan uygulamalar ile genellikle motor güçlendirme ya da spastisite baskılanması ya da ağrı azaltımı hedeflenirken prefrontal korteks üzerine yapılan uygulamalar sosyal, bilişsel, afektif ve davranışsal değişiklikler oluşturma amacıyla gerçekleştirilir. Ek olarak M1 uyarımının ağrı üzerine etkisinin mekanizmalarını inceleyen yeni çalışmalar M1 uyarımının bilişsel ve afektif parametrelere de etki edebileceğini göstermiştir (Leite ve ark. 2017).

2.3.7. TDAU'nun Elektrofizyolojik Parametreler Üzerine Etkisini İnceleyen Çalışmalar

TDAU uygulamasının QEEG ve OİP parametrelerini değiştirdiği ve mevcut olan bozuklukları düzelttiği; hem sağlıklı erişkinlerde ve yaşlılarda, hem de bipolar bozukluk, kokain kullanım bozukluğu, travmatik beyin hasarı gibi çeşitli nöropsikiyatrik hasta gruplarında gösterilmiştir (Keeser ve ark. 2011; Conti ve ark.

2014; Bersani ve ark. 2015; Izzidien ve ark. 2016; Cespón ve ark. 2017; O'Neil-Pirozzi, ve ark. 2017; Kim ve ark. 2018). Sol DLPFK üzerine tek seans tDAU uygulanan bir çift-kör çapraz desenli çalışmada aktif grupta uygulamadan sonra Fp1, Fp2, F3 ve F7 elektrotlarındaki delta güçlerinde azalma, F4 ve Fz elektrotlarındaki beta güçlerinde artma saptanmıştır (Keeser ve ark. 2011). Aynı çalışmada ayrıca 2-geri testi de uygulanmış ve bu test sırasında Fz elektrotunda kaydedilen P2 ve P3 genliklerinin arttığı, latanslarının ise azaldığı gösterilmiştir (Keeser ve ark. 2011). Frontal tDAU'nun sağlıklı gönüllülerde çalışma belleği performansını arttırdığı bir çalışmada olaya ilişkin alfa ve teta salınımlarında artma gösterilmiştir (Zaehle ve ark. 2011). Sağlıklı gönüllülerde tDAU'nun Pz elektrotunda kaydedilen P3 üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir (Izzidien ve ark. 2016). Sol DLPFK üzerine tek seans anodal/katodal/sham tDAU uygulanan bir çalışmada uygulamanın yaşlılarda ve gençlerde çalışma belleğiyle ilişkili OİP üzerine etkisi incelenmiş, anodal tDAU'nun yaşlılarda hata oranlarını azalttığı ve sol frontal P3 genliğini arttırdığı saptanmıştır (Cespón ve ark. 2017). Bu durum tDAU'nun yaşlılarda frontal kompensatuar mekanizmaların etkinliğini arttırdığı şeklinde değerlendirilmiştir (Cespón ve ark. 2017).

Literatürde nöropsikiyatrik hastalıklarda tDAU'nun etkinliğinin incelenmesinde OİP'in kullanıldığı gözlenmektedir (Kim ve ark. 2018). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde ötimik dönemde uygulanan 3 haftalık prefrontoserebellar tDAU'nun işitsel P3b genliğini arttırdığı ve latansını azalttığı gösterilmiştir (Bersani ve ark. 2015). Sol DLPFK üzerine uygulanan TDAU'nun işitsel OİP üzerine etkisinin hem sağlıklı gönüllüler hem de travmatik beyin hasarı olan bireylerde incelendiği bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde OİP üzerine bir etki gözlenmezken travmatik beyin hasarı olan bireylerde P3 genliğini arttırdığı saptanmıştır (O'Neil-Pirozzi ve ark. 2017). Bir çapraz desenli çalışmada hem sağlıklı yaşlılar hem de AH tanılı bireylerde 1,5 mA tek seans tDAU uygulamasının OİP üzerine etkinliği değerlendirilmiştir (Cespón ve ark. 2019). Bu çalışmada tDAU sağlıklı yaşlılarda çalışma belleği performansını arttırmamış olsa da çalışma belleği testi sırasında elde edilen P2 ve P3 dalgalarının genliğini arttırmıştır (Cespón ve ark. 2019). AH tanılı bireylerde ise katodal tDAU uygulaması P2 genliğini ve olaya ilişkin frontal teta aktivitesini arttırmış olup bu durum AH tanılı bireylerdeki hipereksitabilitenin düzelmesi ile ilişkilendirilmiştir (Cespón ve ark. 2019). Multipl Skleroz tanılı bireylerde de sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun P3 genliğini arttırdığı ve test reaksiyon zamanlarını azalttığı saptanmıştır (Fiene ve ark. 2018). Öte

yandan PH, PH-HKB ya da PHD tanılı bireylerde tDAU etkinliğini değerlendirmek için OİP kullanılmamıştır.

Bağımlılık sendromları olan bireylerde de tDAU'nun elektrofizyolojik etkileri incelenmiştir. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerde sağ DLPFK üzerine beş hafta boyunca haftada bir kez uygulanan anodal tDAU'nun alkol kullanma isteğini ve depresif belirtileri azaltmanın yanı sıra alkolle ilişkili uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan ASK ve sol DLPFK yanıtını azalttığı, N2 ve P3 yanıtlarını modüle ettiği gösterilmiştir (da Silva ve ark. 2013). Crack kokain kullanım bozukluğu tanılı bireylerde DLPFK üzerine uygulanan tek seans sağ anodal/sol katodal (bilateral) tDAU maddeyle ilişkili uyaranlara yanıt olarak oluşan N2 dalgası sırasında dorsal ASK aktivitesinde azalma saptanmıştır (Conti ve Nakamura-Palacios, 2014). Aynı ekibin crack kokain kullanım bozukluğu olan bireylerde yürüttüğü diğer çalışmada ise 5 seans sağ anodal/sol katodal (bilateral) tDAU, maddeyle ilişkili uyaranlara yanıt olarak oluşan P3 dalgası sırasında bilgi işleme süreciyle ilişkili olan ASK, OFK ve frontopolar kortekste aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır (Conti ve ark. 2014). Bir çalışmada tütün kullanım bozukluğu tanılı bireylerde 6 seans tDAU'nun uygulamalardan sonra herhangi bir etkisi gözlenmezken üç ay sonrasında Bas-Basma reaksiyon zamanlarında azalma ve tütünle ilişkili uyaranlara yanıt olarak Basma koşulunda gözlenen P3 genliğinde azalma saptanmıştır (Verveer ve ark. 2020).

MDB'de tDAU'nun nörofizyolojik etkilerini inceleyen bir çalışmada frontal anodal tDAU'nun bellekten geri çağırma fazında frontal teta aktivitesinde azalma sağladığı gösterilmiştir (Powell ve ark. 2014).

TDAU'nun EEG ile eş zamanlı uygulandığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde posterior parietal bölgeye uygulanan tDAU sırasında uygulamanın ilk dakikalarında teta aktivitesinin arttığı, uygulama sırasında ve sonrasında alfa ve beta aktivitesinin arttığı saptanmıştır (Mangia ve ark. 2014).

Uzun süreli tDAU'nun elektrofizyolojik parametreler üzerine kümülatif etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Travmatik beyin hasarı olan olgularda sol DLPFK üzerine uygulanan 10 seans tDAU'nun delta gücünde azalma ve alfa gücünde artma sağladığı, delta gücündeki azalmanın bilişsel test performanslarında artma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ulam ve ark. 2015). Bir çalışmada ise MDB tanılı bireylerde Bilişsel Duygusal Eğitim ile birlikte uygulanan 18 seans tDAU'nun nörofizyolojik mediatörleri dinlenim durumunda ve 3-geri testi sırasındaki EEG kaydı

ile incelenmiştir (Nikolin ve ark. 2019). Bu çalışmada depresyon şiddeti azalmış ve 3-geri testinde doğru yanıt yüzdesi artmış olsa da reaksiyon zamanı değişmemiştir (Nikolin ve ark. 2019). Ayrıca dinlenim durumunda ve 3-geri testindeki EEG parametreleri değişmemiştir (Nikolin ve ark. 2019). P2 genliğinde artma saptanmış olsa da istatistiksel düzeltme sonrası anlamlılığını kaybetmiştir (Nikolin ve ark. 2019). Bu çalışmanın sham kontrollü olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (Nikolin ve ark. 2019). Yine de P2 genliğindeki artma sağlıklı gönüllülerdeki tDAU (Keeser ve ark. 2011) ve MDB olan bireylerdeki TMU çalışmalarındakine (Choi ve ark. 2014; Spronk ve ark. 2008) benzer bir sonuç olarak nitelendirilmiştir.

Diğer yaygın kullanılan GOBU yöntemi olan repetitif TMU'nun da kortikal düzeyde benzer etkiler ortaya çıkardığı bilinmektedir. Sol DLPFK üzerine uygulanan 7 seans repetitif TMU uygulamasının Stroop testi sırasında kaydedilen OİP ölçümlerinde N2 ve N450 genliğini arttırdığı saptanmıştır (Li ve ark. 2017). Ayrıca N2 ve N450 genliklerinin Stroop testindeki reaksiyon süreleri ile ters ilişkili olması TMU uygulamasının frontal kaynakların kullanımını arttırarak bilişsel kontrolü güçlendirdiği şeklinde yorumlanmıştır (Li ve ark. 2017). MDB tanılı bireylerde 20 seans repetitif TMU uygulamasından sonra oddball testi sırasındaki sol frontal P2 genliğinde artma, N1 ve N2 genliklerinde azalma saptanırken depresyonla ilişkili olan frontal alfa asimetrisinde değişim gözlenmemiştir (Spronk ve ark. 2008). Ayrıca dinlenim durumundaki sağ frontal delta gücünde artma gözlenmiştir (Spronk ve ark. 2008). Yine MDB tanılı bireylerde 3 haftalık TMU uygulamasının oddball testi sırasındaki P2 genliğini arttırdığı ve orta frontal girustaki aktiviteyi arttırdığı da gösterilmiştir (Choi ve ark. 2014).

2.3.8. Nöropsikiyatrik Sendromlarda Etkinliğini Değerlendiren Klinik Çalışmalar

TDAU; günümüzde hemen hemen tüm ağırlı rahatsızlıklar ve nöropsikiyatrik sendromlarda olası bir ilaç dışı tedavi olarak araştırılmakta ve umut vadetmektedir. Yakın bir zamanda nörofizyoloji topluluğu tarafından yayınlanan bir kılavuzda henüz A düzeyinde kanıtı sahip olan bir endikasyonu olmasa da şu hastalıklar için B düzeyinde bir kanıt bildirimi yapılmıştır: Fibromyalji için sol primer motor korteks üzerine yapılan uygulama, MDB için sol DLPFK üzerine yapılan uygulama ve bağımlılıklar için sağ DLPFK üzerine yapılan uygulamalar (Lefaucheur ve ark. 2017). Ayrıca omurilik

travmasına sekonder kronik alt ekstremitte nöropatik ağrısı için sol M1 üzerine yapılan uygulama için C düzeyinde kanıt olduğu belirtilmiştir (Lefaucheur ve ark. 2017).

TDAU'nun psikiyatride umut vadeden bir tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir (Herrera-Melendez ve ark. 2019). MDB tedavisi ile başlayan çalışmaları daha sonra şizofreni ve bağımlılıklarda yürütülen çalışmalar izlemiş ve son olarak davranışsal bağımlılıklar ile anksiyete bozukluklarında olumlu sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır (Shiozawa, 2014; Soyata ve ark. 2019).

TDAU, sağlıklı yaşlılarda bilişsel işlevleri güçlendirmek ve restore etmek için kullanılabilecek bir araç olarak umut vadetmektedir (Gomes-Osman ve ark. 2018). Çeşitli çalışmalarda tek başına ya da bilişsel eğitimle birlikte uygulandığında yürütücü işlevler, çalışma belleği, dil işlevleri, hata denetimi gibi farklı bilişsel işlevlerde performans artışı sağladığı gösterilmiştir (Gomes-Osman ve ark. 2018). Bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde HKB ve demans tanılı bireylerde gerçekleştirilen on bir randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir (Cruz Gonzalez ve ark. 2018). Çalışma sonuçları DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun bilişsel işlevlerde anlamlı bir performans artışı ortaya çıkardığı ancak bu etkinin kısa süreli olduğunu göstermiştir (Cruz Gonzalez ve ark. 2018). Ayrıca geç dönemlere göre HKB ve erken dönem demanslarda kortikal yapının görece korunmuş olmasına bağlı olarak tDAU etkinliğinin daha fazla olduğu ve seans sayısı ile etkinliğin arttığı bildirilmiştir (Cruz Gonzalez ve ark. 2018).

TDAU'nun demans ve HKB sendromlarındaki etkinliği ve bu etkinin nöral mekanizmaları da PET ya da işlevsel MRG aracılığıyla ve biyokimyasal olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. On bir HKB tanılı bireyde gerçekleştirilen bir öncül çalışmada da sol DLPFK üzerine uygulanan beş seans tDAU uygulamasının anlık ve gecikmiş bellek performansını arttırdığı ve etkinin bir ay sonrasında büyük ölçüde korunduğu bildirilmiştir (Murugaraja ve ark. 2017). Bir işlevsel MRG çalışmasında HKB tanılı bireylerde sol inferior frontal bölgeye yapılan tDAU uygulamasının bellek testlerinin uygulanması sırasında gözlenen hiperaktiviteyi azaltarak normalize ettiği belirtilmiştir (Meinzer ve ark. 2015). Bir PET çalışmasında tDAU uygulamasının HKB tanılı bireylerde bellek işlevlerini güçlendirdiği ve eş zamanlı olarak kortikal glukoz metabolizmasını arttırdığı gösterilmiştir (Yun ve ark. 2016). Bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada ayrıca AH tanılı bireylerde temporoparyetal bölgeye uygulanan 10

seans tDAU uygulamasının serum beta amiloid düzeylerini yükselttiği de gösterilmiştir (Khedr ve ark. 2019). Frontotemporal demans tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir çift-kör çalışmada da sol DLPFK üzerine uygulanan 2 haftalık tDAU uygulamasının hem klinik belirtileri azalttığı hem de intrakortikal bağlantısalılığı arttırdığı gösterilmiştir (Benussi ve ark. 2020). Son olarak Parkinsonizmin eşlik ettiği sendromlardan olan Multisistem Atrofili 66 yaşında bir kadında da Cz elektrot bölgesi üzerine uygulanan on seans tDAU uygulamasının işitsel sözel bellek performansını arttırdığı ve bu etkinin üç ay sonrasında da kısmen korunduğu gözlenmiştir (Alexoudi ve ark. 2020). Uygulamanın Multisistem Atrofide bozulmuş olan serebellar dentat nükleus ile DLPFK arasında işlevsel bağlantısalılığı arttırarak bilişsel performansı iyileştirmiş olabileceği bildirilmiştir (Alexoudi ve ark. 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örnekleme

Çalışmanın örnekleme İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları birimine başvuran ve değerlendirmeler sonrasında PH-HKB tanısı konulan 26 katılımcıdan oluşmuştur. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı ölçütlerine göre idyopatik PH tanısı konulmuş olan bireylerin ON dönemindeki Hoehn Yahr evresi belirlenmiş ve BPHDÖ 3. Bölümünün puanı hesaplanmıştır. Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu'nun tanımladığı ölçütlere göre PHD tanısı dışlanan bireylere çalışmayla ilgili bilgi verilmiş ve katılmayı kabul eden kişilere beş bilişsel alanı ikişer testle değerlendiren bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu'nun tanımladığı ikinci düzey PH-HKB tanı ölçütlerini karşılayan (en az iki farklı bilişsel alandaki birer testte ya da en az bir bilişsel alandaki iki testte de norm değerlerine göre 1,5 standart sapmanın altında puan alan) katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken G Power 3.1.9.4 programı kullanılmıştır (Faul ve ark. 2007). PH-HKB tanılı bireylerde tDAU'nun etkinliğinin değerlendirildiği ve bilişsel işlevler için orta-yüksek etki büyüklüğü saptanan çalışmalar temel alınarak etki büyüklüğü 0,3 istatistiksel güç %90, karşılaştırılan grup sayısı 2, değerlendirme yapılan zaman dilimi sayısı 3 ve alfa değeri %5 olarak girildiğinde 26 değerine ulaşılmıştır (Biundo ve ark. 2015; Manenti ve ark. 2016; Lawrence ve ark. 2018).

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma seçkisiz, çift-kör, paralel gruplu, sham-kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Devamsızlık oranı %20'den fazla olanların çalışmadan çıkarılması planlanmış ancak bu koşulları karşılayan ve çalışmadan bu nedenle çıkarılan bir katılımcı olmamıştır.

3.2.1. İşleme Ölçütleri

Çalışmanın işleme ölçütleri aşağıda belirtildiği gibidir:

1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı ölçütlerine göre İdyopatik PH tanısı almış olmak ve Hoehn Yahr evre 1-2-3'e dahil olmak,
2. PH tanısı almış kişinin bilişsel becerilerinde hastanın kendisi, yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından rapor edilen bir düşüşün olması,
3. Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu'nun belirlediği ikinci düzey tanı ölçütlerine göre PH-HKB tanısı almak
4. Bilişsel bozuklukların kişinin günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması,
5. Baskın olarak sağ elini kullanmak,
6. En az beş yıl eğitim görmüş ve okuryazar olmak, verilen yönergeleri anlayabilmek,
7. Son bir aydır PH motor belirtilerine yönelik stabil bir tedavi rejimi alıyor olmak ve çalışma boyunca aynı tedavi rejimini sürdürmek.

3.2.2. Dışlama Ölçütleri

Çalışmanın dışlama ölçütleri aşağıda belirtildiği gibidir:

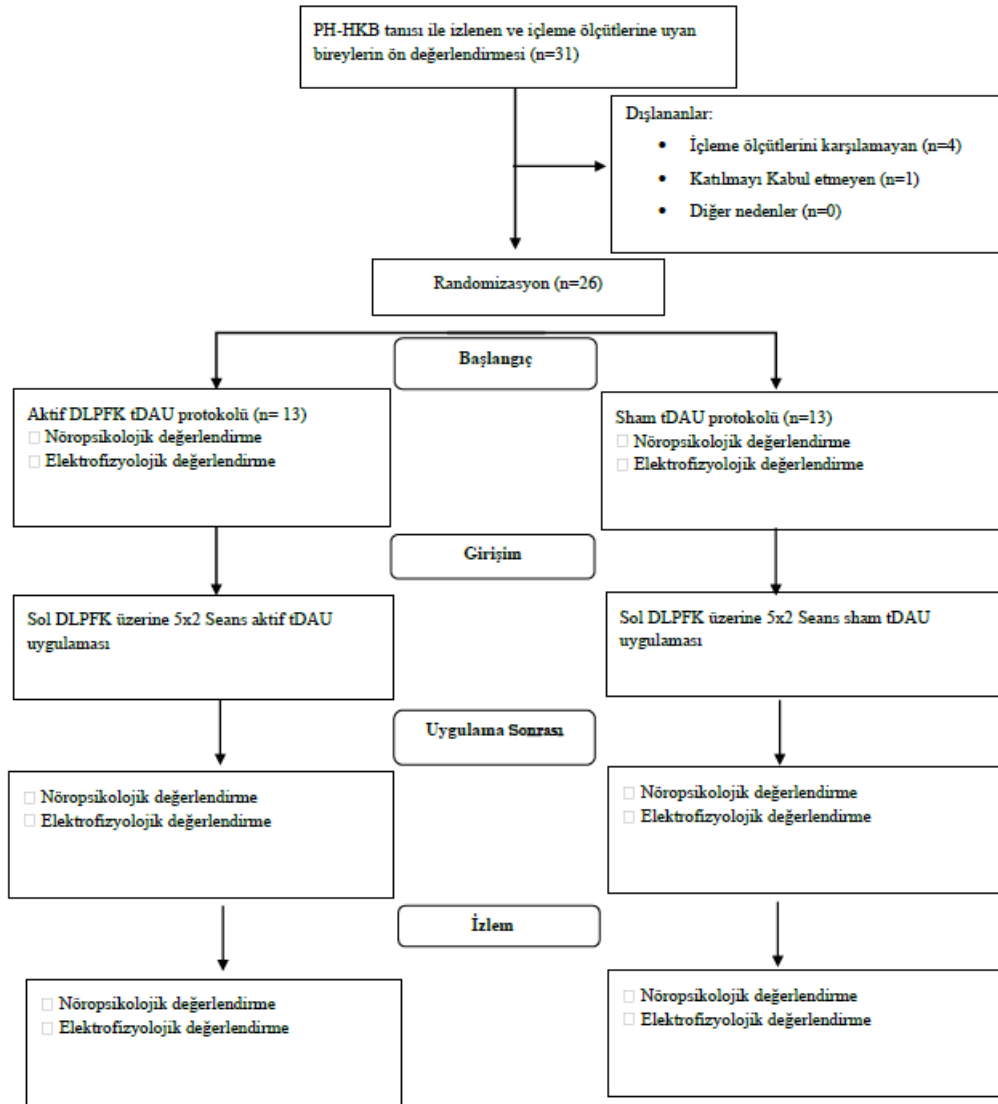
1. Bilişsel testlerin anlaşılmasında ve doldurulmasında yeterli kooperasyonu sağlayamayan hastalar,
2. Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu'nun yayınladığı ölçütlere göre kişide PHD tanısının varlığı ya da Hoehn Yahr evre 4 ya da 5'e dahil olmak,
3. Bilişsel bozuklukların başka sebeplerle açıklanabilir olması, (ör; deliryum, felç, duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol ve madde kullanım bozuklukları, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi vb.),
4. Klinisyenin görüşüne göre kişinin bilişsel test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili eşlik eden durumların var olması (örneğin; şiddetli ve tedaviye dirençli motor bozukluk, psikoz varlığı, şiddetli depresyon ve GAU),
5. Kişinin travmatik beyin hasarı tanısı olması ya da bilinç kaybının olduğu kafa travması öyküsü olması,
6. Beyin tümörü, beyin cerrahisi, epileptik nöbet öyküsü veya kafa içi implantına sahip olmak,
7. Beck Depresyon Envanteri (BDE) skorunun 30 ve üzerinde olması,
8. Kişide daha önceden klinik olarak saptanmış görme ve işitme kaybı varlığı,
9. Parkinsonizmin idyopatik PH dışındaki nedenlere bağlı olabileceğini düşündüren belirti ve bulguların varlığı, (LCD, multi sistem atrofi, vasküler Parkinsonizm ve progresif supranükleer palsi gibi).

3.3. Çalışma Protokolü

Nöropsikolojik değerlendirmeler ve elektrofizyolojik ölçümler, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalında hastalar ON döneminde iken gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar aktif ve sham olarak seçkisiz bir şekilde iki gruba ayrılmıştır. Katılımcıların baskın el tercihleri (Edinburgh El Tercihi Anketi), duygudurumları (Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği), yorgunluk düzeyleri (Parkinson Yorgunluk Ölçeği), apati düzeyleri (Apati Değerlendirme Ölçeği), uykululuk düzeyleri (Epworth Uykululuk Ölçeği) ve genel bilişsel durumları (MoCA) değerlendirilmiştir. LED, sistematik bir gözden geçirmede önerildiği şekilde hesaplanmıştır (Tomlinson ve ark. 2010). Daha sonra Hareket Bozuklukları Topluluğu Çalışma Grubu (Movement Disorders Society Task Force) tarafından önerilen ikinci düzey tanı ölçütlerinde tanımlanmış olan beş bilişsel alan [bellek (WMS Mantıksal Bellek alt testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi), dikkat ve çalışma belleği (Sayı Uzamı Testi, İST A), görsel-mekansal işlevler (Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi ve Benton Yüz Tanıma Testi), yürütücü işlevler (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, Stroop Testi) ve dil işlevleri (Boston Adlandırma Testi ve Semantik Akıcılık Testi)] değerlendirilmiştir.

Nöropsikolojik değerlendirmeden sonra katılımcıların EEG kayıtları ve OİP ölçümleri yapılmıştır. Her iki gruba beş gün boyunca en az 2 saat aralıkla günde 2 kez (toplam 10 seans) bilateral frontal tDAU uygulaması yapılmıştır. Son uygulamadan sonra bilişsel testler yeniden uygulanmış, OİP ölçümleri yeniden yapılmıştır. Son uygulamadan bir ay sonrasında da bilişsel testler yeniden uygulanmış, OİP ölçümleri yeniden yapılmış ve çalışma sonlandırılmıştır.

Çalışma akış şeması Şekil 3.3-1’de gösterilmiştir:



Şekil 3.3-1: Çalışma Akış Şeması

3.4. Ölçümler Ve Uygulamalar

3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

İlk değerlendirmede nörolojik muayeneden sonra doldurulan bu formda yaş, cinsiyet, PH hastalık süresi, PH başlangıç yaşı, dopaminerjik ilaçlar gibi bilgiler yer almaktadır (Ek1).

3.4.2. Afektif, Motor ve Genel Bilişsel Değerlendirme

Edinburgh El Tercih Anketi

On sorudan oluşan bu ankette katılımcılara yazı yazmada, resim çizmede, cisim atmada, makas, diş fırçası, bıçak, kaşık, süpürge kullanmada, kibrit çakmada, kutunun kapağını açmada tercih ettiği eli sorulmaktadır (Oldfield, 1971).

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) 3.Bölüm

BPHDÖ, Hareket Bozuklukları Topluluğu tarafından oluşturulan Parkinson Hastalığında Değerleme Ölçeği Çalışma Komisyonu'nun önerileri doğrultusunda hazırlanmıştır. Dört ayrı bölümü vardır bu bölümlerden ilki motor olmayan sorunları, ikincisi motor sorunları değerlendirirken üçüncü bölüm motor muayene bulgularının ve son bölüm ise motor komplikasyonların derecesinin belirlenmesinde kullanılır (Goetz ve ark. 2008).

Beck Depresyon Envanteri (BDE)

BDE, depresyon olasılığını saptamak ve depresif belirtilerin düzeyini ölçmek için 1961'de Aaron T. Beck tarafından hazırlanmıştır. Dörtlü likert türü bir değerlendirmeye tabi olan yirmi bir sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında Cronbach Alfa katsayısı 0,8 olarak belirlenen ölçeğin dört ayrı alt ölçeği olduğu açığa çıkarılmıştır. Bunlar; umutsuzluk, kişinin kendine yönelik olumsuz duyguları, bedensel kaygılar ve suçluluk duygulanımlarıdır (Şahin, 1989).

Beck Anksiyete Ölçeği

Toplam 21 sorudan oluşmaktadır. Katılımcıdan endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtileri” bugün dahil son bir hafta” içinde değerlendirmesi istenir. Yaşadıkları belirtilerle ilgili soruları 0-hiç yok, 1-hafif düzeyde, 2-orta düzeyde, 3-ciddi düzeyde var şeklinde değerlendirmesi istenir (Ulusoy, 1993).

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Ziad Nasreddine tarafından geliştirilen pratik ve kapsamlı bir bilişsel tarama testidir. AH tanılı bireyleri HKB tanılı bireylerden ayırmada oldukça başarılı bulunmuştur (Nasreddine ve ark. 2005). Farklı bilişsel alanları pratik bir biçimde değerlendirmek için 8 farklı kısma bölünmüştür. Bu kısımlar görsel-mekansal/yönetici işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama ve yönelimdir. Türkçe geçerlilik güvenilirliği hem HKB hem de PH tanılı bireyler için yapılmıştır (Selekler ve ark. 2010; Özdilek ve Kenangil, 2014).

Apati Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek asıl olarak bireyin gündelik aktiviteleri ve bunlardan keyif alıp almama düzeyi ile bu alanlardaki kayıpların derecesini belirlemek için geliştirilmiştir. Son bir ay içerisinde davranışsal, bilişsel ve duygusal olmak üzere üç alandaki kayıtsızlık sorgulanır. 18 maddelik ölçek 4'lü likert tiptedir (Marin ve ark. 1991). Kesme değeri özbildirim formu için 38 sorgulayıcı formu için 40 olarak saptanmıştır (Marin ve ark. 1991).

Epworth Uykululuk Ölçeği

1991 yılında geliştirilen ölçek günlük yaşamda yaygın olarak gerçekleşen televizyon izlemek, sohbet etmek gibi 8 temel etkinlik sırasındaki uykululuk düzeyini değerlendirmede kullanılır (Johns, 1991). Sıfır ile 3 arasında değişen dörtlü bir derecelendirme bulunmaktadır.

Parkinson Yorgunluk Ölçeği

PH tanılı bireylere özgü olarak yorgunluğu değerlendiren bir ölçektir. 5'li likert tipte olan ölçek 16 maddeden oluşur ve fiziksel yorgunluk düzeyini belirlemede kullanılır, zihinsel yorgunlukla ilişkili bir madde bulunmaz. Toplam puan maddelerin toplamı şeklinde ya da toplamın 16'ya bölünmesi şeklinde elde edilebilmektedir. Bu çalışmada ikinci yöntem kullanılmıştır. İlk yöntemde 8 ve ikinci yöntemde 3,3 puan ve üzerinde alanlarda yorgunluğun mevcut olduğu kabul edilmektedir. Yorgunluğun günlük yaşam etkinlikleri üzerine olan etkisini de incelemektedir (Brown ve ark. 2005).

Nöropsikolojik Test Bataryası

Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) Mantıksal Bellek Alt Testi

WMS'nin bir alt testidir. İki hikaye bulunmaktadır ve birer paragraftan oluşmaktadır. Katılımcıya öncelikle hikaye okunur kendiliğinden serbest olarak hatırlaması istenir. Hatırlayamadığı maddeler ile ilgili katılımcıya ipucu verecek sorular sorulur. Daha sonra araya 30 dakika konulduktan sonra katılımcının hikayeyi yeniden hatırlaması istenir. Hatırlayamadığı maddelerle ilgili yeniden ipucu verilir (Uysal-Cantürk ve ark. 2018).

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Test 15 tane birbirinden bağımsız kelimedden oluşmaktadır (Öktem, 1992). Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin kelime listeleri kullanılmıştır, fakat uygulaması oldukça farklıdır. Bu kelimeler katılımcıya 15'ini de öğreninceye kadar veya maksimum 10 kez okunmaktadır. 10 denemenin ardından 15 kelimenin tamamını söyleyemediği durumda katılımcıya ipuçları verilerek hatırlaması sağlanır. 30-45 dakika sonra uzun süreli

serbest hatırlama için katılımcının öğrenmiş olduğu bu kelimeleri yeniden hatırlaması istenir. Katılımcının hatırlayamadığı kelimeler için de fonemik ve semantik çeldiricilerden oluşan çoktan seçmeli kelime listesi katılımcıya okunur ve hedef kelimenin bulunması istenir.

Sayı Uzamı Testi (SUT)

Wechsler Bellek Ölçeği- Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) ölçeğinin bir alt testidir (Wechsler, 1981). SUT iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayı uzamı, ikinci bölüm geriye doğru sayı uzamıdır. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Katılımcı ileri doğru sayı uzamından 0 puan alsa bile, geriye doğru sayı uzamı uygulanır. Her iki bölüm de sayıları birer birer artan rakamlardan oluşur (Wechsler, 1981).

İz Sürme A Testi

İST A, dikkat hızını, motor hızı ve görsel taramayı değerlendirmektedir. Zaman saniye cinsinden kaydedilir. Uygulama için geçen süre yaklaşık 5 dakikadır. Değerlendirmede tamamlama süreleri ya da yapılan hata sayısı alınır (Cangöz ve ark. 2007).

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Çizgi Yönünü Belirleme Testinde (ÇYBT) kişiye sayfanın üst kısmında ve alt kısmında farklı açısız uzanımlarda bulunan çizgiler gösterilmekte ve kişiden sayfanın üst kısmındaki çizgiler ile benzer açısız uzanıma sahip olan çizgileri alt kısımda seçmesi istenmektedir (Benton ve ark. 1975).

Benton Yüz Tanıma Testi

Yüz tanıma becerisini ölçen bu testin yüz fotoğrafları içeren 13 sayfadan oluşan bir kısa formu ve 22 sayfadan oluşan bir uzun formu bulunmakta olup kişiden gösterilen yüz ile aynı olan yüzü tanınması istenmektedir (Benton ve ark. 1994).

Stroop Testi

Testin iki bölümü bulunmaktadır. İlk bölümde kişiden olabildiğince hızlı bir şekilde kağıttaki kutuların renklerini sırasıyla söylemesi istenmektedir. İkinci bölümde ise kişiden kağıtta farklı renklerde yazılmış olan renk isimlerini söylemesi istenmektedir. İkinci bölümde renk isimleri isminden farklı renkte boyalı oldukları için bir uyumsuzluk oluşmakta ve bu çeldirici etki nedeni ile testin zamanı uzamaktadır. Renk ve kelime zamanları arasındaki farka interferans süresi denilmekte ve çeldirici

etkiye karşı koyabilme becerisini gerektirdiği için yürütücü işlev performansını yansıttığı düşünülmektedir (Weintraub, 2000).

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT)

Kontrollü kelime çağrışım testi (COWAT), katılımcıların bir dakika içerisinde sayabildikleri kadar spesifik bir harften kelime saymasına dayanmaktadır (Ogden, 2005). Testin amacı belirli bir zamanda seçilmiş belirli bir harf üzerinden spontan kelime üretimi yaratmaktır. İngilizce sürümünde genellikle FAS, CFL, PRW gibi harfler kullanılmaktadır.

Semantik Akıcılık Testi

Bu testte katılımcıdan bir dakika içerisinde belirtilen bir kategoriye dahil olan isimleri söylemesi istenmektedir. Bu çalışmada literatürde en çok kullanılan kategori olan hayvan kategorisi seçilmiştir (Tombaugh ve ark. 1999).

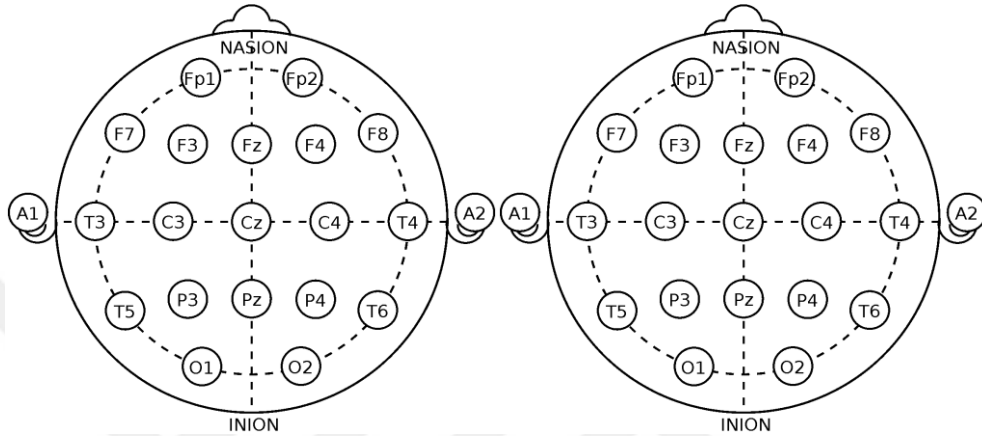
Boston Adlandırma Testi

Bu testte katılımcıdan gösterilen resimlerdeki nesneleri adlandırması istenmektedir. Test, katılımcının nesneleri tanıma ve görerek adlandırma becerisini ölçer. Bununla birlikte, anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir ve klinikte yaygın olarak kullanılır (Spreen ve Straus, 1991).

3.4.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

Katılımcılardan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kognitif Elektronörofizyoloji Laboratuvarında ses yönünden zayıflatılmış, loş bir biçimde aydınlatılmış bir odada elektroensefalogram (EEG) cihazı ile rahat bir koltukta oturularak uyanık bir şekilde OİP kayıtları alınmıştır. Bu işlem sırasında, katılımcının başına göre ayarlanabilen ve üzerinde yuvarlak elektrot yerleştirme yeri bulunan lateks başlık (Easycap GMBH, Herrsching, Almanya) kullanılmıştır. 20 adet Ag/AgCl elektrotu; uluslararası 10-20 sistemine göre saçlı deride Frontal (Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8), Santral (C3, Cz, C4), Temporal (T3, T4, T5, T6) Paryetal (P3, Pz, P4) ve Oksipital (O1, Oz, O2) bölgelere yerleştirilmiştir (Şekil 3.4.3-1). Referans elektrotu sağ ve sol kulak memesine yerleştirildikten sonra ortalaması alınarak unipolar kayıt gerçekleştirilmiştir. Topraklama elektrotu sağ kulak memesine yerleştirilmiştir. Elektriksel iletkenliği arttırmak için elektrotlar ile saçlı deri arasına Abralyt 2000 elektrot jeli kullanılmıştır. Ayrıca dikey ve yatay göz hareketlerinden kaynaklanan olası artefaktların saptanabilmesi amacıyla sağ gözün dış kantusuna ve nasiona konulan

elektrotlar aracılığıyla elektrookülogram kaydı alınmıştır. Elektrookülogram elektrotlarının iletkenliğini arttırmak Ten 20 Conductive EEG pastası kullanılmıştır. Kaydın başlatılmasından önce tüm elektrot dirençlerinin 10 kiloOhm'un altında olması sağlanmıştır. BrainVision Recorder (Brain Products GmbH, Münih, Almanya), EEG cihazı ile sürekli dijital kayıt alınmıştır. EEG verisi, 0,1 Hz yüksek geçiren ve 70 Hz alçak geçiren filtre uygulanarak 500 Hz örnekleme hızı ile kaydedilmiştir.



Şekil 3.4-1 Uluslararası 10-20 Sistemine Göre Elektrot Yerleşim Şeması

İşitsel oddball paradigmasında, 70 desibel şiddetinde 1000 ya da 1500 Hertz frekansa sahip iki farklı uyaran kullanılmıştır. Standart ve Hedef olarak adlandırılan bu uyarıların sıklığı sırasıyla %80 ve %20'dir. Hedef uyaran frekansından dolayı tiz özellik gösterirken standart uyaran bas özellik göstermektedir. Uyarıların sunumu, Matlab programı ve onunla birlikte çalışan Psychophysics Toolbox kullanılarak hazırlanan bir programla gerçekleştirilmiştir (Brainard, 1997). Seslerin duyulma süresi 50 milisaniye ve sesler arasındaki süre 2000 milisaniyedir. 300 uyaran katılımcılara rastlantısal bir dağılımla ve yalıtımlı bir kulaklık aracılığıyla dinletilmiştir. Katılımcıdan hedef sesi duyduğunda olabildiğince hızlı bir şekilde farenin sol tuşuna basması istenmiştir.

Görsel OİP yanıtları ise SPT ile değerlendirilmiştir. Dikkatin sürdürülebilme yetisini, işlem hızını ve motor inhibisyonu ölçen bu test, uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmada kullanılan SPT, bilgisayar monitöründe gösterilen harflerle gerçekleştirilmiştir. Uyaran gösterimi katılımcılara uzaklığı 80 cm olan, 3°15' yatay ve dikey görüş açısına sahip 15" ekranda yapılmıştır. Harfler, gri arkaplanda 4,5x4,5 cm beyaz renkli uyarılar olup

uyaranların sunumu, Matlab Psychophysics Toolbox kullanılarak hazırlanan bir programla gerçekleştirilmiştir (Brainard, 1997). Toplamda bir adet koşullayıcı (A) bir adet hedef (Z) ve 10 adet çeldirici harf bulunmaktadır. Hedef uyaran olarak her “A” harfinden sonra gelen “Z” harfi seçilmiştir. B, C, D, E, F, G, H, J, K, L harfleri çeldirici olarak yer almaktadır. Toplam 400 uyaran rastlantısal bir şekilde gelmektedir. Bu uyarılardan %20’si A harfidir. Toplam uyarıların %10’u A harfinden sonra gelen Z harfi olup bu durum Bas koşulu olarak tanımlanmıştır. Toplam uyarıların %10’unda ise A harfinden sonra diğer harfler gelmektedir ve bu durum Basma koşulu olarak tanımlanmıştır. Katılımcılardan A harfinden sonra Z harfi geldiğinde farenin sol tuşuna basması istenmiştir. Uyarılar 200 milisaniye boyunca ekranda kalmaktadır ve uyarılar arası süre 1500 milisaniyedir.

Oddball ve SPT’de katılımcının doğru yanıtlardaki süresi Reaksiyon Zamanı olarak kaydedilmiştir. Ayrıca katılımcıların standart uyarılar sırasındaki tuşa basma sayıları hatalı basma skoru olarak, hedef uyarılar sırasındaki tuşa basmama sayıları ise kaçırma skoru olarak kaydedilmiştir ve Z skorlarına çevrilmiştir. Doğruluk performans ölçütü olarak Sinyal Algılama Teorisi temelli d' kullanılmıştır. Bu parametre oddball testinde ve SPT’de davranışsal performansı değerlendirmede kullanılmaktadır (Hillyard ve ark. 1971; Wilkinson ve Seales, 1978; Donchin ve Coles, 1988; Sommer ve Matt, 1990; Losier ve ark. 1996; Ishigaki ve Tanno, 1999; Stanislaw ve Todorov, 1999; Bernat ve ark. 2001; Hunter ve ark. 2001; Epstein ve ark. 2003; Sieroka ve ark. 2003; Nieuwenhuis ve ark. 2005; Caro ve Winter, 2011; Park ve Waldman, 2014; Yang ve ark. 2016; Ertekin ve ark. 2017; Kiat ve ark. 2018; Guo ve ark. 2020). Duyarlılık, vijilans ya da ayırt etme becerisi olarak da bilinen bu parametre, denegin bir görevdeki hedef uyaran sayısını saptayabilme becerisini göstermektedir. Katılımcının bir görev sırasında doğru yanıtı verebilmek için çevredeki değişikliklerin farkında olma derecesini göstermektedir (Epstein ve ark. 2003). Genellikle P3 dalgalarının genlikleriyle korele olan bu parametre davranışsal performansın yanıt verme eğiliminden bağımsız olarak incelenmesine olanak tanır (Nieuwenhuis ve ark. 2005). Böylelikle hatalı basma ve kaçırma sayılarının birlikte incelenmesine ve yanlılığın daha az olduğu bir performans değerlendirmesine olanak tanımaktadır (Losier ve ark. 1996). Göreve dikkatini veremeyen ve rastgele yanıt veren kişilerde de performansın daha iyi değerlendirilmesini sağlamaktadır (Walderhaug ve ark. 2007). Bu ölçütün

elektrofizyolojik parametrelerle de iyi uyum gösterdiği, hafif-orta-yüksek P3 genlikleri olan alt grupları ayırt edebildiği gösterilmiştir (Sommer ve Matt, 1990).

Son olarak bir diğer vijilans ölçütü olan Reaksiyon Zamanı Değişkenliği (RZD), her bir katılımcının oddball ve SPT’de tüm denemelerdeki reaksiyon zamanlarının bir standart sapması olarak hesaplanmıştır (Camicioli ve ark. 2008; Tamm ve ark. 2012).

EEG verilerinin analizinde BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH, Münih, Almanya) programı kullanılmıştır. Artefakt eliminasyonu için önce 0,1-50 Hz aralığındaki filtre aracılığıyla, 90 μ V’u aşan epokların artefaktlı bölgeleri belirlenerek otomatik olarak eliminasyonu sağlanmıştır. Daha sonra kayıtlar gözle yeniden taranarak otomatik taramada saptanmayan göz hareketlerine denk geldiği düşünülen artefaktlar çıkartılmıştır. OİP kayıtlarında uyarandan 500 milisaniye öncesi ile 1000 milisaniye sonrasına denk gelecek aralıklarla epoklama yapılmıştır. Uyarılardan önceki 200 milisaniyelik bölgenin ortalama voltajına göre zemin hattı düzeltilmesi işlemi uygulanmıştır.

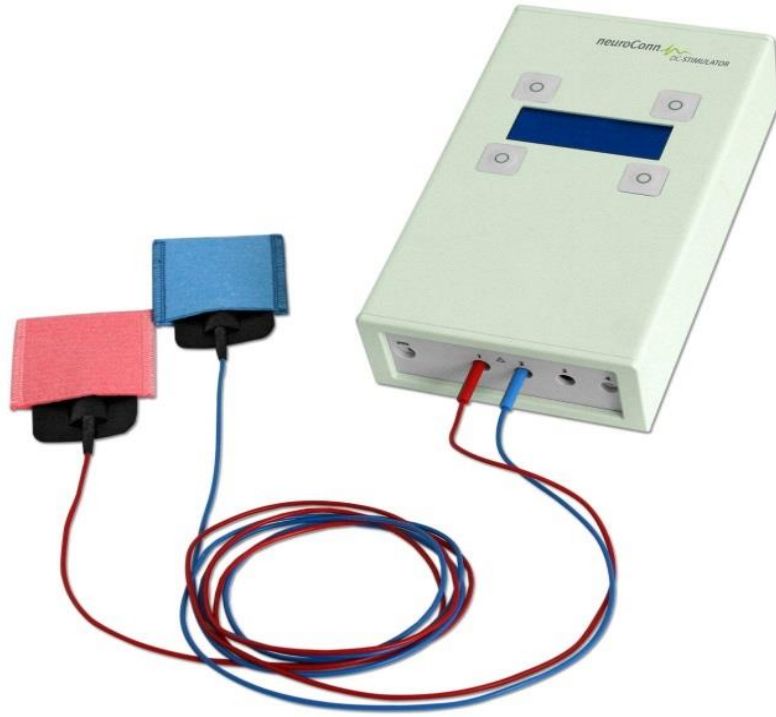
İstatistiksel analizlerde işitsel oddball testinde F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz ve P4 elektrotlarında saptanan N1, P2, N2 ve P3 dalgalarının genlik ve latansları, SPT’de ise F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2, Oz elektrotlarında saptanan Bas koşulundaki P3 dalgasının genlik ve latansları ile Basma koşulundaki N2 ve P3 dalgalarının genlik ve latansları kullanılmıştır.

Oddball testinde P3 dalgasının zaman aralığı katılımcıların tüm ölçümlerini içeren büyük ortalamaların incelenmesi sonrasında 300-600 ms olarak belirlenmiştir. N1 dalgasının zaman aralığı 90-150 ms, P2 dalgasının zaman aralığı 150-280 ms, N2 dalgasının zaman aralığı 200-300 ms olarak belirlenmiştir. SPT Bas koşulundaki P3 dalgasının zaman aralığı 300-600 ms; Basma koşulundaki P3 dalgasının zaman aralığı 300-600 ms, Basma koşulundaki N2 dalgasının zaman aralığı 200-400 ms olarak belirlenmiştir.

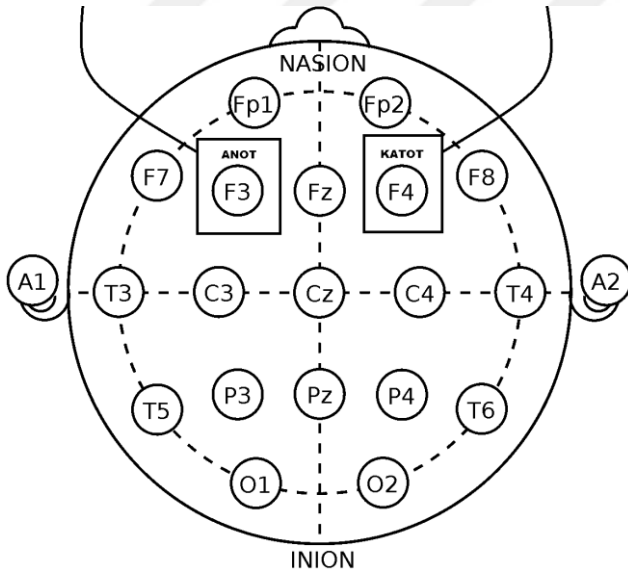
3.5. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Uygulaması

TDAU uygulaması İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yapılmıştır. Çalışma için CE işareti ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası’na kaydı bulunan küresel ürün barkod kodu “23423417306045” olan NeuroConn DC-Stimulator (Neuroconn GmbH, Ilmenau, Almanya) adlı cihaz kullanılmıştır (Şekil 3.5-1). Uygulamalar, literatürde belirlenmiş güvenlik ölçütlerine

uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Bikson ve ark. 2009). Bu cihaz “çalışma modu/study mode” özelliği sayesinde çift-kör çalışma tasarımına uygun bir cihazdır. Her iki uyarım grubuna da ardışık beş gün, günde 2 kere (2 saat arayla) olmak üzere, toplam 10 kez tDAU uygulaması yapılmıştır. Otuz beş (5x7) cm² boyutunda elektrotlar kullanılmıştır. Her iki uyarım grubunda da, uluslararası 10-20 EEG sistemine göre anodal elektrot sol DLPFK’ya (F3), katodal elektrot sağ DLPFK’ya (F4) denk gelen bölgeye konulmuştur (Şekil 3.5-2). Aktif uyarım grubunda tDAU, 2 mA akımın 20 dakika boyunca katılımcıya uygulanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Sham grubunda da ise uyarım, başladıktan 30 saniye sonra sonlanacak şekilde ayarlanmıştır. Yerleştirilen elektrotlar aktif uyarım grubunda olduğu gibi 20 dakika sonra sökülülmüştür. İlk tDAU uygulaması, nöropsikolojik testler ve OİP yanıtlarının kaydedilmesinden sonra yapılmıştır. Aradaki tDAU uygulamalarının yapıldığı günlerde başka herhangi bir test ya da uygulama yapılmamıştır. Son tDAU uygulamasından sonra ise başlangıçtaki ölçekler yeniden uygulanmış ve OİP yanıtları yeniden kaydedilmiştir. TDAU yan etki değerlendirme ölçeği ile herhangi bir advers etki olup olmadığı sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Bu ölçekte katılımcılardan uygulamalar sırasında hissettikleri farklı yan etki düzeylerini 1-4 aralığında puanlamaları istenmiştir. Körleme etkinliği ise PH-HKB’de gerçekleştirilen bir tDAU çalışmasındakine benzer şekilde ilk ve son seanstan sonra sorularak değerlendirilmiştir (Manenti ve ark. 2018). Çalışma başlangıcında katılımcıların, PH motor belirtilerinin sağaltımı için kullandıkları tedavi rejiminin, çalışmanın bitimine dek aynı kalması hedeflenmiştir.



Şekil 3.5-1: Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı cihazı ve bileşenleri, NeuroCare Group'tan izin alınarak



Şekil 3.5-2: Transkraniyal Doğru Akım Uygulamasında Anot ve Katot Montajları

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Veriler, SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York State, ABD) programı kullanılarak yapılan istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir. Aktif ve sham uyarım grupları arasındaki sosyodemografik, klinik, nöropsikolojik ve elektrofizyolojik değişkenlerindeki, körlleme etkinlik sonuçları ve bildirilen tDAU yan

etkilerindeki farklılıklar normal dağılıma uyuyorsa Bağımsız örneklemeler T testi ile, uymuyorsa Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Cinsiyet ve körleme sonuçları gibi yüzdelik veriler arası farklılıklar ise Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılıma uymayan verilerin analizinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Bilişsel test skorları, işitsel oddball testi ve SPT'deki doğru yanıtların reaksiyon zamanları ve reaksiyon zamanı değişkenlikleri, hatalı basma ve kaçırma sayıları, d' değerleri, OİP genlik ve latansları bağımlı değişken olarak alınırken, tDAU uyarım çeşitleri (aktif ve sham uyarım) ve zaman (uyarım öncesi, uyarımdan sonra ve uyarımdan bir ay sonrasında yapılan ölçümler) bağımsız değişkenler olarak alınarak “tekrarlayan ölçümler için varyans analizi” testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca yaş, BPHDÖ-3 skoru, Hoehn Yahr evresi, bilişsel test skorları, d' değerleri, OİP genlik ve latansları gibi değişkenler arasında Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık noktası olarak p değerinin 0,05 altında olması alınmış olup etki büyüklüğü parsiyel ETA squared (η^2) ile hesaplanmıştır. Zaman ve zaman*grup etkileşimi açısından ikili karşılaştırmalarda Fisher'in En Küçük Anlamlı Farklar (LSD) testi kullanılmıştır. Elektrofizyolojik verilerin analizinde Bonferroni düzeltmesindeki gibi yüksek oranda istatistiksel güç kayıpları olmaksızın çoklu karşılaştırmalar sorununu çözümlmek için Yanlış Keşif Oranı (YKO) düzeltmesi (Benjamini-Hochberg Prosedürü) uygulanmıştır (Benjamini ve Hochberg, 1995). Bu düzeltme için tüm elektrotlardaki p değerleri sıralanmış ve en küçüğü $i=1$ olacak biçimde seviyeler verilmiştir. Daha sonra Benjamini-Hochberg kritik değerleri (i/m) Q formülüyle hesaplanmıştır. Formülde m toplam test sayısını, Q ise YKO'yu ifade etmektedir. Prosedürde Q değerinin 0,05-0,2 aralığında alınabileceği bildirilmiştir (Mcdonald, 2009). TDAU'nun AH tanılı bireylerde OİP üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 0,2 olarak alınmıştır (Cespon ve ark. 2019). Literatürde elektrofizyolojik çalışmalarda 0,1 olarak da kullanıldığı gözlenmektedir (Ahn ve ark. 2013; Tejero ve Macizo, 2020). Mevcut çalışmada da Q değeri 0,05'in mevcut örneklem büyüklüğü için oldukça konservatif olduğu düşünülerek ve çalışmanın eksploratif doğası göz önünde bulundurularak 0,1 kullanılmıştır. Benjamini-Hochberg kritik değerlerinin altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. Etik Kurul Kararı

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.02.2018 gün ve 04 sayılı kararla etik değerlere uygun bulunmuştur. Çalışma için 2018-055 dosya numarasıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 28.05.2018 gün ve 71146310-511.06-E99239 sayılı kararla izin alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya baskın olarak sağ elini kullanan 9 kadın 17 erkek katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların yarısı aktif grupta yer alırken yarısı sham grubunda yer almıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $65,52 \pm 7,49$ olarak bulunmuştur (55-78). Katılımcıların %62,5'i ilkokul mezunu, %4,2'si ortaokul mezunu, %16,7'si lise mezunu %16,7'sinin yükseköğretim mezunudur. Toplam eğitim süresi ortalaması ise $7,6 \pm 4$ yıl olarak saptanmıştır.

4.2. Klinik Özellikler

Katılımcıların ortalama hastalık süresi $6,28 \pm 2,99$ yıldır. Ortalama Hoehn Yahr evresi $2,25 \pm 1$ olarak bulunmuştur. Ortalama LED 531 ± 266 miligramdır. BPHDÖ 3. Bölüm skorları ortalaması $22,85 \pm 6,2$ olarak bulunmuştur. Charlson eştanı skorları ortalaması $2 \pm 1,73$ olarak bulunmuştur. Oniki olguda hipertansiyon ve bir olguda Tip 2 Diabetes Mellitus bulunmaktadır. Örneklem afektif durum açısından incelendiğinde ortalama BDE skoru $14,05 \pm 9,9$ olarak, Beck Anksiyete Ölçeği skoru $10,95 \pm 10,63$ olarak, Apati Değerlendirme Ölçeği skoru $28,25 \pm 9,29$ olarak, Parkinson Yorgunluk Ölçeği skoru $3,13 \pm 0,89$ olarak ve Epworth Uykululuk Ölçeği skoru $9,04 \pm 6,13$ olarak saptanmıştır. Ortalama MoCA skoru $20,29 \pm 3,44$ olarak saptanmıştır.

Bilişsel alan değerlendirmelerinde örneklemin %80,77'sinde yürütücü işlevlerde, %69,23'ünde bellekte, %50'sinde dikkat/çalışma belleğinde, %46,15'inde görsel-mekansal işlevlerde, %34,61'inde dil işlevlerinde bozukluk saptanmıştır. Örneklemin %65,4'ünde çaHKB, %30,76'sında çnHKB, %3,84'ünde taHKB alt tipi saptanmıştır.

Aktif ve sham gruplarına ait sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırması Tablo 4.2-1'de verilmiştir. Gruplar arasında sosyodemografik ve klinik açıdan farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında BDE ($p= 0,139$), Beck Anksiyete Ölçeği ($p= 0,176$), Parkinson Yorgunluk Ölçeği ($p= 0,238$), Apati Ölçeği ($p= 0,283$) skorları açısından farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında tDAU yan etkileri açısından farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.2-2). Aktif ve sham grupları arasında ilk seansta ($x^2 = 1,426$; $p = 0,490$) ve son seanstaki ($x^2 = 0,222$; $p = 0,895$) körleme tahminleri açısından farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.2-1: Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Aktif grup (n=13)	Sham grubu (n=13)	Toplam (n=26)	p
Cinsiyet (K/E)	5/8	4/9	9/17	0,686 ^a
Yaş (Yıl ± SS)	65,91 ± 7,24	65,15 ± 7,99	65,52 ± 7,49	0,805 ^b
Eğitim (Yıl ± SS)	6,00 ± 2,82	9,33 ± 4,53	7,6 ± 4	0,070 ^b
Hastalık süresi (Yıl ± SS)	5,00 ± 2,34	4,66 ± 4,45	4,81 ± 3,48	0,884 ^b
Hoehn Yahr Evresi (± SS)	2,00 ± 1,15	2,5 ± 1	2,25 ± 1	0,537 ^b
Levodopa Eşdeğer Dozu (mg/gün ± SS)	625 ± 252	455 ± 280	531 ± 266	0,379 ^b
BPHDÖ 3. Bölüm (± SS)	22,00 ± 6,81	25 ± 5,65	22,85 ± 6,2	0,610 ^b
Charlson (± SS)	2,00 ± 1,73	0 ± 1	2 ± 1,73	0,48 ^b
MoCA (± SS)	21,00 ± 3,19	19,58 ± 3,67	20,29 ± 3,44	0,325 ^b

n: Katılımcı sayısı, K: Kadın, E: Erkek, SS: Standart Sapma, mg: milligram, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalık Değerlendirme Ölçeği, BDE: Beck Depresyon Envanteri, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.

^aKi-Kare testi, ^bBağımsız örneklem T testi

Tablo 4.2-2: Katılımcılarda gözlenen tDAU Yan Etkileri

	Aktif grup (n=13)	Sham grubu (n=13)	p
Baş ağrısı	1,07 (0,27)	1,07 (0,27)	1,000
Boyun ağrısı	1,08 (0,27)	1,08 (0,27)	0,537
Scalp ağrısı	1,07 (0,27)	1,23 (0,43)	0,298
Karıncalanma	1,61 (0,86)	1,76 (1,01)	0,681
Kaşıntı	1,61 (0,86)	1,76 (1,01)	0,681
Yanma hissi	1,30 (0,85)	1,46 (0,87)	0,655
Kızarıklık	1,07 (0,28)	1,07 (0,28)	1,000
Uyku hali	1,23 (0,60)	1,53 (0,77)	0,269
Konsantrasyon güçlüğü	1,46 (0,88)	1,30 (0,85)	0,655
Akut duygudurum değişikliği	1,30 (0,85)	1,30 (0,85)	1,000

Değerlendirme: 1: Yok; 2: Hafif; 3: Orta; 4: Şiddetli. Parantez içindeki değerleri standart sapmayı göstermektedir. P değerleri Bağımsız Örneklem T testi sonuçlarını göstermektedir.

4.3. Başlangıçta Sosyodemografik, Klinik Özellikler ve Elektrofizyolojik Bulgular Arasındaki İlişkiler

Yaş ile Apati Değerlendirme Ölçeği skoru arasında orta derecede ilişki saptanmıştır ($r= 0,510$; $p= 0,022$). Apati Değerlendirme Ölçeği skoru ile BDE arasında orta derecede ilişki saptanmıştır ($r= 0,486$; $p= 0,048$). Apati Değerlendirme Ölçeği skoru ile Parkinson Yorgunluk Ölçeği skoru arasında ($r= 0,629$; $p= 0,004$) orta derecede ilişki bulunmuştur. BDE skoru ile Beck Kaygı Ölçeği ($r= 0,874$; $p<0,001$), Parkinson Yorgunluk Ölçeği ($r= 0,677$; $p= 0,001$), Epworth Uykululuk Ölçeği ($r= 0,652$; $p= 0,003$) arasında kuvvetli ilişkiler bulunmuştur. Beck Kaygı Ölçeği skoru ile Parkinson Yorgunluk Ölçeği skoru arasında ($r= 0,575$; $p= 0,004$), Epworth Uykululuk Ölçeği skoru arasında ($r= 0,588$; $p= 0,003$) orta derecede ilişki bulunmuştur. Parkinson Yorgunluk Ölçeği skoru ile Epworth Uykululuk Ölçeği skoru arasında ($r= 0,649$; $p<0,001$) kuvvetli ilişki bulunmuştur.

Başlangıçtaki elektrofizyolojik bulgular ve sosyodemografik/klinik özellikler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, Oddball testindeki frontal P3 latansları ile LED arasında ters yönde ilişkiler saptanmıştır (F3 için $r= -0,639$, $p= 0,088$; Fz için $r= -0,712$, $p= 0,048$; F4 için $r= -0,711$, $p= 0,048$).

4.4. Bilişsel Test Skorları

Aktif ve sham gruplarındaki katılımcıların bilişsel test performansları Tablo 4.4-1'de verilmiştir. Sosyodemografik özelliklerden eğitim süresi ile ÇYBT skoru ($r= 0,509$; $p= 0,009$) arasında ilişki bulunmuştur. Klinik özellikler ve bilişsel test performansları arasındaki ilişkiler incelendiğinde; Parkinson Yorgunluk Ölçeği skoru ile Yüz Tanıma skoru ($r= -0,478$; $p= 0,021$), ÇYBT skoru ($r= -0,456$; $p= 0,022$), semantik akıcılık skoru ($r= -0,498$; $p= 0,016$) ve Ters Sayı Dizisi skoru ($r= -0,481$; $p= 0,015$) ile ters yönde, İST A süresi ($r= 0,548$; $p= 0,008$) ile pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

Başlangıçtaki Stroop testi interferans süresi ile oddball testindeki reaksiyon zamanı arasında ilişki saptanmıştır ($r= 0,399$; $p= 0,048$). Başlangıçtaki Stroop testi interferans süresi ile oddball testindeki frontal P3 genliği arasında ters yönde ilişki saptanmıştır (Fz için $r= -0,485$; $p= 0,022$ ve F4 için $r= -0,519$; $p= 0,013$).

Aktif ve sham gruplarının bilişsel test skorları arasındaki değişimler incelendiğinde; WMS anlık hatırlama skorlarında zaman etkisi [$F_{(2,23)} = 4,425$; $p=$

0,024; $1 - \beta = 0,703$; $\eta p^2 = 0,278$] ve anlamlılığa yakın zaman*grup etkileşimi [$F_{(2,23)} = 3,066$; $p = 0,066$; $1 - \beta = 0,535$; $\eta p^2 = 0,211$] gözlenmiştir (Şekil 4.4-1). Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,005$) ve başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,015$) olduğu gözlenirken uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,296$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,634$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 1,000$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,687$) anlamlılık gözlenmemiştir.

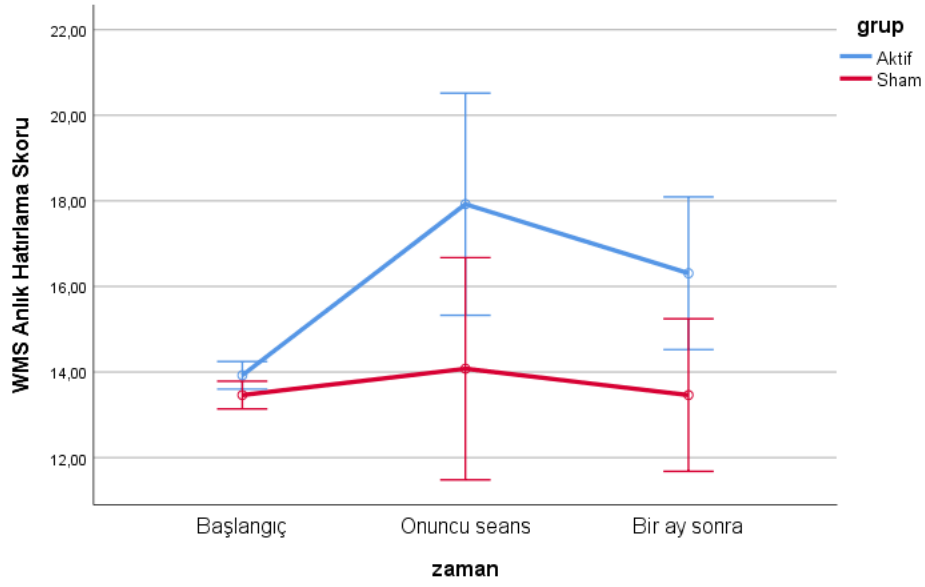
WMS gecikmiş toplam hatırlama skorlarında zaman etkisi [$F_{(2,23)} = 10,840$; $p < 0,001$; $1 - \beta = 0,98$; $\eta p^2 = 0,485$] ve zaman*grup etkileşimi [$F_{(2,23)} = 7,955$; $p = 0,002$; $1 - \beta = 0,926$; $\eta p^2 = 0,409$] gözlenmiştir (Şekil 4.4-2). Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,033$) ve başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p < 0,001$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olduğu ($p < 0,001$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,600$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,559$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,948$) anlamlılık gözlenmemiştir.

Stroop testinde zaman*grup etkileşimi [$F_{(2,23)} = 3,579$; $p = 0,045$; $1 - \beta = 0,602$; $\eta p^2 = 0,245$] gözlenmiştir (Şekil 4.4-3). Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,043$) ve başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,005$) olduğu gözlenirken uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,336$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,433$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,589$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,812$) anlamlılık gözlenmemiştir.

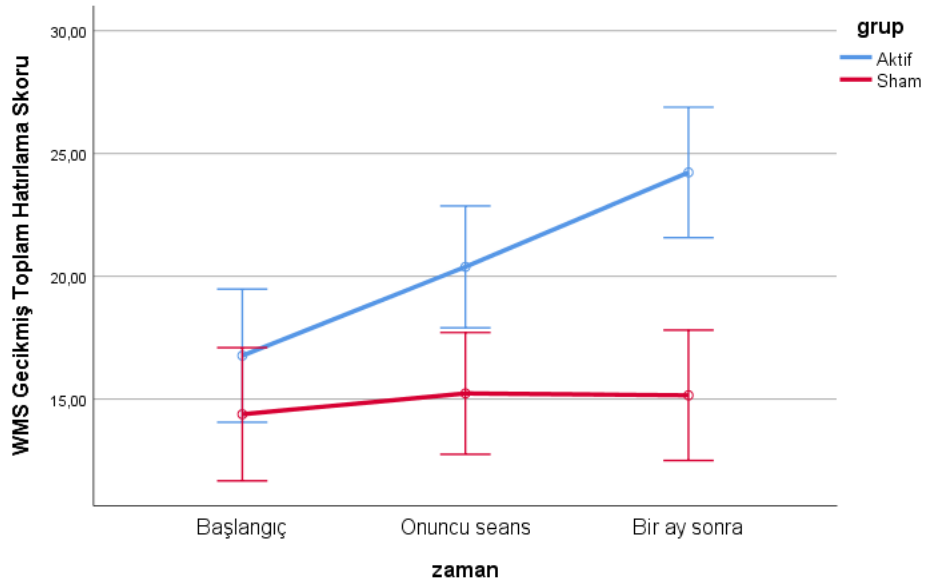
Tablo 4.4-1: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Bilişsel Test Skorlarının Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
SUT-İ	4,30 (±1,10)	4,92 (± 1,32)	4,46 (±1,39)	4,38 (± 1,19)	4,38 (±0,96)	4,07 (±1,25)	0,791	0,128	0,232
SUT-G	3,38 (±1,04)	3,15 (±0,89)	3,53 (±0,87)	3,75 (±1,35)	3,75 (±1,28)	3,75 (±1,21)	0,692	0,621	0,621
İST A	104,75 (±54,06)	113,08 (±77,45)	95,50 (±43,49)	122,50 (±81,86)	98,60 (±46,78)	114,10 (±65,48)	0,782	0,270	0,223
Stroop	79,53 (±51,13)	59,76 (±46,45)	50,46 (±30,92)	54,33 (± 46,63)	62,00 (±47,92)	59,62 (±50,17)	0,277	0,243	0,045
SA	13,33 (±5,91)	15,16 (±4,93)	15,75 (±4,79)	15,09 (±6,23)	12,81 (±5,30)	13,09 (±5,77)	0,977	0,733	0,174
COWAT	21,75 (±8,99)	24,5 (±9,86)	24,41 (±9,72)	22,36 (±12,75)	26,33 (±14,65)	22,27 (±13,60)	0,931	0,088	0,205
BNT	20,75 (±4,49)	22,75 (±4,28)	23,41 (±3,55)	19,54 (±3,61)	21,90 (±3,91)	21,00 (±4,19)	0,977	<0,001	0,097
ÇYBT	15,23 (±6,23)	16,23 (±5,80)	16,00 (±7,61)	15,15 (±6,65)	16,38 (±6,07)	15,15 (±6,70)	0,718	0,304	0,733
BYTT	41,46 (±5,23)	40,61 (±5,09)	40,53 (±5,86)	39,69 (±6,36)	39,23 (±6,37)	35,76 (±11,30)	0,407	0,353	0,595
SBST-Anlık	3,84 (±1,40)	3,69 (±1,10)	3,76 (±1,42)	4,00 (±1,87)	4,07 (± 1,25)	3,77 (±1,48)	0,794	0,817	0,784
SBST-Ö	92,00 (±24,79)	85,00 (24,90)	88,69 (±20,21)	88,69 (±21,54)	89,30 (±19,75)	85,23 (±20,22)	0,218	0,536	0,453
SBST- USSH	10,53 (±3,50)	9,84 (±4,09)	10,46 (±3,50)	9,53 (±3,47)	9,46 (±4,17)	9,15 (±4,50)	0,149	0,744	0,678
SBST-Toplam	14,61 (±0,76)	14,61 (±0,86)	13,86 (±0,37)	14,23 (±0,72)	14,53 (±1,12)	13,53 (±0,77)	0,112	<0,001	0,718
WMS ATH	13,92 (±0,27)	17,92 (±3,79)	16,30 (±3,56)	13,46 (±0,77)	14,07 (±5,42)	13,46 (±2,81)	0,060	0,024	0,066
WMS GTH	16,77 (±4,41)	20,38 (±4,07)	24,23 (±4,04)	14,38 (±5,31)	15,23 (±4,83)	15,15 (±5,42)	0,226	<0,001	0,002

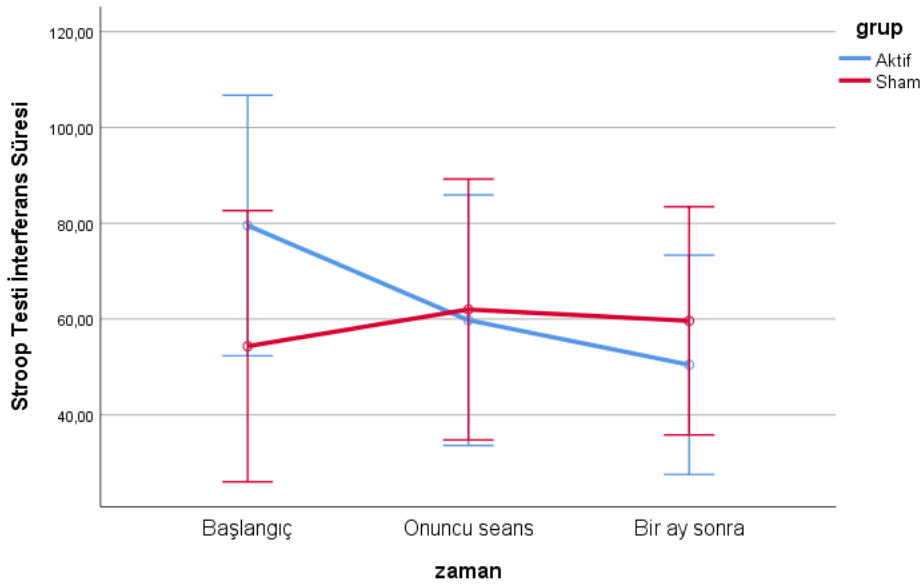
BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi, SUT-İ: Sayı Uzunluğu Testi-İleri, SUT-G: Sayı Uzunluğu Testi-Geri, İST A: İz Sürme Testi A süresi, SA: Semantik Akıcılık, COWAT: Kontrollü Kelime Çağırışım Testi, BNT: Boston Adlandırma Testi, ÇYBT: Çizgi Yönu Belirleme Testi, BYTT: Benton Yüz Tanıma Testi, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, Ö: Öğrenme, USSH: Uzun Süreli Serbest Hatırlama, WMS: Wechsler Bellek Ölçeği, AT: Anlık Toplam Hatırlama, GTH: Gecikmiş Toplam Hatırlama. Parantez içindeki değerler standart sapmayı göstermektedir. Anlamlı değerler koyu verilmiştir.



Şekil 4.4-1: Wechsler Bellek Ölçeği Anlık Hatırlama skorlarındaki değişim; WMS: Wechsler Bellek Ölçeği. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.4-2: Wechsler Bellek Ölçeği Gecikmiş Toplam Hatırlama skorlarındaki değişim. WMS: Wechsler Bellek Ölçeği. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.4-3: Stroop Testi İnterferans Sürelerindeki Değişim (saniye). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.

4.5. Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Elektrofizyolojik Bulgular

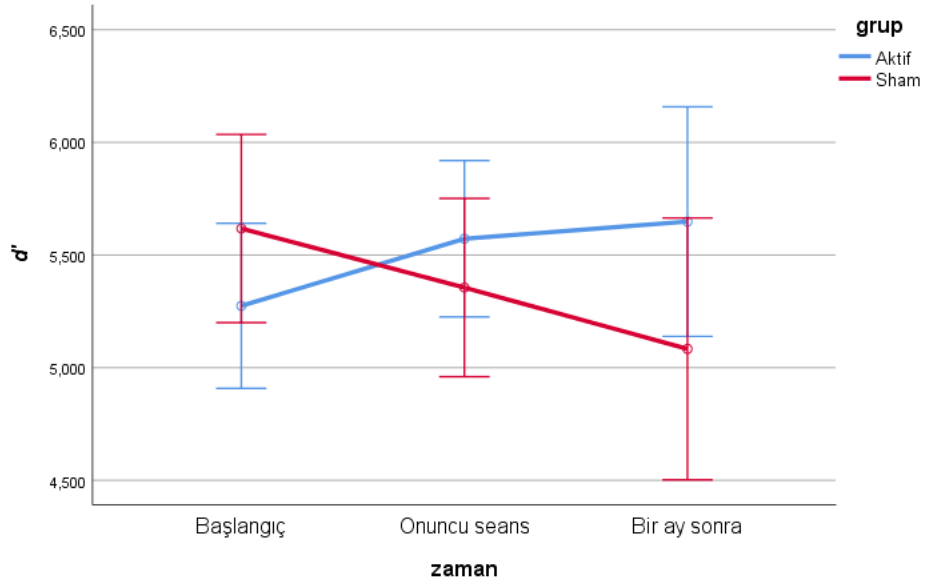
Oddball testindeki davranışsal performans sonuçları Tablo 4.5-1’de sunulmuştur. RZD değerleri açısından zaman etkisi gözlenirken [$F_{(2,20)} = 5,140$; $p = 0,016$; $1 - \beta = 0,762$; $\eta^2 = 0,339$], d' değerleri açısından zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [$F_{(2,20)} = 4,204$; $p = 0,030$; $1 - \beta = 0,670$; $\eta^2 = 0,296$]. Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta anlamlılığa yakın bir şekilde başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,096$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,111$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,730$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,041$) ters yönde anlamlılık gözlenirken başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,214$) ve uygulamalardan sonra ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,285$) anlamlılık gözlenmemiştir. Oddball testindeki d' değerlerinin değişimi Şekil 4.5-1’de gösterilmiştir.

Oddball testinde başlangıçtaki d' değerleri ile hatalı basma sayıları arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir ($r = -0,693$; $p < 0,001$). Aynı ilişki uygulamalardan sonra ($r = -0,752$; $p < 0,001$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($r = -0,557$; $p = 0,006$) da gösterilmiştir. Hız-doğruluk takası açısından yapılan incelemelerde, başlangıçta reaksiyon zamanı ile

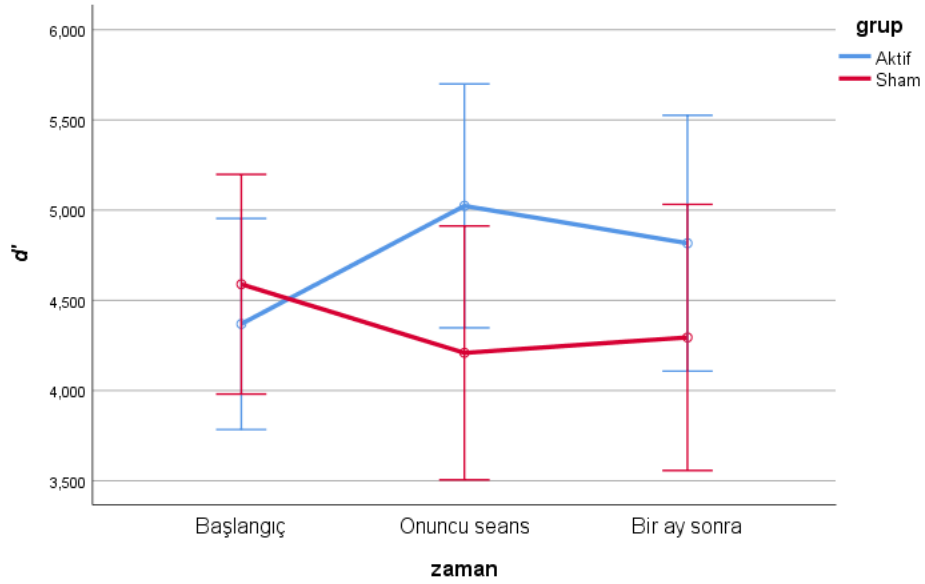
hatalı basma sayısı ($p = 0,821$) ve d' değerleri ($p = 0,962$) arasında ilişki gözlenmemiştir. Reaksiyon zamanı ile hatalı basma sayıları arasında ve reaksiyon zamanı ile d' değerleri arasında uygulamalardan sonra ($p = 0,964$ ve $p = 0,861$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($p = 0,404$ ve $p = 0,950$) herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

SPT davranışsal performans sonuçları Tablo 4.5-2'de sunulmuştur. SPT d' değerleri açısından zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [$F_{(2,23)} = 3,976$; $p = 0,034$; $1 - \beta = 0,650$; $\eta^2 = 0,265$]. Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,015$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,15$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,413$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,155$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,356$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,744$) anlamlılık gözlenmemiştir. SPT d' değerlerinin değişimi Şekil 4.5-2'de verilmiştir.

SPT'de başlangıçtaki d' değerleri ile hatalı basma sayıları arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir ($r = -0,510$; $p = 0,008$). Aynı ilişki uygulamalardan sonra ($r = -0,712$; $p < 0,001$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($r = -0,616$; $p = 0,001$) da gösterilmiştir. SPT'de başlangıçtaki d' değerleri ile kaçırma sayıları arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir ($r = -0,750$; $p < 0,001$). Aynı ilişki uygulamalardan sonra ($r = -0,717$; $p < 0,001$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($r = -0,601$; $p = 0,002$) da gösterilmiştir. Hız-doğruluk takası açısından yapılan incelemelerde, başlangıçta reaksiyon zamanı ile hatalı basma sayısı ($p = 0,461$) ve d' değerleri ($p = 0,203$) arasında ilişki gözlenmemiştir. Uygulamalardan sonra ($p = 0,361$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($p = 0,710$) ise hatalı basma sayıları ile reaksiyon zamanı arasında ilişki gösterilmemiştir. Uygulamalardan sonra d' değerleri ile reaksiyon zamanı arasında ilişki gösterilirken ($r = -0,409$; $p = 0,038$) uygulamalardan bir ay sonra gözlenmemiştir ($p = 0,485$). Ancak uygulamalardan sonra d' değerleri ile reaksiyon zamanı arasında gösterilen ilişki ters yönde olduğu için hız-doğruluk takası lehine yorumlanmamıştır.



Şekil 4.5-1: Oddball testindeki d' değerlerindeki değişim. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.5-2: Sürekli Performans Testindeki testindeki d' değerlerindeki değişim. Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.

Tablo 4.5-1: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Test Parametreleri

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
Kaçırma	0,30 (±0,85)	0 (±0)	0,53 (±1,19)	0,10 (±0,31)	0,40 (±0,97)	1,90 (±4,38)	1,000	0,272	0,158
Hatalı basma	3,53 (±3,77)	2,30 (±3,01)	1,61 (±3,45)	1,27 (±1,10)	1,81 (±2,13)	3,00 (±5,05)	0,206	0,784	0,102
<i>d'</i>	5,274 (±0,769)	5,572 (±0,565)	5,648 (±0,884)	5,617 (±0,478)	5,355 (±0,697)	5,083 (±0,961)	0,186	0,839	0,030
Reaksiyon Zamanı (ms)	0,425 (±0,504)	0,398 (±0,050)	0,438 (±0,059)	0,429 (±0,050)	0,446 (±0,062)	0,440 (±0,046)	0,249	0,171	0,084
RZD (ms)	0,113 (±0,039)	0,095 (±0,033)	0,112 (±0,042)	0,125 (±0,040)	0,095 (±0,038)	0,117 (±0,068)	0,427	0,016	0,787

BGAF=Başlangıçta Gruplar Arası Fark, ms= milisaniye, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi, RZD=Reaksiyon Zamanı Değişkenliği. Parantez içindeki değerler standart sapmayı göstermektedir. Anlamlı değerler koyu verilmiştir.

Tablo 4.5-2: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Parametreleri

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
Kaçırma	1,69 (±1,70)	2,00 (±3,60)	1,46 (±1,56)	1,36 (±1,36)	3,18 (±4,14)	3,63 (±3,88)	0,436	0,289	0,102
Hatalı basma	8,69 (±11,66)	4,23 (±5,64)	6,92 (±12,65)	4,72 (±6,76)	4,36 (±4,71)	5,90 (±8,76)	0,776	0,119	0,417
<i>d'</i>	4,36 (±1,11)	5,02 (±1,33)	4,81 (±1,50)	4,58 (±0,99)	4,2 (±1,0)	4,29 (±0,96)	0,521	0,753	0,034
Reaksiyon Zamanı (ms)	0,480 (±0,114)	0,428 (±0,056)	0,445 (±0,064)	0,461 (±0,058)	0,469 (±0,082)	0,485 (±0,071)	0,663	0,025	0,182
Reaksiyon Zamanı Değişkenliği (ms)	0,112 (±0,042)	0,091 (±0,046)	0,105 (±0,052)	0,111 (±0,044)	0,101 (±0,053)	0,120 (±0,040)	0,817	0,083	0,697

BGAF=Başlangıçta Gruplar Arası Fark, ms= milisaniye, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Parantez içindeki değerler standart sapmayı göstermektedir. Anlamlı değerler koyu verilmiştir.

Oddball testinde artefakt eliminasyonundan sonra hedef denemelerini içeren epokların %93,5'i analizlere dahil edilmiştir ($56,08 \pm 5,07$ epok). Aktif grup ve sham grupları arasında başlangıçta ($p = 0,56$), uygulamalardan sonra ($p = 0,07$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($p = 0,176$) alınan kayıtlarda değerlendirilen epok sayıları arasında farklılık saptanmamıştır. SPT Basma koşulundaki epokların %98,08'i ($39,23 \pm 1,06$ epok) analizlere dahil edilmiştir. Aktif grup ve sham grupları arasında başlangıçta ($p = 0,953$), uygulamalardan sonra ($p = 0,640$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($p = 0,226$) alınan kayıtlarda değerlendirilen epok sayıları arasında farklılık saptanmamıştır. Bas koşulundaki epokların %94,03'ü ($37,61 \pm 3,05$ epok) analizlere dahil edilmiştir. Aktif grup ve sham grupları arasında başlangıçta ($p = 0,172$), uygulamalardan sonra ($p = 0,284$) ve uygulamalardan bir ay sonra ($p = 0,238$) alınan kayıtlarda değerlendirilen epok sayıları arasında farklılık saptanmamıştır.

Başlangıçta oddball testindeki d' değerleri ile P3 genlikleri arasında yaygın ilişkiler saptanmıştır (F3 için $r = 0,505$, $p = 0,014$; Fz için $r = 0,381$, $p = 0,073$; F4 için $r = 0,539$, $p = 0,008$; C3 için $r = 0,484$, $p = 0,019$; Cz için $r = 0,376$, $p = 0,077$; C4 için $r = 0,525$, $p = 0,01$; P3 için $r = 0,473$, $p = 0,023$; Pz için $r = 0,438$, $p = 0,037$; P4 için $r = 0,574$, $p = 0,004$). Başlangıçta oddball testindeki d' değeri ile RZD arasında güçlü ilişki saptanmıştır ($r = -0,617$; $p = 0,001$). Başlangıçta oddball testindeki d' değerleri ile C3 elektrotundaki N1 genlikleri arasında anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır ($r = 0,350$; $p = 0,08$).

Her iki testin arasındaki ilişkiler incelendiğinde, başlangıçta oddball testindeki reaksiyon zamanı ile SPT reaksiyon zamanı arasında ilişki saptanmıştır ($r = 0,648$; $p = 0,001$). Başlangıçta oddball testindeki d' değerleri ile SPT d' değerleri arasında da ilişki saptanmıştır ($r = 0,590$; $p = 0,002$). Ayrıca SPT d' değerlerindeki değişim ile Stroop testi interferans süresindeki değişim arasında anlamlılığa yakın ilişki bulunmuştur ($p = 0,056$; $r = -0,379$).

Başlangıçta SPT d' değerleri ile Basma koşulundaki N2 değerleri arasında ilişkiler saptanmıştır (F3 için $r = -0,446$, $p = 0,029$; Fz için $r = -0,357$, $p = 0,087$; Cz için $r = -0,452$,

$p=0,027$; C4 için $r=-0,424$, $p=0,039$)¹. Diğer genlik ve latanslar ile SPT d' değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Oddball testi sırasında kaydedilen hedef P3 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-3'te, hedef P2 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-4'te, hedef N1 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-5'te, hedef N2 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-6'da, standart N1 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-7'de, standart P2 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-8'de sunulmuştur. C3 elektrotunda kaydedilen hedef N1 genliklerinde (Şekil 4.5-3) zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [F (2,23) = 5,526; $p= 0,011$; $1 - \beta = 0,802$; $\eta p^2 = 0,325$]. Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,007$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,04$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,137$) olmadığı gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,156$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,147$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,617$) anlamlılık gözlenmemiştir.

Cz elektrotunda kaydedilen hedef N1 genliklerinde (Şekil 4.5-4) zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [F (2,23) = 6,003; $p= 0,008$; $1 - \beta = 0,835$; $\eta p^2 = 0,343$]. YKO düzeltmesi sonrasında zaman*grup etkileşimlerinin korunduğu saptanmıştır. Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,032$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,761$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,056$) olmadığı gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,018$) ters yönde anlamlılık gözlenirken başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,066$) ve uygulamalardan sonra ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,898$) anlamlılık gözlenmemiştir.

C3 ve Cz elektrotlarındaki büyük ortalamalar Şekil 4.5-5'te verilmiştir.

¹ N2 genlikleri negatif olduğu için ilişkiler ters yönlü olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5-3: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	390,61 (±77,91)	392,92 (±83,88)	401,23 (±63,76)	405,38 (±93,98)	412,76 (±92,55)	418,15 (±101,76)	0,797	0,620	0,992
F3 genliği	3,42 (±3,60)	4,18 (±3,20)	3,61 (±3,63)	2,22 (±3,55)	2,24 (±3,34)	2,49 (±2,85)	0,397	0,858	0,697
Fz latansı	390,15 (±62,97)	393,23 (±83,93)	401,07 (±62,30)	403,23 (±95,81)	411,69 (±92,64)	412,30 (±88,20)	0,959	0,738	0,972
Fz genliği	3,39 (±3,44)	3,80 (±3,77)	3,69 (±3,51)	2,42 (± 3,26)	3,11 (±3,49)	2,84 (±2,94)	0,427	0,695	0,974
F4 latansı	397,23 (±59,42)	391,23 (±82,40)	398,92 (±63,01)	406,15 (± 94,93)	399,38 (±80,23)	412,30 (±90,96)	0,739	0,648	0,956
F4 genliği	3,72 (±3,84)	5,11 (±3,61)	4,99 (±3,16)	3,64 (±2,91)	4,59 (±2,93)	4,25 (±2,42)	0,739	0,186	0,856
C3 latansı	392,00 (±68,61)	373,38 (±54,51)	404,30 (±79,32)	405,53 (±94,75)	429,53 (±102,77)	432,76 (±97,66)	0,898	0,337	0,510
C3 genliği	4,52 (±4,57)	6,35 (±3,76)	5,78 (±4,75)	3,09 (±4,72)	4,03 (±4,99)	4,10 (±5,38)	0,701	0,119	0,687
Cz latansı	388,30 (±71,12)	389,07 (±78,40)	409,69 (±81,58)	402,46 (±77,80)	410,30 (±94,69)	412,00 (±102,47)	0,700	0,310	0,645
Cz genliği	5,18 (±5,18)	6,21 (±4,90)	6,38 (±6,17)	4,05 (±5,64)	5,24 (±4,97)	5,24 (±5,21)	0,457	0,270	0,989
C4 latansı	403,53 (±69,75)	374,61 (±46,63)	388,30 (±77,39)	395,53 (±79,99)	422,15 (± 107,96)	414,92 (±102,32)	0,608	0,974	0,341
C4 genliği	5,26 (±4,19)	7,23 (3,55)	6,77 (±4,39)	7,03 (±6,04)	8,05 (±4,53)	7,45 (±4,22)	0,270	0,137	0,771
P3 latansı	405,69 (±56,91)	358,00 (±31,30)	372,92 (±70,26)	409,23 (±90,98)	423,23 (±106,64)	433,23 (±95,50)	0,663	0,581	0,194
P3 genliği	7,76 (±4,48)	9,03 (±3,10)	8,54 (±3,95)	7,24 (±4,01)	7,02 (3,66)	7,59 (±4,36)	0,739	0,610	0,249
Pz latansı	404,76 (±59,25)	367,53 (±40,20)	374,61 (±72,78)	406,00 (±92,75)	402,00 (±93,97)	400,76 (±85,04)	0,555	0,260	0,447
Pz genliği	8,48 (±4,28)	9,92 (±2,50)	9,31 (±3,60)	8,56 (±5,08)	8,75 (±4,39)	8,83 (±4,80)	0,739	0,349	0,464
P4 latansı	410,76 (±63,45)	360,61 (±33,25)	371,07 (±70,08)	408,30 (±91,49)	405,53 (±92,26)	402,30 (±83,69)	0,538	0,072	0,158
P4 genliği	6,40 (±5,06)	8,47 (±2,85)	7,88 (±3,84)	8,44 (±5,03)	8,54 (±4,86)	8,31 (±5,07)	0,427	0,296	0,385

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (µV) olarak verilmiştir.

Tablo 4.5-4: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef P2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	221,69 (±22,99)	212,61 (± 34,10)	215,69 (±36,24)	226,15 (± 32,91)	226,92 (±21,51)	220,15 (±32,38)	0,572	0,517	0,613
F3 genliği	3,40 (±2,81)	3,15 (±2,77)	3,48 (±4,44)	3,38 (±3,21)	4,61 (±3,41)	3,62 (±3,23)	0,898	0,666	0,340
Fz latansı	220,61 (±22,61)	214,76 (±22,15)	218,30 (±28,65)	221,69 (±26,90)	223,69 (±19,86)	216,46 (±27,31)	0,521	0,683	0,539
Fz genliği	3,47 (±2,92)	4,55 (±3,62)	4,51 (±4,75)	3,69 (± 3,35)	5,44 (±4,24)	4,64 (±3,45)	0,980	0,083	0,822
F4 latansı	220,61 (±22,14)	212,76 (±25,23)	216,92 (±27,69)	213,84 (± 30,22)	219,69 (±20,04)	218,00 (±26,82)	0,778	0,943	0,452
F4 genliği	3,19 (±2,92)	3,66 (±3,55)	3,79 (±4,00)	2,16 (±3,41)	4,34 (±3,78)	3,66 (±3,40)	0,397	0,199	0,562
C3 latansı	210,61 (±27,69)	215,69 (±35,68)	208,61 (±36,49)	212,46 (±27,41)	219,07 (±27,70)	210,46 (±28,46)	0,918	0,282	0,984
C3 genliği	3,06 (±2,93)	3,11 (±3,10)	3,20 (±4,05)	3,32(±3,07)	3,99 (±3,69)	3,31 (± 3,04)	0,778	0,693	0,649
Cz latansı	211,23 (±25,56)	213,84 (±26,36)	214,30 (±28,68)	212,39 (±24,39)	217,69 (±29,60)	215,07 (±27,99)	0,817	0,738	0,964
Cz genliği	4,25 (±3,55)	5,36 (±4,05)	5,30 (±4,88)	5,28 (±4,11)	6,49 (±4,37)	5,73 (±3,68)	0,663	0,080	0,737
C4 latansı	217,23 (±24,93)	212,46 (±29,48)	212,61 (±32,33)	211,38 (±16,82)	212,61 (± 21,80)	218,00 (±20,37)	0,758	0,630	0,538
C4 genliği	2,90 (±2,13)	3,59 (±3,34)	3,10 (±3,71)	2,83 (±3,25)	4,20 (±4,18)	3,76 (±3,38)	0,778	0,199	0,737
P3 latansı	211,07 (±32,81)	210,30 (±34,13)	214,15 (±37,88)	200,30 (±24,32)	215,69 (±30,93)	209,23 (±26,98)	0,457	0,604	0,308
P3 genliği	2,27 (±2,59)	2,43 (±2,61)	2,76 (±2,67)	1,91(±2,77)	2,43 (±2,61)	2,63 (± 3,52)	0,489	0,189	0,313
Pz latansı	215,23 (±29,90)	215,84 (±36,76)	214,76 (±37,61)	198,61 (±26,51)	208,61 (±24,06)	203,84 (±30,36)	0,151	0,763	0,807
Pz genliği	2,74 (±2,78)	3,29 (±3,13)	3,51 (±3,11)	2,59 (±3,07)	4,02 (±5,10)	2,50 (±3,29)	0,858	0,090	0,176
P4 latansı	212,61 (±36,14)	213,07 (±39,51)	208,30 (±37,66)	206,76 (±36,09)	214,00 (± 36,63)	213,53 (±27,44)	0,626	0,911	0,799
P4 genliği	1,91 (±2,47)	2,99 (±2,68)	2,98 (±2,34)	1,95 (±3,27)	3,51 (±4,68)	2,12 (±3,02)	0,858	0,005	0,357

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (µV) olarak verilmiştir.

Tablo 4.5-5: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef N1 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	126,46 (±18,31)	123,84 (± 18,21)	122,46 (±15,73)	122,92 (± 18,84)	114,30 (±17,10)	123,07 (±14,34)	0,642	0,406	0,215
F3 genliği	-7,25 (±2,31)	-8,35 (±3,25)	-7,93 (±3,38)	-6,04 (±2,46)	-5,28 (±2,31)	-5,37 (±2,22)	0,191	0,854	0,182
Fz latansı	120,46 (±14,35)	121,69 (±14,60)	123,84 (±11,81)	125,53 (±15,66)	116,30 (±16,16)	125,38 (±14,78)	0,472	0,198	0,452
Fz genliği	-7,52 (±2,09)	-8,10 (±2,74)	-7,71 (±3,15)	-6,67 (± 2,45)	-5,67 (±2,51)	-5,66 (±2,49)	0,293	0,624	0,162
F4 latansı	122,15 (±12,66)	121,53 (±12,86)	126,76 (±12,53)	123,69 (± 18,07)	114,30 (±17,60)	128,15 (±14,66)	0,898	0,036	0,468
F4 genliği	-7,87 (±2,51)	-8,66 (±3,11)	-8,40 (±3,25)	-7,11 (±2,35)	-6,05 (±2,57)	-6,20 (±2,35)	0,397	0,895	0,141
C3 latansı	129,38 (±15,47)	119,84 (±15,41)	121,84 (±14,21)	120,61 (±12,79)	116,30 (±12,51)	122,15 (±12,52)	0,094	0,236	0,453
C3 genliği	-7,65 (±2,83)	-9,73 (±3,49)	-8,93 (±4,21)	-6,90 (±3,16)	-5,86 (±2,66)	-5,68 (±2,67)	0,555	0,117	0,011*
Cz latansı	122,61 (±13,57)	123,23 (±11,50)	124,30 (±8,28)	124,76 (±13,47)	117,38 (±15,73)	124,76 (±13,86)	0,700	0,291	0,491
Cz genliği	-7,83 (±2,47)	-8,90 (±2,97)	-8,02 (±3,95)	-7,46 (±3,19)	-6,27 (±2,86)	-6,33 (±2,94)	0,590	0,410	0,008*
C4 latansı	124,61 (±11,47)	121,53 (±12,25)	125,53 (±14,49)	128,46 (±14,81)	120,00 (± 16,43)	129,84 (±12,63)	0,520	0,148	0,696
C4 genliği	-7,93 (±2,44)	-9,15 (2,51)	-8,69 (±3,35)	-7,14 (±2,55)	-6,71 (±3,48)	-6,78 (±2,90)	0,701	0,607	0,172
P3 latansı	128,46 (±18,69)	122,30 (±16,59)	122,92 (±16,30)	123,84 (±12,42)	114,92 (±19,21)	121,23 (±16,90)	0,425	0,278	0,659
P3 genliği	-5,15 (±2,48)	-6,27 (±2,86)	-3,55 (±2,34)	-4,58 (±2,30)	-4,18 (±2,20)	-3,55 (± 2,34)	0,626	0,090	0,361
Pz latansı	120,30 (±16,75)	125,69 (±10,35)	124,92 (±13,89)	129,23 (±13,35)	117,07 (±14,91)	126,61 (±11,11)	0,207	0,299	0,074
Pz genliği	-5,77 (±2,54)	-6,04 (±2,12)	-5,35 (±2,65)	-4,95 (±2,52)	-4,79 (±2,79)	-3,98 (±2,46)	0,522	0,100	0,883
P4 latansı	126,76 (±15,73)	127,53 (±10,68)	124,30 (±16,94)	131,69 (±15,09)	119,84 (± 15,89)	130,61 (±11,92)	0,410	0,400	0,119
P4 genliği	-5,70 (±2,24)	-5,47 (±2,02)	-5,13 (±2,47)	-4,28 (±2,42)	-4,35 (±2,89)	-3,59 (±2,30)	0,144	0,263	0,804

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (µV) olarak verilmiştir. Yanlış Keşif Oranı düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyan p değerleri yıldızlı olarak verilmiştir.

Tablo 4.5-6: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Hedef N2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	268,76 (±31,80)	268,00 (± 52,42)	276,46 (±76,49)	272,76 (± 26,36)	280,30 (±19,11)	272,00 (±38,87)	0,718	0,915	0,578
F3 genliği	-1,18 (±3,14)	-1,73 (±2,96)	-2,06 (±2,27)	-0,61 (±1,98)	-0,01 (±2,38)	-0,51 (±2,31)	0,270	0,242	0,649
Fz latansı	275,15 (±27,99)	275,69 (±38,56)	282,15 (±70,08)	287,07 (±16,30)	280,61 (±22,15)	275,69 (±37,76)	0,165	0,718	0,678
Fz genliği	-1,44 (±3,13)	-0,86 (±2,75)	-1,08 (±2,43)	-0,33 (± 2,40)	0,15 (±2,82)	-0,07 (±2,58)	0,270	0,508	0,995
F4 latansı	271,07 (±24,78)	270,92 (±43,68)	283,07 (±71,32)	272,15 (± 34,55)	271,07 (±24,80)	272,92 (±38,31)	0,679	0,691	0,788
F4 genliği	-1,98 (±2,60)	-1,75 (±2,19)	-1,80 (±1,98)	-1,19 (±2,59)	-0,18 (±2,67)	-0,67 (±2,33)	0,293	0,485	0,725
C3 latansı	268,92 (±39,00)	267,69 (±53,11)	270,76 (±84,18)	276,00 (±21,87)	284,76 (±38,24)	272,30 (±30,84)	0,316	0,820	0,641
C3 genliği	-1,89 (±3,85)	-1,64 (±2,57)	-2,60 (±2,44)	-1,62 (±2,69)	-1,57 (±2,39)	-1,75 (±2,48)	0,701	0,057	0,238
Cz latansı	278,00 (±36,57)	281,53 (±38,25)	284,15 (±71,92)	275,84 (±75,69)	287,53 (±40,06)	275,07 (±29,61)	0,661	0,676	0,734
Cz genliği	-1,51 (±4,27)	-1,43 (±2,80)	-1,15 (±2,84)	-0,48 (±2,90)	-0,76 (±2,76)	-0,58 (±2,89)	0,369	0,728	0,941
C4 latansı	268,76 (±31,13)	273,07 (±54,95)	276,30 (±85,19)	272,46 (±28,52)	280,00 (± 45,57)	273,23 (±25,64)	0,644	0,797	0,865
C4 genliği	-1,83 (±3,25)	-1,65 (2,12)	-2,15 (±1,97)	-0,84 (±2,36)	-0,47 (±3,05)	-1,24 (±2,72)	0,228	0,345	0,945
P3 latansı	258,00 (±34,78)	256,15 (±50,94)	268,76 (±81,95)	258,92 (±30,64)	272,76 (±47,97)	260,92 (±38,00)	0,700	0,812	0,425
P3 genliği	-1,54 (±3,14)	-1,39 (±3,17)	-1,98 (±2,70)	-1,24 (±2,53)	-1,89 (±2,34)	-2,10 (± 2,67)	0,489	0,498	0,746
Pz latansı	258,61 (±34,59)	265,69 (±58,21)	268,30 (±82,88)	259,38 (±30,52)	278,00 (±46,13)	255,38 (±38,75)	0,877	0,362	0,441
Pz genliği	-0,76 (±3,25)	-1,06 (±2,69)	-1,62 (±2,79)	-0,96 (±2,77)	-1,73 (±2,94)	-2,06 (±2,79)	0,980	0,399	0,903
P4 latansı	258,15 (±32,73)	264,15 (±31,42)	266,76 (±85,70)	252,15 (±28,72)	278,00 (± 46,46)	261,23 (±31,12)	0,572	0,299	0,471
P4 genliği	-1,57 (±2,71)	-1,15 (±2,75)	-1,86 (±2,70)	-0,80 (±2,67)	-1,49 (±3,36)	-1,75 (±2,97)	0,839	0,549	0,600

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (µV) olarak verilmiştir.

Tablo 4.5-7: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Standart N1 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

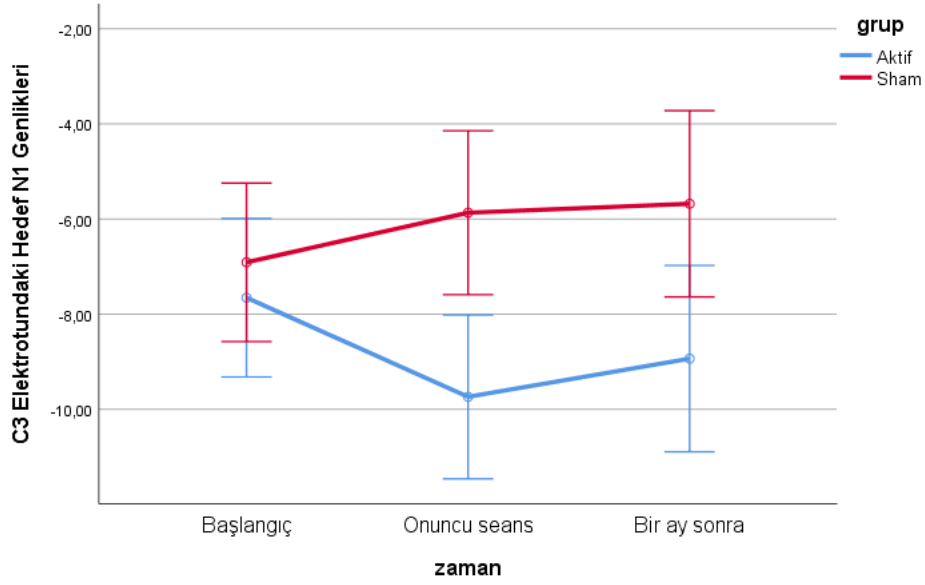
	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	118,76 (±9,32)	119,69 (±14,13)	118,76 (±11,18)	121,07 (±20,43)	125,00 (±9,53)	122,61 (±12,20)	0,486	0,633	0,914
F3 genliği	-6,27 (±2,18)	-6,42 (±3,14)	-6,18 (±2,76)	-5,25 (±2,26)	-5,25 (±3,24)	-5,42 (±2,35)	0,270	0,989	0,734
Fz latansı	119,53 (±8,87)	120,15 (±9,21)	119,69 (±8,47)	124,15 (±21,01)	116,30 (±12,40)	123,84 (±12,58)	0,959	0,130	0,091
Fz genliği	-6,88 (±1,74)	-7,03 (±2,67)	-6,61 (±2,24)	-5,82 (± 2,15)	-5,59 (±3,30)	-5,84 (±2,56)	0,086	0,878	0,375
F4 latansı	118,00 (±8,16)	121,84 (±9,57)	120,61 (±7,76)	123,69 (± 21,53)	115,84 (±13,10)	123,84 (±14,22)	0,699	0,084	0,191
F4 genliği	-6,38 (±2,20)	-6,83 (±2,55)	-6,58 (±2,05)	-5,68 (±2,17)	-5,22 (±3,24)	-5,38 (±2,41)	0,397	0,969	0,621
C3 latansı	119,07 (±11,03)	118,92 (±10,72)	119,69 (±11,45)	123,23 (±18,37)	116,30 (±11,19)	122,92 (±11,21)	0,718	0,165	0,408
C3 genliği	-6,59 (±2,45)	-7,28 (±2,99)	-7,01 (±2,36)	-5,36 (±2,60)	-5,65 (±3,63)	-5,75 (±3,07)	0,270	0,500	0,825
Cz latansı	120,61 (±8,88)	120,76 (±8,73)	120,61 (±8,57)	126,92 (±18,61)	118,00 (±12,72)	124,15 (±12,89)	0,189	0,467	0,431
Cz genliği	-6,96 (±1,86)	-7,43 (±2,87)	-6,93 (±2,16)	-5,94 (±2,60)	-5,92 (±3,87)	-6,16 (±3,24)	0,427	0,868	0,544
C4 latansı	120,00 (±10,09)	120,46 (±8,21)	121,23 (±9,07)	124,76 (±18,64)	118,46 (± 14,85)	124,30 (±14,25)	0,877	0,258	0,585
C4 genliği	-6,26 (±2,24)	-6,75 (2,51)	-6,65 (±1,88)	-5,43 (±2,62)	-5,39 (±3,75)	-5,69 (±2,93)	0,457	0,642	0,756
P3 latansı	119,23 (±12,87)	119,23 (±11,35)	120,30 (±14,20)	122,61 (±25,39)	118,15 (±18,35)	122,92 (±18,64)	0,898	0,459	0,763
P3 genliği	-3,10 (±2,20)	-3,46 (±2,00)	-3,07 (±1,37)	-2,46 (±1,68)	-2,70 (±2,30)	-2,80 (±2,34)	0,555	0,699	0,531
Pz latansı	121,23 (±10,15)	121,69 (±9,19)	121,07 (±11,76)	131,84 (±26,51)	118,92 (±16,86)	125,84 (±15,60)	0,258	0,351	0,245
Pz genliği	-3,71 (±2,03)	-3,63 (±2,01)	-3,43 (±1,55)	-2,70 (±1,92)	-3,10 (±2,43)	-3,35 (±2,45)	0,343	0,810	0,251
P4 latansı	123,07 (±11,59)	124,61 (±9,87)	124,15 (±13,45)	138,46 (±23,63)	116,76 (±27,06)	127,84 (±15,56)	0,105	0,223	0,138
P4 genliği	-3,56 (±2,17)	-3,28 (±2,20)	-3,32 (±1,84)	-2,44 (±1,53)	-2,84 (±2,30)	-3,00 (±2,14)	0,397	0,842	0,442

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.

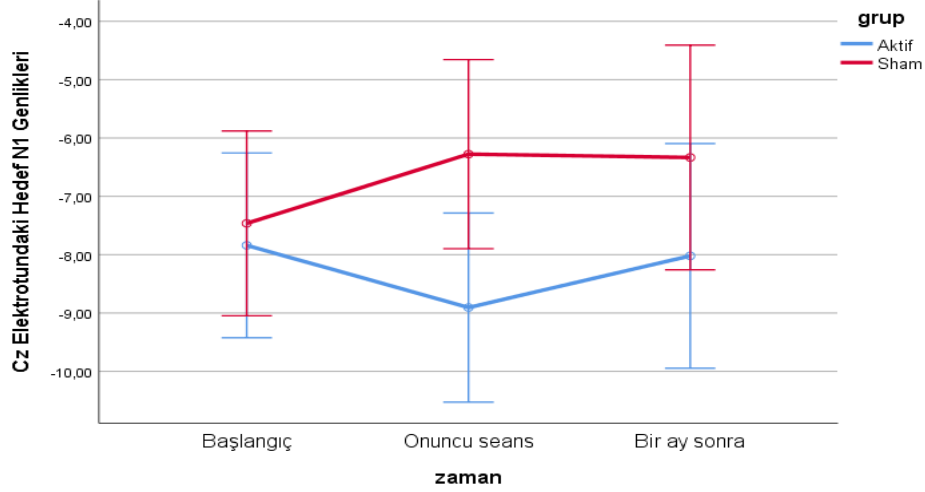
Tablo 4.5-8: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Standart P2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	228,92 (±28,87)	241,53 (±24,45)	235,84 (±29,98)	235,23 (±17,44)	235,53 (±27,96)	237,69 (±27,59)	0,608	0,552	0,492
F3 genliği	3,37 (±2,04)	3,99 (±2,96)	3,94 (±3,08)	4,01 (±2,91)	4,88 (±2,74)	4,52 (±2,69)	0,739	0,072	0,842
Fz latansı	232,00 (±31,63)	244,00 (±24,57)	239,07 (±28,56)	235,07 (±18,68)	235,07 (±27,44)	240,15 (±29,89)	0,898	0,600	0,447
Fz genliği	3,48 (±2,25)	4,35 (±3,28)	4,48 (±3,47)	4,13 (±3,24)	5,08 (±3,02)	4,72 (±2,94)	0,663	0,018	0,742
F4 latansı	231,38 (±31,21)	242,76 (±29,18)	238,46 (±32,31)	233,23 (±19,03)	236,92 (±29,76)	237,84 (±28,31)	0,857	0,505	0,806
F4 genliği	3,39 (±2,39)	4,22 (±2,94)	4,08 (±3,11)	3,79 (±2,80)	4,54 (±2,31)	4,27 (±2,39)	0,739	0,059	0,940
C3 latansı	230,46 (±26,52)	234,76 (±22,21)	234,92 (±20,25)	231,84 (±16,76)	231,69 (±29,07)	229,23 (±28,12)	0,719	0,868	0,556
C3 genliği	4,60 (±2,37)	5,16 (±2,88)	5,19 (±2,98)	5,30 (±3,07)	5,80 (±2,73)	5,11 (±2,47)	0,590	0,198	0,359
Cz latansı	235,53 (±29,78)	236,00 (±25,07)	233,23 (±24,37)	229,38 (±25,48)	228,46 (±27,20)	232,76 (±27,20)	0,699	0,958	0,380
Cz genliği	5,07 (±2,02)	5,92 (±3,28)	6,26 (±3,36)	6,15 (±3,87)	6,90 (±3,77)	5,94 (±3,02)	0,778	0,109	0,181
C4 latansı	235,53 (±26,90)	238,15 (±26,90)	239,53 (±26,88)	236,15 (±29,70)	229,38 (±26,33)	231,53 (±26,35)	0,959	0,637	0,520
C4 genliği	3,75 (±1,92)	4,76 (±2,78)	4,65 (±2,66)	4,80 (±2,55)	5,32 (±2,58)	4,65 (±1,84)	0,397	0,076	0,210
P3 latansı	226,76 (±33,16)	224,30 (±26,61)	234,46 (±27,08)	233,53 (±36,18)	234,61 (±35,25)	231,23 (±37,74)	0,644	0,673	0,223
P3 genliği	2,82 (±1,76)	3,04 (±1,44)	3,36 (±1,73)	3,18 (±1,76)	3,34 (±1,90)	3,00 (±1,74)	0,778	0,774	0,222
Pz latansı	228,76 (±36,41)	223,53 (±34,68)	237,38 (±28,97)	235,53 (±35,57)	234,15 (±36,50)	226,00 (±41,19)	0,837	0,653	0,205
Pz genliği	3,00 (±1,85)	3,51 (±1,77)	3,77 (±1,87)	3,59 (±2,14)	3,86 (±2,23)	3,51 (±1,92)	0,427	0,492	0,298
P4 latansı	228,92 (±38,09)	231,23 (±29,83)	225,53 (±32,82)	236,00 (±35,27)	236,00 (±34,70)	227,69 (±40,17)	0,918	0,585	0,918
P4 genliği	2,24 (±1,99)	2,67 (±1,35)	2,69 (±1,25)	2,62 (±2,08)	2,97 (±2,25)	2,64 (±1,38)	0,626	0,374	0,721

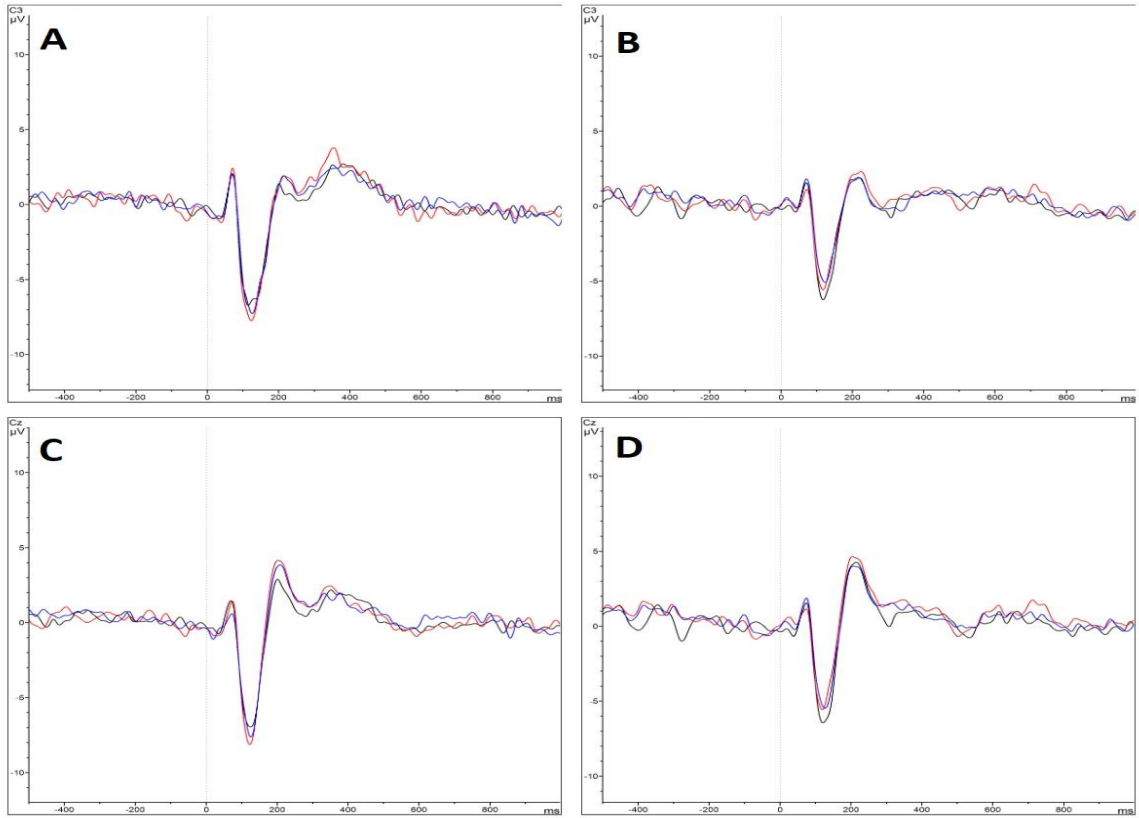
BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.



Şekil 4.5-3: C3 Elektrotundaki Hedef N1 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.5-4: Cz Elektrotundaki Hedef N1 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.5-5: A-B. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) oddball testinde C3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. **C-D.** Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) oddball testinde Cz elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. Siyah çizgi başlangıçtaki, kırmızı çizgi uygulamalardan sonraki ve mavi çizgi uygulamalardan bir ay sonra alınan kaydı göstermektedir. Latanslar milisaniye (ms), genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.

SPT sırasında kaydedilen Bas koşulundaki P3 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-9'da, Basma koşulundaki P3 dalgalarının genlik ve latansları Tablo 4.5-10'da, Basma koşulundaki N2 dalgalarının latans ve genlikleri Tablo 4.5-11'de sunulmuştur. Basma koşulunda F3 elektrotundaki N2 dalgası genliğinde (Şekil 4.5-6) zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [$F_{(2,23)} = 3,477$; $p = 0,048$; $1 - \beta = 0,591$, $\eta^2 = 0,232$]. Post-hoc LSD testi sonucunda aktif grupta bu anlamlı etkileşimin başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,007$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,694$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,149$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 1,000$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 1,000$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 1,000$) anlamlılık gözlenmemiştir.

Basma koşulunda Fz elektrotundaki N2 dalgası genliğinde (Şekil 4.5-7) zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir [$F_{(2,23)} = 3,452$; $p = 0,049$; $1 - \beta = 0,588$, $\eta^2 = 0,231$]. Post-hoc LSD testi sonucunda aktif grupta bu anlamlı etkileşimin başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,004$) olduğu gözlenirken başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,208$) ve uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,068$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,491$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,553$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,993$) anlamlılık gözlenmemiştir.

Basma koşulunda C3 elektrotundaki N2 dalgası genliğinde (Şekil 4.5-8) zaman*grup etkileşimi gözlenmiştir ($F_{(2,23)} = 4,541$; $p = 0,022$; $1 - \beta = 0,965$, $\eta^2 = 0,455$). Post-hoc LSD testi sonucunda bu anlamlı etkileşimin aktif grupta başlangıç ile uygulamalar sonrası arasında ($p = 0,025$) ve başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,001$) olduğu gözlenirken uygulamalar sonrası ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında olmadığı ($p = 0,208$) gözlenmiştir. Sham grubunda ise başlangıç ile uygulamalardan sonrası arasında ($p = 0,445$), başlangıç ile uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,850$), uygulamalardan sonra ve uygulamalardan bir ay sonrası arasında ($p = 0,622$) anlamlılık gözlenmemiştir.

YKO düzeltmesi sonrasında yalnızca Basma koşulundaki Fz elektrotundaki N2 genliğinde gözlenen zaman*grup etkileşiminin korunduğu gözlenmiştir. F3, Fz ve C3 elektrotlarındaki büyük ortalamalar Şekil 4.5-9'da verilmiştir.

Tablo 4.5-9: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Bas koşulundaki P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	411,07 (±76,23)	364,61 (± 72,73)	374,46 (±71,23)	356,76 (± 48,21)	379,07 (±0,92)	381,07 (±47,96)	0,106	0,799	0,180
F3 genliği	12,07 (±3,77)	9,99 (±6,62)	9,60 (±5,70)	6,56 (±2,78)	8,14 (±3,78)	7,47 (±4,60)	0,001	0,793	0,276
Fz latansı	413,38 (±73,09)	361,23 (±63,09)	375,23 (±75,02)	372,76 (±62,13)	373,38 (±43,38)	387,69 (±49,85)	0,151	0,319	0,337
Fz genliği	12,86 (±4,07)	9,88 (±7,04)	9,67 (±6,31)	7,81 (± 3,23)	8,74 (±4,33)	8,18 (±5,19)	0,005	0,562	0,268
F4 latansı	412,76 (±75,50)	363,69 (±73,24)	382,76 (±70,89)	384,00 (± 61,25)	374,15 (±41,38)	386,00 (±49,96)	0,317	0,174	0,599
F4 genliği	14,23 (±4,73)	10,89 (±7,03)	10,31 (±6,67)	8,79 (±4,83)	10,09 (±4,52)	9,18 (±5,09)	0,006	0,419	0,099
C3 latansı	400,46 (±71,14)	373,69 (±75,54)	363,07 (±69,90)	381,38 (±67,48)	379,84 (±48,32)	375,38 (±50,57)	0,572	0,568	0,748
C3 genliği	14,05 (±4,27)	12,36 (±6,80)	11,31 (±5,13)	7,98 (±4,48)	9,17 (±5,80)	8,92 (±5,87)	0,004	0,659	0,356
Cz latansı	398,92 (±77,39)	368,15 (±74,61)	382,92 (±72,28)	379,23 (±59,72)	368,00 (±47,02)	376,00 (±50,87)	0,608	0,466	0,869
Cz genliği	16,82 (±5,24)	14,30 (±8,21)	12,54 (±6,85)	10,24 (±4,59)	11,57 (±6,34)	11,78 (±6,87)	0,005	0,628	0,219
C4 latansı	399,07 (±72,92)	375,69 (±74,66)	372,15 (±66,07)	390,46 (±63,66)	373,38 (± 49,53)	383,53 (±51,89)	0,663	0,576	0,785
C4 genliği	16,99 (±5,33)	14,73 (7,72)	13,72 (±5,85)	12,06 (±6,92)	13,86 (±5,54)	13,41 (±6,19)	0,026	0,709	0,224
P3 latansı	402,76 (±71,42)	376,46 (±81,03)	336,76 (±54,05)	377,23 (±66,59)	383,53 (±56,18)	392,92 (±55,78)	0,383	0,350	0,075
P3 genliği	16,15 (±5,49)	14,54 (±6,41)	13,42 (±5,64)	9,88 (±6,99)	11,44 (±5,77)	11,13 (±6,60)	0,054	0,494	0,398
Pz latansı	398,92 (±67,52)	374,46 (±72,77)	345,07 (±60,56)	388,30 (±62,16)	381,23 (±48,12)	392,92 (±55,92)	0,700	0,377	0,212
Pz genliği	19,07 (±6,09)	16,24 (±7,03)	14,77 (±5,93)	11,47 (±6,81)	13,57 (±5,64)	13,66 (±6,30)	0,013	0,617	0,117
P4 latansı	391,69 (±67,06)	372,30 (±67,81)	338,61 (±56,85)	381,07 (±66,96)	361,84 (±41,33)	387,92 (±57,34)	0,739	0,426	0,149
P4 genliği	18,124(±6,61)	16,12 (±6,62)	14,03 (±6,25)	11,58 (±7,61)	14,07 (±6,84)	13,49 (±7,45)	0,029	0,304	0,179
O1 latansı	379,23 (±69,39)	356,46 (±64,30)	357,84 (±72,45)	362,00 (±59,83)	388,61 (±55,54)	382,46 (±50,53)	0,644	0,976	0,318

O1 genliği	11,27 (±6,57)	9,98 (±5,81)	9,16 (±6,95)	6,64 (±6,11)	8,74 (±4,59)	7,65 (±5,13)	0,086	0,368	0,549
Oz latansı	394,15 (±69,54)	380,46 (±74,89)	372,30 (±69,22)	360,30 (±59,64)	389,23 (±56,71)	385,53 (±51,36)	0,259	0,858	0,274
Oz genliği	11,75 (±6,24)	10,95 (±6,91)	10,00 (±8,08)	6,68 (±5,46)	9,16 (±4,16)	8,41 (±4,15)	0,054	0,418	0,591
O2 latansı	392,46 (±70,65)	375,07 (±73,47)	362,61 (±67,59)	357,07 (±59,92)	364,61 (±46,82)	381,07 (±43,86)	0,305	0,960	0,354
O2 genliği	12,11 (±6,30)	10,87 (±5,47)	9,37 (±6,51)	7,12 (±5,50)	8,95 (±5,13)	8,29 (±6,16)	0,054	0,360	0,497

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikroVolt (μ V) olarak verilmiştir.

Tablo 4.5-10: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Basma Koşulundaki P3 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	425,53 (±75,05)	394,00 (± 78,67)	414,46 (±62,05)	415,07 (± 80,32)	426,46 (±63,82)	425,69 (±77,06)	0,625	0,785	0,528
F3 genliği	5,54 (±2,84)	5,06 (±3,42)	3,10 (±3,33)	4,70 (±2,99)	3,97 (±2,75)	4,19 (±4,29)	0,343	0,105	0,347
Fz latansı	422,61 (±75,62)	393,69 (±81,84)	412,76 (±61,44)	413,69 (±77,93)	427,84 (±62,50)	427,07 (±72,68)	0,758	0,839	0,555
Fz genliği	6,71 (±4,16)	5,91 (±3,87)	3,69 (±3,87)	4,99 (± 3,90)	4,00 (±3,21)	4,52 (±4,76)	0,270	0,155	0,065
F4 latansı	419,53 (±73,03)	389,07 (±77,38)	414,46 (±63,82)	416,61 (± 73,10)	428,15 (±65,10)	409,38 (±72,91)	0,798	0,887	0,365
F4 genliği	6,91 (±4,49)	5,56 (±4,49)	4,04 (±3,69)	5,13 (±3,67)	3,84 (±2,39)	3,88 (±3,89)	0,343	0,014	0,479
C3 latansı	420,00 (±79,84)	400,92 (±88,90)	404,30 (±65,24)	402,92 (±78,24)	410,00 (±72,81)	411,69 (±79,99)	0,488	0,949	0,770
C3 genliği	6,36 (±2,05)	5,96 (±3,68)	4,86 (±3,02)	5,18 (±3,36)	5,27 (±3,18)	5,39 (±4,96)	0,270	0,556	0,367
Cz latansı	417,69 (±80,12)	395,84 (±90,45)	404,61 (63,09)	419,38 (±69,06)	411,84 (±68,88)	418,30 (±81,25)	0,878	0,766	0,927
Cz genliği	7,13 (±3,37)	6,83 (±4,31)	4,88 (±3,79)	6,10 (±4,57)	5,66 (±4,07)	5,68 (±6,33)	0,293	0,215	0,388
C4 latansı	412,76 (±76,87)	395,69 (±82,25)	411,84 (±64,24)	396,76 (±76,76)	407,53 (± 70,35)	404,46 (±75,42)	0,590	0,907	0,696
C4 genliği	6,33 (±3,05)	5,88 (3,67)	4,95 (±2,65)	5,72 (±4,01)	5,36 (±3,43)	4,95 (±2,65)	0,522	0,398	0,808

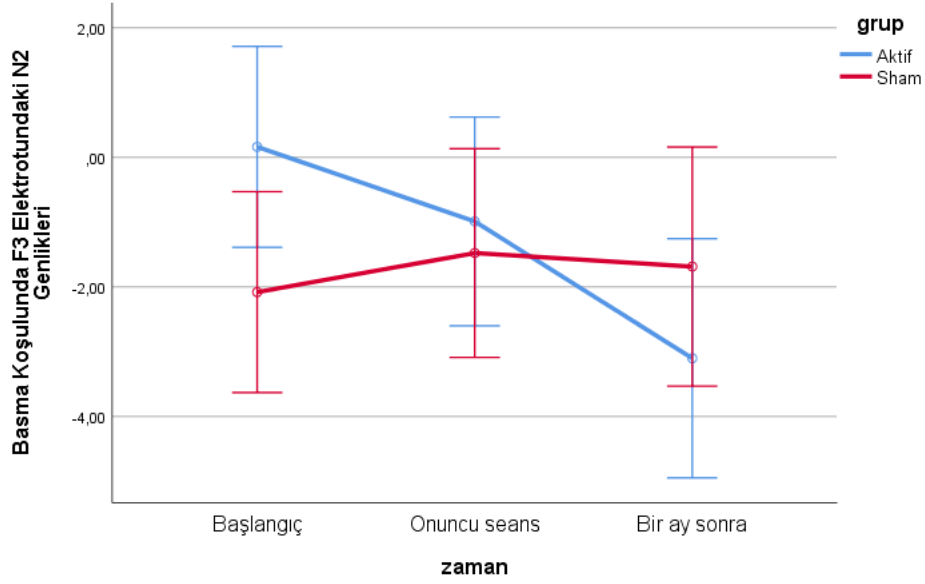
P3 latansı	412,15 (±81,57)	397,38 (±86,34)	396,61 (±69,97)	394,61 (±78,52)	409,38 (±74,91)	417,38 (±81,60)	0,555	0,961	0,613
P3 genliği	6,70 (±2,98)	7,56 (±3,96)	7,34 (±3,73)	5,40 (±4,33)	6,25 (±4,46)	5,54 (±6,23)	0,590	0,310	0,909
Pz latansı	413,23 (±80,02)	403,69 (±81,48)	422,30 (±64,88)	399,07 (±84,40)	403,69 (±81,48)	422,30 (±64,88)	0,644	0,613	0,845
Pz genliği	8,17 (±3,56)	8,68 (±4,08)	7,84 (±3,54)	6,95 (±4,84)	7,45 (±4,54)	7,31 (±6,92)	0,317	0,670	0,838
P4 latansı	415,23 (±85,43)	394,92 (±84,45)	421,07 (±65,50)	384,92 (±80,88)	384,00 (±65,04)	405,38 (±80,59)	0,317	0,434	0,875
P4 genliği	6,42 (±4,30)	7,84 (±3,96)	6,65 (±2,68)	6,77 (±5,07)	6,70 (±4,64)	6,62 (±6,27)	0,939	0,497	0,594
O1 latansı	393,23 (±83,78)	373,84 (±83,15)	376,76 (±82,60)	410,46 (±70,54)	404,61 (± 75,84)	422,00 (±71,12)	0,662	0,788	0,721
O1 genliği	3,89 (±3,97)	5,57 (±4,46)	5,47 (±4,31)	4,83 (±3,58)	5,40 (±4,47)	4,68 (±4,87)	0,427	0,324	0,427
Oz latansı	388,46 (±83,58)	375,84 (±79,81)	382,92 (±78,76)	410,30 (±68,44)	404,15 (±74,61)	423,84 (±73,10)	0,607	0,651	0,851
Oz genliği	4,47 (±4,41)	5,97 (±4,28)	5,84 (±4,55)	4,90 (±3,81)	6,22 (±3,82)	5,46 (±4,15)	0,590	0,114	0,714
O2 latansı	376,30 (±81,97)	375,23 (±82,73)	370,30 (±78,63)	399,84 (70,13)	394,15 (± 70,14)	423,69 (±72,33)	0,425	0,645	0,403
O2 genliği	4,49 (±4,20)	6,10 (±4,41)	5,31 (±4,23)	4,54 (±3,53)	6,07 (±4,20)	5,22 (±4,21)	0,739	0,086	0,992

BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikroVolt (μ V) olarak verilmiştir.

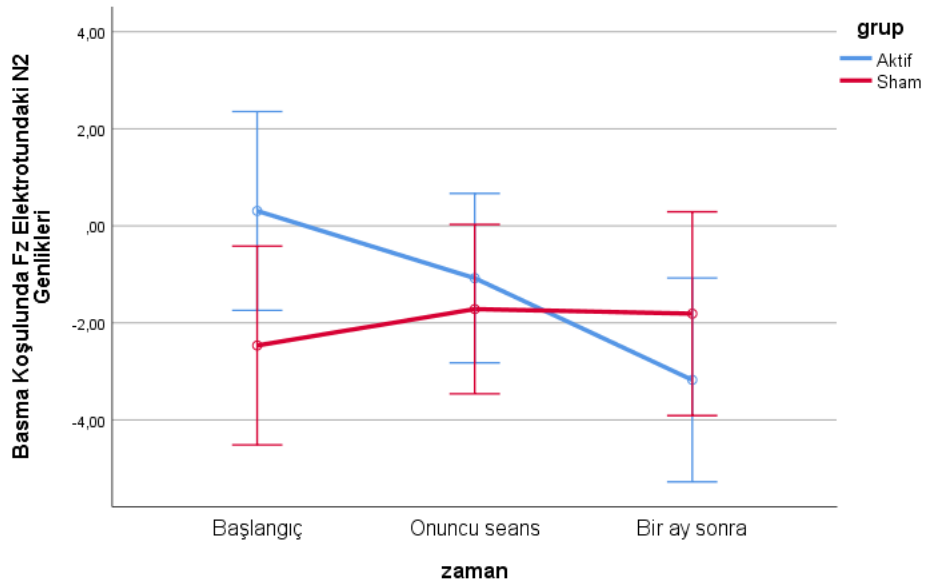
Tablo 4.5-11: Başlangıçta, Uygulamalardan Sonra ve Bir Ay Sonrasındaki Sürekli Performans Testi Sırasında Kaydedilen Basma koşulundaki N2 Dalga Latans ve Genliklerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Aktif (n=13)			Sham (n=13)			P değerleri		
	Başlangıç	10.seans	1.ay	Başlangıç	10.seans	1.ay	BGAF	Zaman	Z*G
F3 latansı	362,30 (±41,64)	321,53 (± 47,81)	345,23 (±50,80)	293,53 (± 67,32)	318,46 (±62,47)	324,61 (±62,84)	0,005	0,377	0,089
F3 genliği	0,16 (±3,32)	-0,96 (±2,72)	-3,10 (±3,34)	-2,08 (±2,13)	-1,47 (±3,03)	-1,68 (±3,30)	0,026	0,127	0,048
Fz latansı	361,07 (±39,00)	337,07 (±51,79)	339,84 (±60,45)	287,84 (±69,79)	334,61 (±66,31)	331,53 (±64,47)	0,004	0,736	0,069
Fz genliği	0,30 (±4,53)	-1,07 (±2,73)	-3,17 (±3,89)	-2,46 (± 2,58)	-1,71 (±3,50)	-1,81 (±3,67)	0,048	0,197	0,049*
F4 latansı	362,92 (±41,76)	322,76 (±41,60)	329,53 (±64,92)	291,84 (± 71,86)	324,00 (±69,74)	332,46 (±66,45)	0,01	0,796	0,072
F4 genliği	1,00 (±4,32)	-0,04 (±3,05)	-1,68 (±3,34)	-1,83 (±2,59)	-1,85 (±3,15)	-1,61 (±3,55)	0,069	0,265	0,164
C3 latansı	358,46 (±27,13)	327,84 (±58,77)	343,84 (±79,89)	284,30 (±55,56)	316,92 (±65,84)	326,92 (±69,62)	0,002	0,623	0,067
C3 genliği	0,58 (±2,61)	-1,09 (±2,06)	-2,14 (±2,82)	-1,46 (±1,89)	-0,91 (±3,10)	-1,32 (±2,23)	0,026	0,067	0,022
Cz latansı	354,76 (±31,89)	341,69 (±47,37)	332,30 (±75,80)	298,92 (±66,36)	321,07 (±73,48)	323,23 (±74,56)	0,054	0,886	0,425
Cz genliği	0,00 (±4,06)	-1,61 (±2,64)	-2,63 (±3,46)	-1,38 (±2,14)	-0,73 (±2,70)	-0,99 (±2,79)	0,249	0,278	0,079
C4 latansı	366,15 (±53,47)	351,38 (±47,93)	317,38 (±76,40)	289,69 (±72,47)	322,92 (± 74,82)	337,23 (±75,90)	0,016	0,732	0,067
C4 genliği	0,00 (±3,77)	-0,29 (2,65)	-1,77 (±3,74)	-1,51 (±1,45)	-0,75 (±2,66)	-1,35 (±2,75)	0,130	0,374	0,325

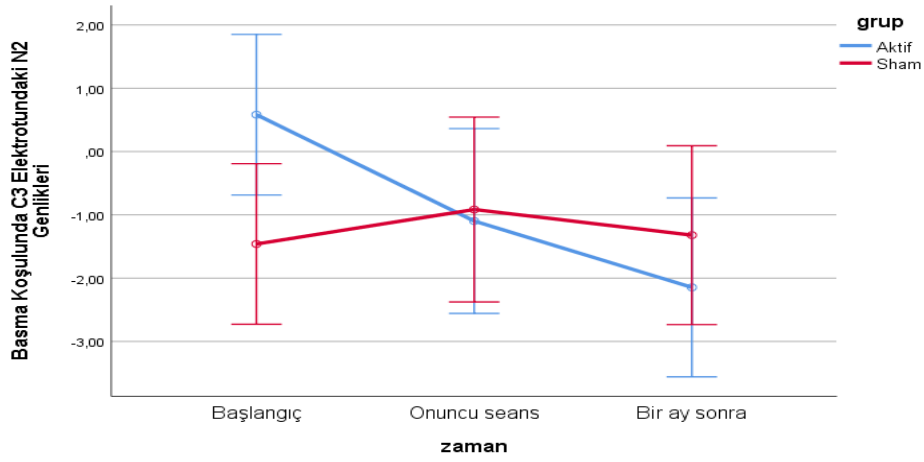
BGAF= Başlangıçta Gruplar Arası Fark, n=Katılımcı sayısı, Z*G: Zaman*Grup etkileşimi. Latanslar milisaniye, genlikler mikroVolt (µV) olarak verilmiştir. Yanlış Keşif Oranı düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyan p değerleri yıldızlı olarak verilmiştir.



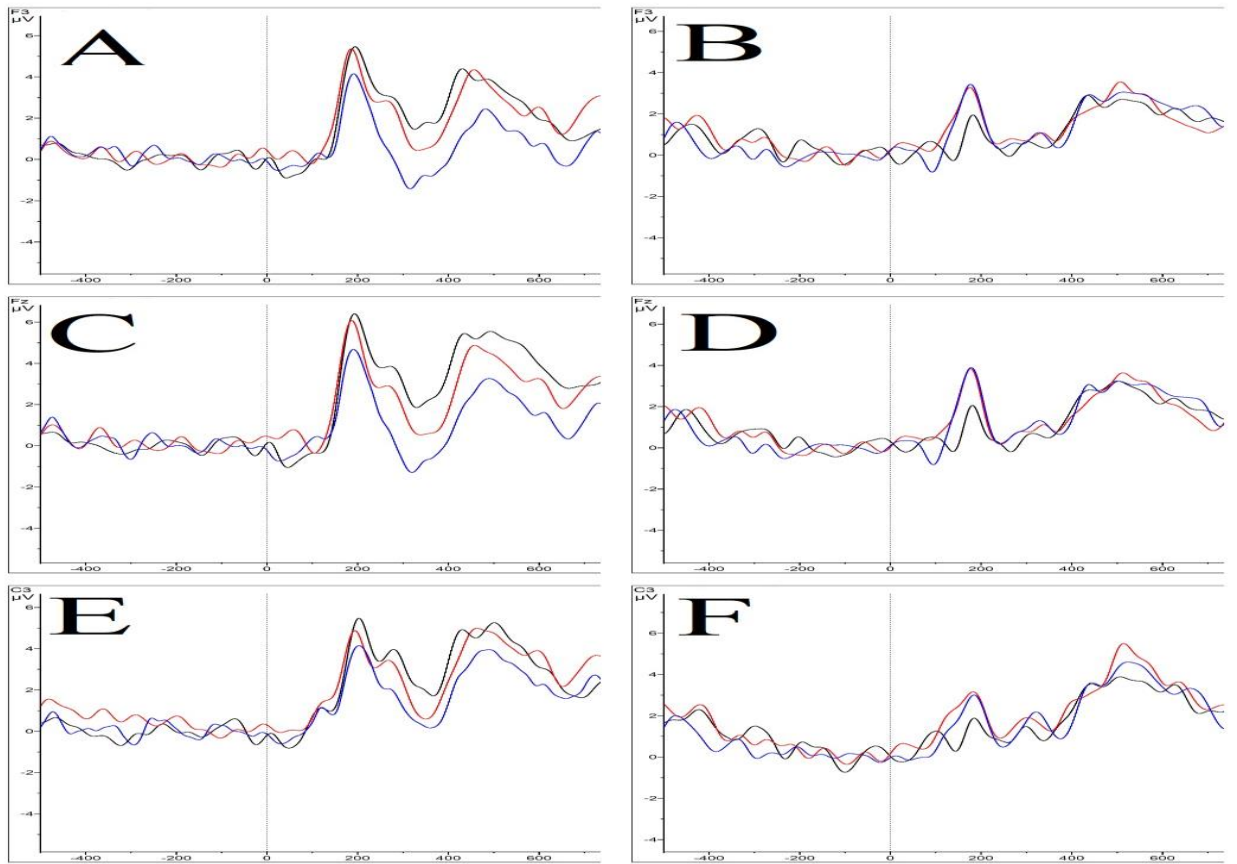
Şekil 4.5-6: Basma Koşulundaki F3 Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.5-7: Basma Koşulundaki Fz Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.

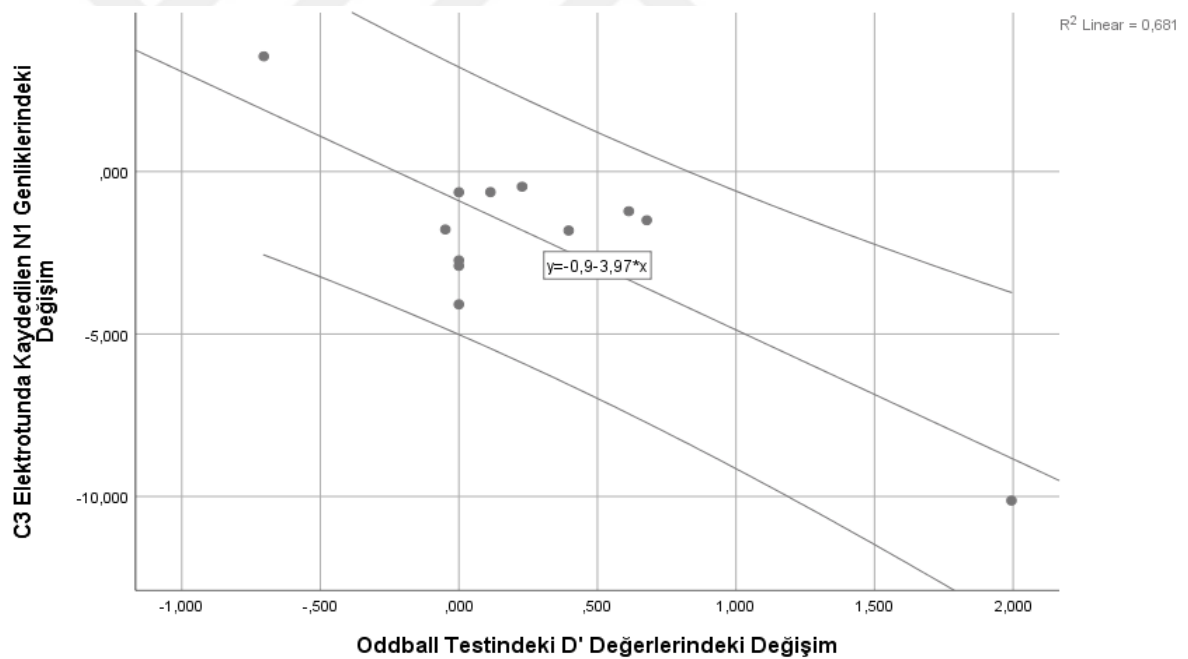


Şekil 4.5-8: Basma Koşulundaki C3 Elektrotundaki N2 Genliklerindeki Değişim (Mikrovolt). Çubuklar, ± 2 Standart Hatayı göstermektedir.



Şekil 4.5-9: A-B. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde F3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. C-D. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde Fz elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. E-F. Aktif grup (sol) ve sham grubunda (sağ) Sürekli Performans Testinde C3 elektrotunda alınan kayıtların büyük ortalamaları. Latanslar milisaniye (ms), genlikler mikrovolt (μV) olarak verilmiştir.

Tüm örnekleme oddball testi sırasında başlangıçta ve uygulamalardan sonra alınan kayıtlarda d' değerlerindeki değişim ile C3 elektrotunda kaydedilen N1 genliğindeki değişim ($r = -0,428$; $p = 0,033$) ve P3 elektrotunda kaydedilen N1 genliğindeki değişim ($r = -0,419$; $p = 0,037$) arasında orta derecede ilişki saptanmıştır ancak 9 elektrottaki ilişkiler için YKO uygulanması sonrasında da bu ilişkilerin korunmadığı gözlenmiştir. Aktif grupta ise başlangıçta ve uygulamalardan sonra alınan kayıtlarda d' değerlerindeki değişim ile C3 elektrotunda kaydedilen N1 genliğindeki değişim (Şekil 4.5-10) ($r = -0,825$; $p = 0,001$) ve P3 elektrotunda kaydedilen N1 genliğindeki değişim ($r = -0,773$; $p = 0,002$) arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Dokuz elektrottaki ilişkiler için YKO uygulanması sonrasında da bu ilişkilerin korunduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.5-10: Aktif grupta oddball testindeki d' değerlerindeki değişim ile C3 elektrotunda kaydedilen N1 genliklerindeki (mikrovolt) değişim arasındaki ilişki. Doğrusal çizgi ilişki denklemini, eğriler %95 güven aralıklarını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. Nöropsikolojik Test Skorlarındaki Değişimin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada ikinci düzey tanı ölçütlerine göre tanı konulan PH-HKB tanılı bireylerde DLPPFK üzerine sol anodal/sağ katodal olarak uygulanan on seans tDAU uygulamasının WMS anlık toplam hatırlama skorlarını anlamlılığa yakın bir biçimde arttırdığı ve bu etkinin bir ay sonrasında da korunduğu gözlenmiştir. Ayrıca uygulamanın WMS gecikmiş toplam hatırlama skorlarını anlamlı derecede arttırdığı ve bu etkinin bir ay sonrasında daha da güçlendiği gözlenmiştir. Ek olarak aktif grupta Stroop testi interferans süresinde anlamlı derecede azalma saptanmış ve bu azalmanın bir ay sonra yapılan testte daha da fazla olduğu gözlenmiştir. Öte yandan diğer bilişsel alanlarda belirgin bir performans değişikliği saptanmamıştır.

Epizodik bellek; kişinin yaşamındaki olayların yeri, zamanı, içeriği ve önemine ilişkin bilgileri kapsayan, günlük yaşam aktivitelerinin idamesinde önemli rol oynayan ve normal yaşlanma sürecinde en çok bozulma gözlenen bilişsel alanlardan birisidir (Sandrini ve ark. 2014). PH-HKB tanılı bireylerde de belleğin en sık bozulan bilişsel alan olduğuna (Aarsland ve ark. 2010; Monastero ve ark. 2018), bellek bozukluklarının yürütücü işlev bozukluklarının aksine (Moore ve Barker, 2014) daha kalıcı olduğuna ve demansa dönüşümle ilişkili olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır (Hobson ve Meara, 2004). Bir meta-analizde tDAU'nun epizodik bellekle ilişkili görevlerde doğruluk yüzdesi ve reaksiyon zamanlarını etkilemediği saptanmıştır (Galli ve ark. 2019). Ancak bu meta-analizde yalnızca sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen tek seans tDAU çalışmaları dahil edilmiştir (Galli ve ark. 2019). Başka bir meta-analizde hem sağlıklı hem de bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda gerçekleştirilen 24 tDAU çalışması değerlendirilmiş, tDAU'nun hem uygulamalar sonrasında hem de izlemde epizodik bellek performansını arttırdığı gösterilmiştir (Huo ve ark. 2019). Meta-analize dahil edilen çalışmaların on üçü sağlıklı yaşlılarda, on biri bilişsel bozukluğu olan bireylerde gerçekleştirilmiş, dokuzunda tek seans on beşinde çok seanslı uyarım yeğlenmiş, üçünde mevcut çalışmadaki gibi bilateral montaj, on yedisinde sol DLPPFK üzerine, dördünde ise sağ DLPPFK üzerine uyarım yapılmıştır (Huo ve ark. 2019). Hem sağlıklı yaşlılarda hem de bilişsel bozukluğu olan bireylerde orta etki büyüklüğü elde edilmiştir (Huo ve ark. 2019). Moderasyon analizleri sonucunda mevcut çalışmadakine benzer

şekilde 20 dakika veya daha kısa olan uyarım sürelerinin ve bilateral montajın epizodik bellek üzerine olan etkisinin daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır (Huo ve ark. 2019).

Önceleri tDAU'nun epizodik bellek performansını arttırıcı mekanizmasının temporal korteksteeki eksitabilitede artış sağlamak olduğu düşünülmüştür. Çalışmalar birçok açıdan heterojen olduğu için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlıklı yaşlılarda görsel-mekansal eğitim ile birlikte uygulanan tDAU'nun da nesne konum belleğini etkilemediği bildirilmiştir (Külzow ve ark. 2018). Ancak sağlıklı yaşlılarda gerçekleştirilen bu çalışmada yalnızca 3 seanslık uygulama yapılmış, uyarım 1 mA şiddetinde temporoparyetal bölgeye uygulanmış ve yalnızca görsel-mekansal bellek değerlendirilmiştir (Külzow ve ark. 2018). Aynı araştırmacı ekibinin bir sonraki çalışmasında ise 3 seans görsel-mekansal bellek eğitimi ile birlikte yine sağ temporoparyetal korteks üzerine uygulanan 1 mA tDAU'nun bellek performansını arttırdığı ve bu etkinin bir ay boyunca korunduğu, eşzamanlı olarak ODA aktivitesinin de arttığı bildirilmiştir (Antonenko ve ark. 2018). Yine 3 seans görsel-mekansal eğitim ile birlikte sağ temporoparyetal korteks üzerine uygulanan tDAU'nun sağlıklı yaşlılarda herhangi bir etkisi gözlenmezken HKB tanılı bireylerde performansı arttırdığı ancak bu etkinin bir ay sonrasında korunmadığı saptanmıştır (de Sousa ve ark. 2020). Sol temporoparyetal bileşke üzerine uygulanan beş seans tDAU'nun da sağlıklı genç bireylerde hem tanıdık hem de yeni nesnelerin anımsanma oranını arttırdığı bildirilmiştir (Meinzer ve ark. 2014). Sağlıklı genç ve yaşlı bireylerde sağ temporoparyetal korteks üzerine uygulanan tDAU'nun ancak 20 miligram sitalopramla birlikte verildiğinde anlık bellek performansını arttırırken gecikmiş bellek performansını etkilemediği ve serotonin aracılı plastisite indüksiyonunun bu etkiye katkı sağladığı bildirilmiştir (Prehn ve ark. 2017). Başka bir çalışmada ise sağlıklı yaşlılarda sağ temporoparyetal bölgeye uygulanan tDAU bir hafta sonra değerlendirilen gecikmiş bellek performansını arttırmıştır (Flöel ve ark. 2012). AH tanılı bireylerde ise temporoparyetal korteksler üzerine uygulanan tek seans tDAU'nun görsel belleği güçlendirdiği bildirilmiş (Ferrucci ve ark. 2008) ve benzer şekilde ardışık günlerde uygulanan beş seans tDAU'nun ise görsel bellek performansını farmakolojik tedavilere yakın bir şekilde %10 oranında arttırdığı ve bu artışın bir ay sonra da korunduğu saptanmıştır (Boggio ve ark. 2012). PH tanılı bireylerde ise sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun fonemik akıcılık performansını arttırdığı ancak sol

temporoparyetal korteks üzerine uygulanan tDAU'nun herhangi bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (Pereira ve ark. 2013).

Mevcut çalışmada uyarımın hedefinin prefrontal korteks olması başka bir etki mekanizmasının varlığını gündeme getirmiştir. Görüntüleme çalışmaları DLPFK'nın epizodik bellek ile ilişkisini göstermiştir (Fletcher ve Henson, 2001; Simons ve Spiers, 2003). Ayrıca repetitif TMU ile sol ve sağ DLPFK işlevlerinin baskılanmasının bellekte kodlamayı bozduğu, sağ DLPFK işlevinin baskılanmasının ise geri çağırma işlevini bozduğu gösterilmiştir (Rossi ve ark. 2001; Epstein ve ark. 2002; Sandrini ve ark. 2003). Bu sonuçlar sol DLPFK'nın epizodik bellekte kayıttan ve semantik bellekte geri çağırmadan sorumlu olduğu, sağ DLPFK'nın ise epizodik bellekte geri çağırmadan sorumlu olduğunu ifade eden ve PET çalışmalarının sonuçlarına göre oluşturulan bellek modeliyle uyumludur (Tulving ve ark. 1994). Sözel epizodik bellek genellikle sol DLPFK ile ilişkili bulunurken verbal olmayan bellek genellikle bilateral DLPFK ya da sağ DLPFK ile ilişkili bulunmuştur (Sandrini ve ark. 2003; Flöel ve ark. 2004; Gagnon ve ark. 2011). Sağ DLPFK'nın yüksek frekanslı repetitif TMU ile uyarımı ise epizodik bellek işlevlerinin güçlenmesini sağlamıştır (Sandrini ve ark. 2013). HKB tanılı bireylerde sağ DLPFK üzerine haftada 3 kez uygulanan 12 seans tDAU'nun görsel sürekli dikkat, çalışma belleği ve görsel bellek performansını iyileştirdiği gösterilmiştir (Stonsaovapak ve ark. 2020).

Prefrontal tDAU'nun verbal epizodik bellek üzerine etkileri ile ilgili de uzun süredir çalışmalar yürütülmektedir. Genç erişkinlerde DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun rekonsolidasyonu güçlendirdiği bildirilmiştir (Javadi ve Cheng, 2013; Manenti ve ark. 2013). Sağlıklı yaşlılarda da sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun epizodik bellek performansını arttırdığı ve unutmayı azalttığı gösterilmiştir (Manenti ve ark. 2013; Sandrini ve ark. 2014). HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir öncül çalışmada sol DLPFK üzerine beş seans tDAU'nun anlık ve gecikmiş bellek performansını arttırdığı bildirilmiştir (Murugaraja ve ark. 2017). HKB tanılı bireylerde sol DLPFK üzerine uygulanan 20 seans tDAU'nun da sözel epizodik bellek ve şekil adlandırma performansını arttırdığı bildirilmiştir (Fileccia ve ark. 2019). Benzer şekilde HKB tanılı bireylerde sol DLPFK üzerine uygulanan 8 seans tDAU'nun anlık ve gecikmiş bellek performansını arttırdığı bildirilmiştir (Gomes ve ark. 2019). Yine HKB tanılı bireylerde mevcut çalışmadakine benzer montaj ile haftada 3 kez uygulanan 9

seans tDAU uygulamasının bellek performansını ve serebral glukoz kullanımını arttırdığı bildirilmiştir (Yun ve ark. 2016). Son olarak bir meta-analizde HKB tanılı bireylerde DLPFK üzerine uygulanan rTMU tedavisinin de bellek performansını anlamlı ölçüde iyileştirdiği ve bu etkinin bilateral montajlı uyarımda daha fazla olduğu ortaya konmuştur (Jiang ve ark. 2021).

Prefrontal tDAU'nun epizodik bellek performansını arttırdığına yönelik bulduğumuz sonuç; PH-HKB tanılı bireylerdeki diğer bazı çalışmalarla uyumludur (Biundo ve ark. 2015; Lawrence ve ark. 2018). Bilişsel eğitimle birlikte sol DLPFK üzerine uygulanan on seans 2 mA tDAU'nun etkisinin sham tDAU ile karşılaştırıldığı bir çalışmada aktif uygulama grubunda bellek üzerine 4.haftada herhangi bir etki gözlenmez iken 16. haftada hikaye öğrenme testinde anlık hatırlamada orta etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı gözlenmiştir (Biundo ve ark. 2015). Mevcut çalışmada bu çalışmanın aksine uygulamalardan sonra da bellek performansında artma gözlenmiştir. Bir standart sapmanın altındaki değerlerin bilişsel bozukluk olarak kabul edildiği bir çalışmada ise bilişsel eğitim ve tDAU, PH-HKB tanılı bireylerden oluşan gruplara birlikte ya da ayrı ayrı uygulanmıştır (Lawrence ve ark. 2018). Haftada bir kez 1,5 mA tDAU uygulamasının yapıldığı bu çalışmada tek başına tDAU uygulanan grupta bu çalışmada kullanılan WMS testine benzer bir test olan ancak anlık/gecikmiş bellek ayrımı bulunmayan paragraf anımsama testinde mevcut çalışmadakine benzer şekilde yüksek etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı gözlenmiş ancak bu etki üç ay sonrasında ortadan kalkmıştır (Lawrence ve ark. 2018). Aynı çalışmada standart bilişsel eğitimin tDAU ile birlikte uygulandığı grupta bellek üzerine herhangi bir etki gözlenmezken bireyselleştirilmiş bilişsel eğitimin tDAU ile birlikte uygulandığı grupta hem tedavi protokolünden sonra hem de üç ay sonrasında paragraf anımsama testinde yüksek etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı gözlenmiştir (Lawrence ve ark. 2018). Öte yandan aynı araştırmacı ekibinin sol DLPFK üzerine uygulanan on seans tDAU uygulamasını fizik tedavi ile ya da bilişsel eğitim ile birlikte uyguladığı iki çalışmada ise tDAU'nun bellek performansı üzerine etkisi gözlenmemiştir (Manenti ve ark. 2016 ve 2018). Bu çalışmalarda birinci düzey PH-HKB ölçütlerine göre seçim yapılması, belleğin farklı testlerin performansı ile değerlendirilmesi, uygulama süresi (25 dakika) ve frekansı ile anodal/katodal elektrot montajlarındaki farklılıklar gibi çok sayıda etkenin bu sonucun elde edilmesinde rol oynamış olabileceği düşünülmüştür.

Epizodik bellek performansı düşük olan yaşlı bireylerde geri çağırma sırasında ağırlıklı olarak sol DLPFK'nın aktive olduğu bildirilirken gençlerde ve epizodik bellek performansı yüksek olan yaşlı bireylerde bilateral DLPFK ve paryetal kortekslerin performansa simetrik katkısı olduğu bildirilmiştir (Brambilla ve ark. 2015). TDAU'nun PH-HKB tanılı bireylerde işlevsel bağlantısallık, ODA ve DDA üzerine etkileri daha önce incelenmemişse de sağlıklı yaşlılarda 2-geri testi sırasında uygulanan on seans bilateral prefrontal tDAU'nun DLPFK ile paryetal korteks arasındaki bağlantısallığı arttırdığı bildirilmiştir (Nissim, O'Shea, Indahlastari, Telles ve ark. 2019). Sağlıklı yaşlılarda ve HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada hem bellek bozukluklarının PH-HKB tanılı bireylerde de gözlenebilen tau patolojisi ile ilişkisi gösterilmiş, hem de global sol frontal korteks işlevsel bağlantısallığı ile frontoparyetal işlevsel bağlantısallığın bireyleri tau patolojisinin belleğe zarar verici etkilerinden koruduğu saptanmıştır (Neitzel ve ark. 2019). Ek olarak AH tanılı bireylerde de tDAU'nun kortikal eksitabilitiyi arttırdığı gösterilmiştir (Nardone ve ark. 2012). Her ne kadar bu konuda fikir birliğine varılmamış olsa da demansın olmadığı PH tanılı bireylerde de bellek bozukluklarının erken dönemde temporal işlevlerden ziyade bilginin kaydedilmesi ve geri çağırılması gibi frontal işlevlerdeki bozulmaya bağlı olduğu bildirilmektedir (Getz ve Levin, 2017). PH-HKB tanılı bireylerde NBPH bireylere göre bilateral prefrontal korteksin frontoparyetal ağla bağlantısallığında azalma saptanmış ve bu azalmanın bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Amboni ve ark. 2015). Sol DLPFK bağlantısallığı bellek ve yürütücü işlev performansı ile, sağ DLPFK bağlantısallığı ise görsel-mekansal işlev performansı ile ilişkili bulunmuştur (Amboni ve ark. 2015). İkinci düzey tanı ölçütlerine göre tanı konulan PH-HKB tanılı bireylerde DDA ve ODA'nın iç bağlantısallığının yanı sıra, DDA-frontoparyetal ağ bağlantısallığında azalma gösterilmiş ve ODA ile DDA arasındaki normal antikorelasyonun kaybolduğu bildirilmiştir (Baggio ve ark. 2015). Boylamsal bir çalışmada da NBPH ve PH-HKB tanılı bireylerde sağlıklı gönüllülere göre frontoparyetal ağ ve diğer ağlar arasında bağlantısallık azalması saptanmış; bir yıl sonrasında ise PH tanılı bireylerde başlangıca göre bağlantısallık artışı gözlenmiştir (Klobušiakova ve ark. 2019). Bu durum beynin kompensatuar mekanizmalarının devreye girmesi şeklinde yorumlanmıştır (Klobušiakova ve ark. 2019). Ek olarak bir işlevsel MRG çalışmasında NBPH bireylerde bile sağ medial temporal lob ve bilateral inferior paryetal korteksin ODA ile bağlantısallığında azalma saptanmış ve bu

azalmanın bilişsel işlevlerle (Kısa ve uzun süreli bellek, görsel-mekansal çalışma belleği, görsel-mekansal algı, yapılandırma) ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tessitore ve ark. 2012). Bu bağlamda bu çalışmada PH-HKB tanılı bireylerde prefrontal tDAU'nun sağlıklı yaşlılardakine benzer şekilde frontal ve paryetal kortekste aktiviteyi ve işlevsel bağlantısallığı arttırarak kompensatuar süreçleri güçlendirmiş olabileceği düşünülmüştür (Nissim, O'Shea, Indahlastari, Telles ve ark. 2019; Nissim, O'Shea, Indahlastari, Kraft ve ark. 2019).

Prefrontal korteks uyarımının bellek üzerine etkilerini açıklayabilecek bir diğer mekanizma DLPFK'nın paryetal ve temporal korteksler ile olmasa dahi hipokampus ile olan işlevsel bağlantısallığının arttırılmasıdır (Sandrini ve ark. 2013 ve 2014). Bir diğer olası mekanizma ise tDAU'nun uykuda gerçekleşen bellek konsolidasyon süreçleri üzerine etki etmesidir (Annarumma ve ark. 2018). Uyku sırasında verilen 5 Hz osile tDAU'nun REM uykusunda gama gücünü arttırdığı ve deklaratif bellek konsolidasyon sürecini zayıflatığı gösterilmiştir (Marshall ve ark. 2011). Ancak uyanırken ve öğrenme süreci sırasında uygulanan yavaş dalga (0,4-1,2 Hz) tDAU'nun ise bellek konsolidasyonunu güçlendirdiği bildirilmiştir (Kirov ve ark. 2009; Javadi ve Cheng 2013). Öte yandan kümülatif tDAU'nun bellek konsolidasyon süreçleri üzerine etkisi doğrudan incelenmemiştir. Bu bağlamda bu çalışmada gözlenen anlık ve gecikmiş bellekteki performans artışının prefrontal korteks aktivitesindeki artma, frontoparyetal bağlantısallıkta artma ve konsolidasyon süreçlerinde güçlenme ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Lawrence ve ark. 2018). Ancak bu olası mekanizmanın eşzamanlı fonksiyonel görüntüleme incelemesi yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Uygulamanın epizodik bellek performansı üzerine etkilerinin bir diğer olası moderatörü ASK aktivitesinde sağlanan artma olabilir. Zira hem uygulamada performans artışı saptanan Stroop testi hem de uygulama sonrasında elde edilen elektrofizyolojik bulgular ASK aktivitesi ile ilişkilidir. Bir çalışmada bellekte geri çağırma sırasında geniş bir kortikal ağın aktive olduğu, ancak özellikle epizodik bellekteki geri çağırma sırasında gençlerde ASK'nın daha fazla aktive olduğu gösterilmiş; bu bağlamda ASK'nın epizodik bellek ve yürütücü işlevler arasındaki doğrudan bağlantıyı ortaya koyduğu bildirilmiştir (Martinelli ve ark. 2013). Ek olarak bir çalışmada sağlıklı yaşlılarda sol DLPFK üzerine uygulanan 10 seans tDAU'nun epizodik bellek performansını arttırdığı, epizodik bellekteki değişikliklerin geri çağırma

sirasındaki prefrontal korteks ve ASK aktivitesindeki değişikliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır (Huo ve ark. 2020). ASK'nın hata denetimi, çelişki monitörizasyonu, yanıt seçimi ve bilişsel kontrol gibi diğer tüm işlevlerinin yanı sıra epizodik bellekteki geri çağırma sırasında bir yapı iskelesi olarak vazife gördüğü ve kompensatuar rol oynadığı bildirilmiştir (Huo ve ark. 2020).

Hem yürütücü işlevler hem de dikkat/çalışma belleği ağırlıklı olarak prefrontal kortekse ait işlevlerdir ve hem PH hem de PH-HKB tanılı bireylerde de DLDPFK, ASK ve OFK bölgelerinin çalışmasındaki bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Zgaljardic ve ark. 2006; Ekman ve ark. 2012; Cerasa ve ark. 2014). Bu çalışmada ikinci düzey tanı ölçütlerine göre tanı konulan PH-HKB tanılı bireylerde DLDPFK üzerine sol anodal/sağ katodal olarak uygulanan on seans tDAU uygulamasının dikkat/çalışma belleği ile ilişkili testlerin performansı üzerine etkisi gözlenmemiştir. Yürütücü işlev testlerinden COWAT testinde performans artışı gözlenmezken aktif grupta Stroop testi performanslarında artış gözlenmiştir.

Mevcut çalışmada performans artışı saptanan Stroop testi performansının PH tanılı bireylerde 4 yıl sonra PH-HKB tanısı almakla ilişkili olduğunun gösterilmesi bu testin performansının PH-HKB gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır (Santangelo ve ark. 2015). Ayrıca Norveç'te gerçekleştirilen bir çalışmada da PH-HKB tanısı alan 182 katılımcı 3 yıl boyunca izlenmiş ve bilişsel durumu normale dönen bireylerin Stroop interferans sürelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Pedersen ve ark. 2013). Bir meta-analizde PH tanılı bireylerde Stroop testinde orta etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans kaybı saptanmıştır (Chan ve ark. 2018). Stroop testi asıl olarak bilişsel kontrol ve performans monitörizasyonu ile ve tDAU'nun hedef bölgeleri olan DLDPFK ve ASK aktiviteleri ile ilişkilidir. Bir fonksiyonel MRG çalışmasında sağlıklı gönüllülerde ASK aktivitesi ile Stroop interferans süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Gruber ve ark. 2002). Sol DLDPFK'nın asıl olarak renk adlandırmasında rol oynadığı, ASK'nın ise performans monitörizasyonu ile ilişkili olduğu ve uyumsuz uyarılar sırasında aktive olduğu gösterilmiştir (MacDonald ve ark. 2000). Benzer şekilde ASK aktivitesinin prefrontal korteks aktivitesi ve davranışsal performans için yordayıcı olduğu, hata sonrası kaynak kullanımında artmayı sağladığı gösterilmiştir (Jones ve ark. 2002; Kerns ve ark. 2004). ASK'nın bu artışı doğrudan ya da locus ceruleus aracılığıyla sağladığı düşünülmektedir (Cohen ve ark. 2000; Aston-Jones ve

Cohen, 2005). ASK'nın testlerde sürekli bir monitörizasyon yaptığı, DLPFK'nın ise çelişki işleme ve hata denetimi süreçlerinin nihai değerlendirmesini yaptığı bildirilmiştir (Fleck ve ark. 2006). Bu veriler ışığında bilişsel kontrol ile ilgili olarak kontrol-çelişki döngüsü teorisi ortaya atılmıştır (Gratton ve ark. 2018). Bu teoriye göre ASK/pre-Suplementer Motor Alan, bilişsel kontrol sırasında bir izleme faaliyetini yürütürken DLPFK hedefe yönelik davranışla ilişkili kontrol işlevini sağlamaktadır. Frontal Göz Alanı (FGA) ise dorsal frontoparyetal ağın parçası olup çevresel uyarılara dikkatin yönlendirilmesinin kontrolünü yaparak bilişsel kontrole katkı sağlamaktadır (Corbetta ve ark. 2008). Bir modelleme çalışmasında tDAU uygulamalarının bilateral DLPFK, ASK ve FGA bölgelerinde önemli ölçüde elektriksel alan oluşturabildiği gösterildiği için uygulamanın etkinliğinde bilateral DLPFK, ASK, FGA bölgelerindeki aktivite artışının birlikte rol oynadığı düşünülmüştür (Csifcsák ve ark. 2018). Sol anodal/sağ katodal montaj ile uygulanan tDAU'nun da ASK bölgesinde anlamlı miktarda elektriksel alan oluşturduğu bildirilmiştir (Nelson ve ark. 2014).

Bir meta-analizde tDAU uygulamasının Stroop ve Flanker test performansı üzerine etkisi saptanmamıştır (Imburgio ve Orr, 2018). Ancak bu meta-analizde tek seanslık uygulamaların değerlendirildiği göz önünde bulundurulmalıdır (Imburgio ve Orr, 2018). Sağlıklı bireylerde GOBU'nun yürütücü işlevler üzerine etkinliğini inceleyen bir meta-analiz ise yanıt inhibisyonu ve performans monitörizasyonu ile ilişkili olan DST ve Bas Basma Testi performansında artış saptarken bilişsel kontrolle ilişkili Stroop ve Flanker testlerinde değişiklik bildirmemiştir (de Boer ve ark. 2021). Stroop testindeki değişiklik gözlenmemesinin tavan etkisiyle ilişkili olabileceği ve yetersizliğin mevcut olduğu durumlarda tDAU'nun daha etkili olabileceği bildirilmiştir (de Boer ve ark. 2021). Bilateral DLPFK üzerine uygulanan on seans repetitif TMU uygulamasının da renk-sözcük interferansı performansında artma sağladığı bildirilmiştir (Buard ve ark. 2018). Ek olarak bir meta-analizde de PH tanılı bireylerde tDAU'nun yürütücü işlevlerde yüksek etki büyüklüğüne denk gelen bir performans artışı sağladığı gösterilmiştir (Suarez-García ve ark. 2020). Mevcut çalışmadakine benzer montajla DLPFK üzerine sol anodal/sağ katodal uygulamanın sağlıklı bireylerde Stroop interferansını iyileştirdiği saptanmıştır (Loftus ve ark. 2015). PH tanılı bireylerde de sol DLPFK üzerine uygulanan tek seans tDAU uygulamasının Stroop interferans süresini azalttığı gösterilmiştir (Bueno ve ark. 2019). Fz elektrot bölgesine anodal olarak uygulanan tDAU da, Stroop testi performansını arttırmış, performans değişikliği ise

ASK'nın işlevsel bağlantısallığındaki artma ile kuvvetli derecede ilişkili bulunmuştur (Khan ve ark. 2020). PH-HKB tanılı bireylerde de tDAU ile birlikte uygulanan bilişsel eğitimin etkilerinin değerlendirildiği iki çalışmada Stroop testi performansında artış saptanmıştır (Lawrence ve ark. 2018; Manenti ve ark. 2018).

Öncül çalışmalarda PH tanılı bireylerde on seans tDAU uygulamasının dikkat/çalışma belleği ve yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Boggio ve ark. 2006; Pereira ve ark. 2013; Doruk ve ark. 2014). PH-HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen dört çalışmadan üçü dikkat/çalışma belleği, yürütücü işlevler performansında artma bildirirken (Manenti ve ark. 2016 ve 2018; Lawrence ve ark. 2018) bir çalışma herhangi bir etkisi olmadığını saptamıştır (Biundo ve ark. 2015). PH-HKB tanılı bireylerde fizik tedavi ile birlikte sol DLPFK üzerine uygulanan on seans tDAU'nun semantik akıcılık performansını ve frontal işlev skorlarını arttırdığı ve bu etkinin üç ay sonrasında devam ettiği bildirilmiştir (Manenti ve ark. 2016). Ancak bu çalışmada aynı zamanda çalışma belleğini değerlendiren SUT'ta değişiklik gözlenmemiştir (Manenti ve ark. 2016). PH-HKB tanılı bireylerde tDAU ile birlikte uygulanan bilişsel eğitimin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise sözel akıcılık, eylem adlandırma, Stroop Testi ve bilişsel esneklik performansının arttığı bildirilmiştir. Ancak aktif tDAU'nun anlamlı katkı sağladığı tek test fonemik sözel akıcılık olmuştur (Manenti ve ark. 2018). Lawrence ve arkadaşları, sol DLPFK üzerine haftada bir kez 4 hafta boyunca uygulanan tDAU'nun yürütücü işlevleri değerlendiren Stroop testinde orta etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı sağladığını ve bu etkinin üç ay sonrasında da korunduğunu bildirirken çalışma belleğini değerlendiren Harf-Sayı Sıralama Testi ile planlamayı değerlendiren Stockings of Cambridge Testi ve sözel akıcılık testlerinin performansları üzerine herhangi bir etkisini gözlemlememiştir (Lawrence ve ark. 2018). Standart bilişsel eğitim ile tDAU'nun birlikte uygulandığı grupta Stockings of Cambridge testi ve Stroop Testi'nde üç ay sonrasında korunan bir performans artışı gözlenirken bireyselleştirilmiş bilişsel eğitim ile tDAU'nun birlikte uygulandığı grupta Stockings of Cambridge testinde üç ay sonrasında korunan bir performans artışı bildirilmiştir (Lawrence ve ark. 2018). Öte yandan Harf—Sayı Sıralama Testi'nde ise yalnızca üç ay sonrasında ortaya çıkan ve düşük etki büyüklüğüne karşılık gelen bir performans artışı bildirilmiştir (Lawrence ve ark. 2018). Sol DLPFK bölgesine uygulanan on seans anodal tDAU'nun bilişsel eğitimle birlikte

değerlendirildiği bir çalışmada ise dikkat/çalışma belleği performansında artma saptanmamıştır (Biundo ve ark. 2015).

Sağlıklı yaşlılarda uzun süreli tDAU uygulamasının çalışma belleği/yürütücü işlevler üzerine etkisi olmadığını bildiren Sınıf 1 çalışmalar bulunmaktadır (Yu ve ark. 2020). Dahası 123 sağlıklı yaşlı bireyden oluşan bir örnekleme de bilişsel eğitimle birlikte sol DLPFK üzerine uygulanan 20 seans tDAU'nun çalışma belleği performansı üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (Nilsson ve ark. 2017). Benzer şekilde bazı meta-analizlerde tDAU'nun sağlıklı bireylerde ve çeşitli nöropsikiyatrik hasta gruplarında çalışma belleği üzerine belirgin etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Hill ve ark. 2016; Mancuso ve ark. 2016). 25 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de tDAU'nun çalışma belleği üzerine olan etki büyüklüğünün klinik açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Summers ve ark. 2016). Şizofreni, demans, PH, inme, travmatik beyin hasarı ve Multipl Skleroz gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda tDAU'nun etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz ise hastalık türünden bağımsız olarak dikkat ve çalışma belleği performansında küçük etki büyüklüğüne denk gelen (0,17-0,20) bir artış bildirirken diğer bilişsel alanların performansı üzerine herhangi bir etkinlik bildirmemiştir (Begemann ve ark. 2020). HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir çift-kör randomize kontrollü pilot çalışmada da haftada iki kez bilişsel eğitimle birlikte uygulanan 8 seans tDAU'nun sağ medial frontal kortekste KKA artışı sağlamasına karşın yürütücü işlev performansını değiştirmediği bildirilmiştir (Das ve ark. 2019). Yine HKB tanılı bireylerde sol DLPFK üzerine 20 seans tDAU uygulamasının Stroop testi performansını değiştirmediği bildirilmiştir (Fileccia ve ark. 2019). Sonuç olarak tDAU'nun PH-HKB tanılı bireylerde dikkat/çalışma belleği ve yürütücü işlevler üzerine olan etkisini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Görsel-mekansal işlevler; PH-HKB'de sıklıkla etkilenen bir diğer bilişsel alandır (Getz ve Levin, 2017). Ancak PH-HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen tDAU çalışmalarında mevcut çalışmadakine benzer şekilde görsel-mekansal işlevler üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir (Biundo ve ark. 2015; Manenti ve ark. 2016 ve 2018; Lawrence ve ark. 2018). Görsel-mekansal işlevlerin ağırlıklı olarak temporoparyetal bölgelerle ve sağ hemisferle ilişkili olması, diğer bilişsel işlevleri de içeren karmaşık bir ağ yapısına sahip olması, karıştırıcılardan önemli ölçüde etkilenmesi, kullanılan

değerlendirme araçlarındaki farklılıklar gibi çok sayıda etkenin bu sonucun elde edilmesine neden olmuş olabileceği düşünülmüştür (Trés ve Brucki, 2014).

Dil işlevleri, PH-HKB tanılı bireylerde etkilenen alanlardandır (Getz ve Levin, 2017). Hem semantik işlevleri gerektiren testlerde hem de frontal işlevlerin kullanımını gerektiren testlerde bozulma gözlenmektedir (Henry ve Crawford, 2004). Yirmi beş çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde tDAU'nun dil işlevlerinde belirgin performans artışı sağladığı gösterilmişse de (Summers ve ark. 2016) PH-HKB tanılı bireylerde tDAU uygulaması yapılan çalışmalarda mevcut çalışmadakine benzer şekilde adlandırma işlevleri üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir (Biundo ve ark. 2015; Manenti ve ark. 2016 ve 2018). Bir çalışmada tDAU'nun standart ve bireyselleştirilmiş bilişsel eğitim ile birlikte uygulandığı gruplarda WAIS-R Benzerlikler testi performansında artış saptanmış ancak bu etki tDAU'nun tek başına uygulandığı grupta gözlenmemiştir (Lawrence ve ark. 2018). Ek olarak WAIS-R testinin aynı çalışmada etkinin gözlenmediği Boton Adlandırma Testinin aksine soyutlama gibi frontal bir işlevi gerektirdiği vurgulanmıştır (Lawrence ve ark. 2018). Mevcut çalışmada dil işlevlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Fizik tedavi ile birlikte tDAU uygulamasının etkilerinin incelediği bir çalışmada semantik akıcılık performansında artma gözlenmiş ve bu etki üç ay sonraki izlemde de korunmuştur (Manenti ve ark. 2016). Aynı araştırmacı ekibinin bilişsel eğitimle birlikte uygulanan tDAU'nun etkilerini değerlendirdiği bir çalışmada ise fonemik akıcılık performansında artma gözlenmiş ve bu etki üç ay sonrasında da korunmuştur (Manenti ve ark. 2018). Sözel akıcılığın aynı zamanda bir yürütücü işlev testi olması nedeniyle bu etkinin yürütücü işlevlerdeki değişime bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta; uygulamalar tamamlandıktan bir ay sonraki kontrolde Stroop testi ve WMS'de sham grubunda performans önemli ölçüde değişmezken aktif grupta performansın daha da artmasıdır. Bu durum uygulamanın indüklediği sinaptik nöroplastisite değişiklikleri ile açıklanabilir. Özellikle belleğin konsolidasyona gereksinim duyduğu için kümülatif etkiden (seans sayısından) daha fazla yararlanan bir bilişsel alan olduğu düşünülmüştür. Bunu destekleyecek şekilde HKB tanılı bireylerde rTMU tedavisinin etkilerini inceleyen bir meta-analiz de seans sayısının bellekteki düzelmeye ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Jiang ve ark. 2021). Yine sağlıklı yaşlılar ve AH tanılı bireylerdeki çalışmaları inceleyen bir meta-analiz de

seans sayısının bilişsel işlevler üzerine etkinlikle ilişkili olduğunu göstermiştir (Hsu ve ark. 2015). Yaşlılarda fizyolojik süreçlerin yavaşlaması nedeniyle plastisite oluşumu daha geç olabilir. Çünkü plastisite oluşumu protein sentezi, nörotransmitter sentezi, dopaminerjik ve serotonerjik yolaklardaki değişiklikler gibi çok sayıda farklı sürecin tamamlanması sonucunda gerçekleşmektedir (Filmer ve ark. 2014; Huo ve ark 2019). Nitekim tek seans tDAU'nun ortaya çıkardığı plastisite değişikliği yaşlılarda gençlerden daha uzun sürede gerçekleşmiştir (Fujiyama ve ark. 2014). Bu bağlamda kümülatif tDAU'nun ortaya çıkaracağı plastisitenin de daha geç ortaya çıkacağı öngörülmüştür. Konsolidasyon süreçleri ve plastisite değişiklikleri kimi zaman uygulamalar tamamlandıktan sonra öğrenme etkisi nedeniyle gruplar arası fark gözlenmediğinde dahi izlemde etki ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Görsel-mekansal eğitim ile birlikte tDAU uygulanan sağlıklı yaşlılarda bellek performansındaki farklılık uygulamalardan sonra oluşmazken bir hafta sonraki değerlendirmede ortaya çıkmıştır (Flöel ve ark. 2012). PH tanılı bireylerde yürütülen bir başka çalışmada ise İST B'de uygulamalardan sonra gözlenmeyen performans farklılığı bir ay sonra gözlenmiştir (Doruk ve ark. 2014). PH-HKB tanılı bireylerde tDAU ile birlikte uygulanan bilişsel eğitimin değerlendirildiği bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada uygulamalardan sonra herhangi bir etki gözlenmezken 16. haftada hikaye öğrenme testinde anlık bellek performansında artma bildirilmiştir (Biundo ve ark. 2015). PH-HKB tanılı bireylerde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise Harf-Sayı Sıralama Testi'nde uygulamalardan sonra gözlenmeyen performans artışı üç ay sonra gözlenmiştir (Lawrence ve ark. 2018). On seans aralıklı Teta Burst Uyarım'ın ise PH-HKB tanılı bireylerde genel bilişsel dikkat ve görsel-mekansal işlevler üzerine bir ay sonrasında artan bir etkinliği olduğu bildirilmiştir (Trung ve ark. 2019). Bu sonuçlar genel olarak tDAU'nun kümülatif etkilerinin yaşlılarda gecikmeli olarak ortaya çıkabildiğini desteklemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları literatürle karşılaştırmalı olarak değerlendirilirken PH-HKB tanılı bireylerde tek başına tDAU uygulamasının kümülatif etkinliğini sham grubuyla karşılaştırarak değerlendiren bir çalışmanın olmaması, DLPMK üzerine sol anodal/sağ katodal montajını kullanan bir çalışmanın olmaması, farklı uygulama süreleri, uygulamalar arası süre ve farklı akım şiddetlerinin olması (25 dakika ve 1,5 mA) ve katılımcıların dahil edilme ölçütlerindeki farklılıklar (ikinci düzey PH-HKB ölçütlerinin kullanılmamış olması, bir standart sapmaya göre seçim yapılması) göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak bilişsel eğitimin tek başına uygulandığında da

DLPFK, medial PFK ve paryetal korteks aktivitesini arttırdığı; PFK, paryetal korteks ve bazal ganglionlar arasındaki bağlantısalılığı arttırdığı, ODA ve DDA ağında KKA'yı ve global KKA'yı arttırdığı saptanmıştır (Glizer ve Macdonald, 2016). Ek olarak bir gözden geçirmede 2000-2014 yılları arasında PH tanılı bireylerde gerçekleştirilen çalışmalar incelenmiş ve bilişsel eğitimin dikkat, yürütücü işlevler, işlem hızı, çalışma belleği, görsel bellek ve sözel akıcılık performansını arttırdığı bildirilmiştir (Glizer ve Macdonald, 2016). Bilişsel performans artışı için orta-yüksek etki büyüklüğü bildiren çalışmalar da mevcuttur (París ve ark. 2011; Naismith ve ark. 2013). Dahası bilişsel eğitim sırasında uygulanan tDAU'nun önemli bir etkisinin uygulanan bilişsel eğitimin etkinliğini arttırmak şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bilişsel eğitim sırasında uygulanan tDAU'nun bilişsel işlevler üzerine kısa ve uzun dönem etkileri sağlıklı yaşlılarda (Park ve ark. 2014; Stephens ve Berryhill, 2016; Lu ve ark. 2019) ve HKB tanılı bireylerde gösterilmiştir (Cruz Gonzalez ve ark. 2018; Allaert ve ark. 2019). PH-HKB tanılı bireylerde bilişsel eğitim sırasında tDAU'nun uygulandığı üç çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Biundo ve ark. 2015; Lawrence ve ark. 2018; Manenti ve ark. 2018). Uygulama etkisini değiştirebilen diğer bir önemli etken de eğitimidir. Nitekim iki farklı çalışmada tDAU'nun çalışma belleği performansını arttırdığı ancak bu etkinin eğitim süresi az olan ya da çalışma belleği kapasitesi düşük olan grupta ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Berryhill ve Jones, 2012; Gözenman ve Berryhill, 2016). Kısa eğitim süresinin bilişsel rezerv ve çalışma belleği kapasitesi üzerine sınırlayıcı etkileri olduğu, plastisitenin ortaya çıkışının da bu durumla ilişkili olduğu bilinmektedir (Berryhill ve Jones, 2012; Katz ve ark. 2017; Talsma ve ark. 2017; Lu ve ark. 2019). Dahası bilişsel rezervden bağımsız olarak yaşlılarda sinaptik plastisite kapasitesinde azalmalar bildirilmiştir (Sawaki ve ark. 2003; Müller-Dahlhaus ve ark. 2008; Rogasch ve ark. 2009; Fathi ve ark. 2010). Bu azalmanın nedenlerinden birisinin bazal ganglia-talamokortikal döngülerin bozulması olduğu belirtilmiştir (Fathi ve ark. 2010). Çeşitli karıştırıcı etkenlere bağlı olarak çelişkili sonuçlar bildirilse de PH tanılı bireylerde de talamokortikal döngülerde bozulma nedeniyle sinaptik plastisite kapasitesinde azalmalar bildirilmiştir (Koch, 2013; Udupa ve Chen, 2013). Öte yandan çalışma belleğinin aksine PH tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir meta-analizde yürütücü işlev performanslarının eğitimden etkilenmediği gösterilmiştir (Kudlicka ve ark. 2011). Bu bağlamda mevcut çalışmada

eğitim süresinin çalışma belleği sonuçlarını yürütücü işlev performansından daha fazla etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Son olarak tDAU etkinliğinin uygulanan akım şiddeti ile değişebileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Makine öğrenmesi ve elektriksel modelleme kullanılan bir çalışmada yaşlı bireylerde çalışma belleğini değiştirebilecek akım şiddeti 4,3 mA olarak hesaplanmıştır (Albizu ve ark. 2020). Bu bağlamda farklı akım şiddetlerindeki uygulamanın PH-HKB tanılı bireylerdeki etkinliğini inceleyen çalışmalara da gereksinim bulunmaktadır.

Sonuç olarak PH-HKB tanılı bireylerde tDAU'nun nöropsikolojik test performansları üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada dikkat/çalışma belleği, dil işlevleri ve görsel-mekansal işlev performansını artırıcı etki bulunmamasının en olası nedenlerinin düşük eğitim süresinin yanı sıra yukarıda bahsedilen örneklem seçimi ve tDAU metodolojisine ilişkin farklılıklar olduğu düşünülmüştür. Yaşlılar ve bilişsel yetersizliği bulunanlarda tDAU'dan yararlanma düzeyinin daha fazla olduğuna ilişkin bulgular olsa da (Gutchess, 2014; Hsu ve ark. 2015) mevcut kortikal gri ve ak madde kaybı, çalışma belleği kapasitesindeki yetersizlik, bireyler arası anatomik ve genetik farklılıklar, bireyler ve günler arası elektrofizyolojik farklılıklar gibi çok sayıda farklı etken tDAU'nun yaşlılardaki etkilerinde farklılıklar gözlenmesine neden olabilmektedir (Horvath ve ark. 2014). Mevcut çalışmada elde edilen sonuçlar daha önceki benzer çalışmaların sonuçlarını kısmen desteklemiştir ve daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda bireyselleştirilmiş tDAU protokollerinin oluşturulması, daha uzun uygulama süreleri ve farklı uygulama sıklıklarının araştırılması, yüksek çözünürlüklü (HD) tDAU, tRGU, tAAU gibi diğer elektriksel uyarım yöntemlerinin ve ortaya çıkardığı nörofizyolojik değişikliklerin incelenmesi önerilmektedir.

5.2. Oddball ve SPT'deki Davranışsal Performans Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmada oddball testi ve SPT'de doğruluk performansı Sinyal Algılama Teorisi temelli d' değerleri ile, hız performansı ise reaksiyon zamanı ve RZD ile değerlendirilmiştir.

PH tanılı bireylerde oddball testinde hatalı basma ve kaçırma sayısı sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (Philipova ve ark. 1997; Tsuchiya ve ark. 2000;

Uslu ve ark. 2020). Ancak sağlıklı kontroller ve erken dönem PH tanılı bireyler arasında hata sayıları açısından fark bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır (Prasher ve Findley, 1991; Ebmeier ve ark. 1992; Karayanidis ve ark. 1995).

Mevcut çalışmada uygulamanın oddball testinde ayırt etme becerisini gösteren d' değerlerini arttırdığı saptanmıştır. Sol DLPFK üzerine anodal olarak uygulanan tDAU'nun davranışsal performansı değiştirmediyi bildiren bir çalışmada bu durum sağlıklı bireylerde gözlenen tavan etkisi ile açıklanmıştır. Ayrıca bu uygulamanın tek seans olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Knechtel ve ark. 2014). Mevcut çalışmada ilk kez kümülatif tDAU'nun oddball testindeki davranışsal performans üzerine etkisi gösterilmiştir. Bu sonuç sol DLPFK ile d' arasında ilişki saptanan bir lezyon çalışması ile uyumludur (Arbula ve ark. 2017). Bu çalışmada sol DLPFK'nın uyarı-yanıt öğrenmesi ve kurala bağlı yanıt seçimini gerçekleştirerek ayırt etme becerisine katkı sağladığı bildirilmiştir (Arbula ve ark 2017). Ek olarak çeşitli çalışmalarda yerel uyarı ayırt etme becerisinin sola lateralize olduğu bildirilmiştir (Yamaguchi ve ark. 2000; Lux ve ark. 2004). Benzer şekilde primatlarda da ayırt etme becerisi (dikkatin çeldiricilerden uzaklaştırılarak hedefe yönlendirilmesi) sol DLPFK aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Lennert ve Martinez-Trujillo, 2011). Ek olarak uyarılmışlıktaki artmanın da davranışsal performans artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Uyarılmışlık düzeylerini pupil yanıtı ile inceleyen bir çalışmada oddball testinde optimal (orta) düzeydeki uyarılmışlık en yüksek d' değerleriyle ilişkili bulunmuştur (Waschke ve ark. 2019).

PH tanılı bireylerde oddball testi reaksiyon zamanları ile ilgili bulgular oldukça çelişkilidir. Literatürde sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulan başka çalışmalar olduğu gibi (Prasher ve Findley, 1991; Ebmeier ve ark. 1992; Karayanidis ve ark. 1995; Uslu ve ark. 2020) fark bulmayan (Tsuchiya ve ark. 2000) çalışmalar da olduğu gözlenmektedir. Mevcut çalışmada uygulamanın oddball testinde reaksiyon zamanları üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. Öte yandan MS tanılı bireylerde sol DLPFK üzerine uygulanan 1,5 mA tDAU'nun oddball testinde reaksiyon zamanlarını kısalttığı gösterilmiştir (Fiene ve ark. 2018). Ancak bu çalışmada hastalık türünün yanı sıra seans sayısı, akım şiddeti, elektrot boyutu gibi uygulama etkinliğini değiştiren çok sayıda etken farklılık göstermektedir. Ancak bu çalışmada uygulama oddball testi ile eş zamanlı yapılmıştır ve tDAU'nun uygulama sırasında ve sonrasında etkilerinin önemli ölçüde değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir (Martin ve ark. 2014).

PH tanılı bireylerde SPT ve Bas Basma testlerinin davranışsal performansının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (Bokura ve ark. 2005; Uslu ve ark. 2020). Ancak sağlıklı kontroller ile benzer performans bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Pulvermüller ve ark. 1996). Mevcut çalışmada SPT'deki davranışsal performans; kaçırma ve hatalı basma sayılarından daha duyarlı parametreler olduğu bildirilen Sinyal Algılama Teorisi parametreleri ile değerlendirilmiştir (Lam ve Beale, 1991). Mevcut çalışmada aktif grupta SPT d' değerlerinde artma gözlenmiştir. DEHB tanılı çocuklarda da metilfenidat uygulanması ile SPT d' değerlerinde artma saptanmıştır (Losier ve ark. 1996). Yazarlar bu durumu merkezi uyarılmışlıkta artma ile ilişkilendirmiş ve uyarılmışlıktaki artmanın gelen uyaranlara karşı daha hazırlıklı olma, kodlama ve işleme kapasitesinde artma sağlamış olabileceğini belirtmiştir (Losier ve ark. 1996). Mevcut çalışmada da ASK aktivitesi ile ilişkili parametrelerde (Basma koşulundaki N2 genliği, Stroop interferans süresi) değişiklikler gözlenmesi, elde edilen kazanımların merkezi uyarılmışlıkta artma ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Zira ASK'nın görevler sırasında performans monitörizasyonu yaptığı ve adaptif olarak locus ceruleus sistemini tetikleyerek merkezi uyarılmışlığı arttırdığı gösterilmiştir (Aston-Jones ve Cohen, 2005). SPT d' değerlerinde artma saptanan bir neurofeedback çalışmasında da d' değerlerinin bilişsel görevle ilişkili uyaranlara daha iyi entegrasyonu sağlamak amacıyla duysal-motor yollar üzerinde daha yüksek düzeyde bir dikkat kontrolünü ifade ettiği bildirilmiştir (Egner ve Gruzelier, 2004).

TDAU'nun SPT ile birçok açıdan benzer testler olan Bas Basma testi ve DST performansını arttırdığı ya da değiştirmedığını bildiren yayınlar bulunsa da bu çalışmalar arasında anodal elektrotun bulunduğu hemisfer, seans sayısı, montaj, örneklem grubu ve test nitelikleri açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır (Campanella ve ark. 2017). Bir meta-analizde tDAU'nun yanıt inhibisyonu üzerine etkisi gösterilmişse de teste göre analizlerde Bas Basma Testi üzerine etkili olmadığı ve DST üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Schroeder ve ark. 2020). Bir meta-analizde ise tDAU'nun hem Bas Basma Testi hem de DST performansını arttırdığı gösterilmiştir (de Boer ve ark. 2021). Bu sonuçlar meta-analizlerde değerlendiren çalışmaların tek seanslık uygulamalar olduğu, yaklaşık üçte ikisinde anodal uygulamaların ağırlıklı olarak sağ hemisfere (DLPFK/inferior frontal girus) yapıldığı, önemli bir bölümünde körleme bulunmadığı ve yarıdan fazlasının 2 mA'dan düşük akım şiddetleri ile

gerçekleştirildiği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Öte yandan tDAU'nun SPT üzerine etkisini inceleyen çalışmalar azdır ve genellikle DEHB tanılı bireylerde gerçekleştirilmiştir. DEHB tanılı erişkin bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada sol ya da sağ DLPFK üzerine uygulanan tek seans tDAU'nun SPT performansı üzerine etkisi gösterilmemiştir. Ancak bu çalışmada katodal elektrotun serebelluma yerleştirilmiş olduğu ve tek seans olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Jacoby ve Lavidor, 2018). Ayrıca çapraz desenli olan bu çalışmada bir haftalık araya rağmen taşıma etkisinin sonuçları etkilemiş olabileceği belirtilmiştir (Jacoby ve Lavidor, 2018). DEHB tanılı erişkin bireylerde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada sol DLPFK üzerine uygulanan üç seans tDAU'nun SPT'de hatalı basma sayılarını altın standart tedavi olan metilfenidatla benzer etki büyüklüğüne sahip olacak şekilde azalttığı ve kaçırma sayılarını değiştirmedeği saptanmıştır (Allenby ve ark. 2018). Çapraz desenli bir çalışmada DEHB tanılı ergenlerde de sol DLPFK üzerine uygulanan beş seans anodal 1 mA tDAU'nun SPT benzeri bir testin performansını arttırdığı ve bu artışın uygulamalardan bir hafta sonra da korunduğunu bildirilmiştir (Soff ve ark. 2017). On seans tDAU'nun etkinliği ise tek bir çalışmada incelenmiş ancak bu çalışmada kombine bir tedavi protokolü uygulanmıştır (Güleken ve ark. 2020). Sağlıklı bireylerde sol DLPFK üzerine uygulanan anodal tDAU ile birlikte haftada iki kez uygulanan on seans neurofeedback'in SPT hatalı basma ve kaçırma sayılarını azalttığı saptanmıştır (Güleken ve ark. 2020).

PH tanılı bireylerde SPT benzeri bir test olan Bas Basma Testi reaksiyon zamanlarının sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu bildirilmiştir (Uslu ve ark. 2020). Ancak Bas Basma testi reaksiyon zamanlarının değişmediğini bildirenler de vardır (Bokura ve ark. 2005). Mevcut çalışmada uygulamanın SPT reaksiyon zamanları ve RZD üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Benzer şekilde çeşitli çalışmalarda sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun sağlıklı bireylerde ve DEHB tanılı bireylerde SPT reaksiyon zamanlarını etkilemediği gösterilmiştir (Allenby ve ark. 2018; Jacoby ve Lavidor, 2018; Splittgerber ve ark. 2020). Öte yandan tDAU'nun SPT üzerine kümülatif etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise fetal alkol spektrum bozukluğu olan çocuklarda bilişsel eğitimle birlikte sol DLPFK üzerine uygulanan beş seans tDAU'nun RZD'yi azalttığı bildirilmiştir (Boroda ve ark. 2020). Bu çalışmadaki katılımcı yaş ortalaması, hastalık türü, katodal elektrot konumu ve bilişsel eğitimle birlikte uygulanması gibi farklılıkların bu farklı sonucun ortaya çıkmasına katkı sağlamış

olabileceği düşünülmüştür. Üç seans bilişsel eğitimle birlikte sağ Inferior Frontal Girus ya da sağ DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun Bas Basma testindeki reaksiyon zamanlarını azalttığı gösterilmiştir (Dousset ve ark. 2020). Ancak eğitimin yapılmadığı bir kontrol grubuyla karşılaştırmayı içeren bu çalışmada uygulanan bilişsel eğitimin de sonuçlar üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür. Meme kanseri tedavisi görüp iyileşen ancak bilişsel yakınmaları olan bireylerde sol DLPFK üzerine uygulanan iki seans 1 mA anodal tDAU'nun SPT'de reaksiyon zamanı ve RZD'yi azalttığı gösterilmiştir (Gaynor ve ark. 2020). Ancak bu çalışmada hem dört ardışık günde yapıldığı için taşıma etkisi olduğu düşünülmüş hem de reaksiyon zamanı değişiklikleri hız-doğruluk takasının sonucunda elde edilmiştir yani hatalı basma sayılarında artma gözlenmiştir.

Bilişsel testlerdeki performans stratejilerini etkileyen önemli bir unsur hız-doğruluk takasıdır (Heitz, 2014; Standage ve ark. 2014). Zaman baskısı altında iken testlerin doğruluk performansı genellikle azalmaktadır. Öte yandan kimi durumlarda doğruluk performansındaki artma, reaksiyon zamanlarında azalma aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu durum bireylerin performans stratejisine göre değişmektedir (Förster ve ark. 2003). İkili bilişsel kontrol modeli, proaktif ve reaktif kontrol denilen iki mekanizma arasındaki dengenin bilişsel kontrolü oluşturduğunu öne sürmektedir (Braver, 2012). Yazarlar AX-SPT'de proaktif kontrolün öncül gösterilirken işleme girdiğini reaktif kontrolün ise hedef gösterilirken uygulandığını belirtmiştir. Bu bağlamda proaktif kontrol, uzun vadeli beklenti ve hedeflere yönelik strateji geliştirme açısından önem arz ederken reaktif kontrol daha minimalist ve geçici bir düzeltme mekanizmasıdır (Braver ve ark. 2012). Bir çalışmada Bas Basma testinde doğruluk performansı değişmezken reaksiyon zamanlarının kısalması reaktif kontrol artışı olarak yorumlanmıştır (Schroder ve ark. 2020). TDAU'nun doğruluk performansını etkilemediği bir çalışmada ise başlangıçta reaksiyon zamanları ile hatalı basma sayıları arasında ilişki gözlenmiş ve bu durum hız-doğruluk takası gözleendiği şeklinde yorumlanmıştır (Campanella ve ark. 2017). Bazı çalışmalarda ise tDAU Bas Basma Testi'nde hatalı basma sayılarını azaltırken reaksiyon zamanlarını arttırmıştır (Cunillera ve ark. 2014 ve 2016). Sol anodal uygulamanın yapıldığı mevcut çalışmada ise oddball testi ve SPT'deki reaksiyon zamanlarında ve elektrofizyolojik kayıtlar sırasında ortaya çıkan dalgaların latanslarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca başlangıçta ve uygulamalardan sonra reaksiyon zamanları ile hatalı basma sayıları ve Sinyal Algılama Teorisi temelli doğruluk performansı ölçütleri arasında ilişki

bulunmamıştır. Bu durum, Sinyal Algılama Teorisi temelli doğruluk performansı ölçütlerinde ve dalga genliklerinde gözlenen değişikliklerin hız-doğruluk takasına bağlı olmadığını yani katılımcıların doğruluğu önceleyen bir performans stratejisi değişikliğinde bulunmasından kaynaklanmadığını göstermektedir. TDAU'nun Eriksen Flanker testi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise reaksiyon zamanları azalırken doğruluk yüzdesinin değişmemesi benzer şekilde yani hız-doğruluk takasının sonuçları etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır (Dubreuil-Vall ve ark. 2019). TDAU'nun çalışma belleği üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada da doğru yanıt yüzdesinin arttığı ve reaksiyon zamanının değişmediği bildirilmiş, bu sonuç artışın hız-doğruluk takasına bağlı olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (Fregni ve ark. 2005).

5.3. Oddball Testi Sırasında Kaydedilen Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmada tDAU'nun bilişsel işlevler üzerine etkisi nöropsikolojik test bataryasının yanı sıra PH motor belirtilerinden daha az etkilendiği düşünülen OİP yanıtları ile de incelenmiştir (Seer ve ark. 2016). PH tanılı bireylerde DBU'nun motor belirtilerde sağladığı belirgin düzelmeye karşın OİP parametrelerini değiştirmemesi de OİP incelemelerinin motor belirtilerden etkilenmediğini desteklemektedir (Gerschlager ve ark. 2001; Kovacs ve ark. 2008; Naskar ve ark. 2010).

PH ve PHD'de oddball testinde P3 genliğinde azalma bildirenler olsa da fark bulamayan ya da artma bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Seer ve ark. 2016). Mevcut çalışmada on seans tDAU uygulamasının oddball testi sırasında kaydedilen P3 genlikleri üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. Bu sonuç farklı şekillerde yorumlanabilir. İstatistiksel anlamlılık elde edilmemiş olmakla birlikte aktif grupta tüm elektrotlarda P3 genliklerinin arttığı, sham grubunda ise değişmediği ya da minimal değişim gösterdiği gözlenmiştir. Anlamlılık elde edilememiş olması, örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması ile ilişkili olabilir. Mevcut çalışmada anlamlı zaman*grup etkileşimi saptanan C3 ve Cz elektrotlarında kaydedilen N1 genlikleri için hesaplanan istatistiksel güç değerleri sırasıyla 0,802 ve 0,835 iken P3 genlikleri için bu değerler frontal bölgede 0,053-0,102, santral bölgede 0,051-0,104 ve paryetal bölgede ise 0,169-0,283 aralığında değişmiştir. P3 elektrotunda aktif grupta kaydedilen ve sham grubunda gözlenmeyen değişimler zayıf istatistiksel güç (0,283) nedeniyle anlamlılığa

ulaşmamış olabilir ($p= 0,249$). Nitekim elde edilen etki büyüklüğü ile 0,8 istatistiksel güç elde etmek için gereken örneklem büyüklüğü G*Power programında 90 kişi olarak hesaplanmıştır. Oysa mevcut çalışmada anlamlılık saptanan C3 dalgasındaki N1 genliğindeki değişimin etki büyüklüğünü 0,8 istatistiksel güç ise elde etmek için gereken örneklem büyüklüğü ise 18 kişidir. Mevcut çalışmanın bulgularına benzer şekilde 16 kişi ile yürütülen bir çalışmada da sol DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun N1 genliği üzerine etkisi saptanırken P3 genliği üzerine etkisi saptanmamıştır (Knechtel ve ark. 2014). Şizofreni tanılı bireylerde de tek seans tDAU'nun oddball testinde P3 genliği ve uyumsuzluk negativitesi üzerine etkisi gösterilememiş ve bu durum örneklem küçüklüğü ile ilişkilendirilmiştir (Dunn ve ark. 2016). Şizofreni tanılı bireylerde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da sol DLPFK üzerine uygulanan anodal tDAU'nun oddball testindeki P3 genliği üzerine etkisi gösterilmemiştir (Rassovsky ve ark. 2018). Şizofreni tanılı bireylerde beş seanslık tDAU uygulamasının da P3 genliği üzerine etki etmediği gösterilmiştir (Kim ve ark. 2020). Bu çalışmada da P3 genliğindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmaması örneklem küçüklüğü ile ilişkilendirilmiştir (Kim ve ark. 2020). Onsekiz seans tDAU'nun OİP üzerine kümülatif etkilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada da uygulamanın 20 kişilik örneklemde değerlendirilen parametrelerde anlamlı bir zaman*grup etkileşimi ortaya çıkarmadığı bildirilmiş ve bu durumun örneklem küçüklüğü ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Nikolin ve ark. 2019). Bu çalışmada anlamlılığa en yakın bulguların elde edildiği değişken olan P2 genliğinde %80 istatistiksel güç elde edebilmek için 39 kişinin gerekli olduğu bildirilmiştir (Nikolin ve ark. 2019). OİP çalışmalarında örneklem büyüklüğü ve istatistiksel gücün azlığına sıklıkla rastlanmaktadır. Beş yıllık bir periyotta yayınlanan OİP çalışmalarını değerlendiren bir çalışma OİP çalışmalarının çok büyük bölümünün zayıf istatistiksel güce sahip olduğunu bildirmiştir (Clayson ve ark. 2019). GOBU çalışmalarını inceleyen bir çalışmada da ortalama istatistiksel gücün oldukça düşük (0,27) olduğu gözlenmiştir (Mitra ve ark. 2019).

TDAU'nun oddball testindeki P3 genlikleri üzerine etkisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bilinç bozukluğu olan 60 kişi ile gerçekleştirilen bir çalışmada sol DLPFK üzerine uygulanan tek seans anodal tDAU'nun işitsel oddball testinde P3 genliklerini arttırdığı gösterilmiştir (Hermann ve ark. 2020). MS tanılı bireylerde de sol DLPFK üzerine uygulanan 1,5 mA tDAU'nun oddball testinde reaksiyon zamanlarını kısalttığı ve P3 genliklerini arttırdığı gösterilmiştir (Fiene ve ark.

2018). Ancak bu çalışmada hastalık türünün yanı sıra seans sayısı, akım şiddeti, elektrot boyutu gibi uygulama etkinliğini değiştiren çok sayıda etken farklılık göstermektedir. Sonuç olarak mevcut çalışmada uygulamanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmayacak şekilde aktif gruptaki P3 genliklerini arttırdığı saptanmıştır.

Bağlam güncelleme teorisine göre P3 genliğini oluşturan temel bileşen hedef uyaran sıklığı ve görev zorluğuna bağlı olarak dikkat kaynaklarının standart uyarandan hedef uyarana yönlendirilmesidir (Polich, 2007). P3 genliklerinin hedef uyarının tanınması için yönlendirilen dikkat kaynaklarının miktarını ve/veya kaynakların etkin kullanımını yansıttığı düşünülmektedir (Polich ve Kok, 1995; Pontifex ve Hillman, 2007). Örneğin davranışsal performans azalırken P3 genliğinin arttığı bir çalışmada ise bu artışın dikkat kaynaklarındaki artıştan ziyade dikkat kaynaklarının etkisiz kullanımı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Pontifex ve Hillman, 2007). Bu bağlamda mevcut çalışmada oddball testinde P3 genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmaksızın davranışsal performans artışı gösterilmiş olması, benzer miktarda yönlendirilen dikkat kaynağı ile daha iyi performansın elde edildiğini de ifade ediyor olabilir.

P3 latansının uyaran değerlendirme ve sınıflandırma süreci ve dikkat kaynaklarının hedef uyarana yönlendirilme hızını yansıttığı düşünülmektedir ve hedef uyaran ile standart uyaran arasındaki ayrım zorlaştığı zaman artmaktadır (Kutas ve ark. 1977). PH tanılı bireylerde sıklıkla sağlıklı kontrollerden daha yüksek işitsel hedef P3 latansları bildirilmiş olsa da (Seer ve ark. 2016) fark bulmayan (Prasher ve Findley, 1991; Tsuchiya ve ark. 2000) çalışmalar da bulunmaktadır. PH tanılı bireylerde P3 latansı ile Luriya testi, SMMT, WKET ve Raven Progresif Matristler Testi skorları ya da bileşke bilişsel skorlar arasında ilişki gösterilmiştir (Aotsuka ve ark. 1996; Katsarou ve ark. 2004; Lukhanina ve ark. 2008). PH tanılı bireylerdeki çeşitli çalışmalarda ayrıca P3 latansı ile dikkat ve çalışma belleği arasındaki ilişki gösterilmiştir (Hansch ve ark. 1982; Matsui ve ark. 2007). Bu ilişki PH tanılı bireylerin yanı sıra sağlıklı bireyler, AH tanılı bireyler ve vasküler demansı olan bireylerde de gösterilmiştir (Polich ve ark. 1983; Neshige ve ark. 1988). PHD tanılı bireylerde de demansı olmayan PH tanılı bireylere göre P3 latansı uzamış olmakla birlikte ayırt edici bir özellik göstermemiş ve P3 latansının yalnızca bilişsel durumu mu yoksa parkinsonizme bağlı bradifreniyi mi yansıttığı konusunda görüş birliğine varılamamıştır (Goodin ve Aminoff, 1987; Katsarou ve ark. 2004). Aynı zamanda yaygın jeneratörleri bulunması ve çoğu zaman

özgöl bir bilişsel işlevle ilişkisinin gösterilememesi nedeniyle P3 latansının genel bilişsel durumu mu yoksa özgöl olarak bazı bilişsel işlevleri mi yansıttığı konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır (Katsarou ve ark. 2004). Örneğin bir çalışmada P3 latansı ile genel bilişsel durumu yansıtan Raven Progresif Matrisler Testi ve SMMT arasında ilişki gösterilemezken dikkat, çalışma belleği, görsel tarama ve işlem hızını yansıtan SSYT ile P3 latansı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (Hansch ve ark. 1982). Hedef uyarın sıklığı azaltıldığında P3 genliği artmasına karşın hedef ve standart uyarınlar arasındaki ayırım zorlaştığında (çalışma belleği yükü arttığında) P3 latansları artarken genliklerinin azalması P3 bileşeninin karşılığı olduğu öne sürülen bağlam güncellemenin doğrudan dikkat/çalışma belleğinin karşılığı olmayabileceği, ancak çeşitli bilişsel işlevlerin katkısıyla beynin çevredeki değişikliklere uyum sağlamak için oluşturduğu adaptif bir yanıt olduğu bildirilmiştir (Linden, 2005). Son olarak P3 latansının ON/OFF dönemi, motor belirtiler ya da dopaminerjik tedavi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Starkstein ve ark. 1989; Stanzione ve ark. 1991; Prasher ve Findley, 1991; Rilizka ve ark. 1994). İki yıllık boylamsal bir çalışmada P3 latanslarının zamanla arttığı ve bu artışın motor belirtilerde kötüleşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hayashi ve ark. 1996). Mevcut çalışmada oddball testi sırasında kaydedilen P3 latanslarında değişiklik saptanmamıştır. Her ne kadar PH tanılı bireylerde P3 latansının neyi temsil ettiği konusundaki görüş ayrılıkları yaygın olsa da P3 latansında değişim gözlenmemesinin mevcut çalışmada dikkat/çalışma belleği alanında değişim saptanmaması ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Hansch ve ark. 1982; Polich ve ark. 1983; Neshige ve ark. 1988; Matsui ve ark. 2007). Sol DLPFK üzerine tDAU uygulaması yapılan diğer çalışmalarda da P3 latansları üzerine etki gösterilememiştir (Knechtel ve ark. 2014; Dunn ve ark. 2016; Rassovsky ve ark. 2018; Nikolin ve ark. 2019).

N1 dalgası, genellikle santral bölgede ve işitsel modalitede pik yapar (Key ve ark. 2005). Duysal değişiklikleri saptamaya yönelik bir dikkat göstergesi olan N1 dalgasının beyni duysal bir değişimin başladığı konusunda uyardığı, daha sonra da ilişkili duysal korteks bölgelerinin bu değişimi saptamaya yönelik olarak devreye girdiği öne sürülmüştür (Näätänen ve Picton, 1987). N1 genliğinin ilk bileşeninin erken işitsel işleme ile, ikinci bileşeninin ise seçici dikkatle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hem kafa içi hem de scalp üzerinden alınan kayıtlar ASK'nın N1 oluşumuna önemli bir katkı yaptığını göstermiştir (Giard ve ark. 1994; Anderer ve ark. 1998; Picton ve ark.

1999). Şizofreni tanılı bireylerde de işitsel N1 genliklerinin ve ASK'dan gelen N1 jeneratörlerinin daha düşük olduğu ve bu durumun şizofreni tanılı bireylerde seçici dikkat paradigmalarında düşük ASK aktivitesi bildiren fonksiyonel MRG çalışmalarıyla uyumlu olduğu bildirilmiştir (Mulert ve ark. 2001). Aynı ekibin sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirdiği bir fonksiyonel MRG/EEG çalışmasında ise ASK aktivitesi ve N1 genliği arasında ilişki olduğu ve zihinsel efor arttıkça arttıkları gösterilmiştir (Mulert ve ark. 2008). Demansın olmadığı PH tanılı bireylerde de işitsel N1 genliklerinin düşük olduğu saptanmış, bu durum işitsel dikkat ve algı eşiğinde azalma olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Wright ve ark. 1996; Philipova ve ark. 1997). Ülkemizde erken başlangıçlı PH tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada da N1 genlikleri sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (Uslu ve ark. 2020). Görsel oddball testi sırasında da PH tanılı bireylerde N1 genlikleri düşük bulunmuştur (Wang ve ark. 2001). Mevcut çalışmada aktif grupta işitsel oddball testi sırasında kaydedilen hedef N1 genliklerinde artma saptanmıştır. Benzer şekilde sol DLPFK üzerine anodal olarak uygulanan tek seans tDAU'nun sağlıklı gönüllülerde N1 genliğini arttırdığı bildirilmiştir (Knechtel ve ark. 2014). N1 genliği ile ASK aktivitesi arasında gösterilen ilişki, mevcut çalışmada ASK aktivitesi ile ilişkili olan Stroop testinde ve SPT'de gözlenen bulgularla birlikte düşünüldüğünde uygulamanın bu etkisinin ASK aktivitesinde artma ile sağlanmış olabileceği düşünülebilir (Mulert ve ark. 2001).

Mevcut çalışmada ayrıca hedef N1 genliklerindeki artma ile oddball testindeki d' değerlerindeki değişim arasında orta derecede ilişki saptanmıştır. Bu değer duyarlılık endeksi ya da ayırt etme endeksi olarak kullanılmaktadır (Ishigaki ve Tanno, 1999). oddball testinde optimal (orta) düzeydeki uyarılmışlığın en iyi d' değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Waschke ve ark. 2019). Gözden geçirmelerde N1 genliğinin de kişinin genel durumunu yansıttığı, uyarılmışlıkla doğrudan ilişkili olduğu, uyaran ayırt etme ve uyaran özelliklerinin seçimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Näätänen, 1975; Näätänen ve Picton, 1987). N1 genliğindeki artma, algı eşiğinde azalma ile ve davranışsal performansta artma ile ilişkilendirilmiştir (Näätänen ve ark. 1982; Näätänen ve Picton, 1987). Sinyal Algılama Teorisini kullanan bir çalışma, N1 genliğinin toplanan sinyal bilgisinin miktarı ile, P3 genliğinin ise toplanan bilgi sonucunda verilen karardan emin olma derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Squires ve ark. 1973). Dikkat ve uyarılmışlık ilişkisini inceleyen bir gözden geçirmede P1 genliğinde artmanın gürültü oranını azaltarak, N1 genliğinde artmanın ise sinyal tanıma oranını arttırarak

sinyal-gürültü oranını arttırdığı bildirilmiştir (Coull, 1998). Bazı çalışmalar işitsel N1 genliğinin doğru basmalar sırasında kaçırımlar sırasında kaydedilenlerden daha yüksek olduğunu göstererek seçici dikkatle ilişkisini de ortaya koymuştur (Hillyard ve ark. 1973; Hunter ve ark. 2001). Görsel N1 genliğinin incelendiği çalışmalarda da bu genliğin uyarı ayırt etmeye yönelik bir desen tanıma özelliğini gösteriyor olabileceği (renk, parlaklık, biçim vb.), daha fazla dikkat gerektiren seçim testlerinde basit reaksiyon zamanı testlerindeki kadar fazla olduğu bildirilmiştir (Ritter ve ark. 1983; Vogel ve Luck, 2000). Renk ve biçim tanıma testleri arasında farklılık gözlenmemesi N1 genliğinin temsil ettiği özelliğin özgül olmayan bir ayırt etme özelliği olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Vogel ve Luck, 2000). Ayrıca dikkat ve desen tanıma gereksinimindeki değişiminden bağımsız olarak N1 genliğinin merkezi uyarılmışlık düzeyi ile ilişkisini incelemek için hızlı ve yavaş koşulda yapılan basit reaksiyon zamanı testleri karşılaştırılmış ve arka alt bölgelerde görsel N1 genliğinin uyarılmışlığın daha yüksek olduğu varsayılan hızlı koşulda daha düşük olduğu gösterilmiştir (Vogel ve Luck, 2000). Uyarılmışlıkla ilişkili olan P1 genliğinde değişim saptanmaması da bu sonucu desteklemiştir (Vogel ve Luck, 2000). Bu sonuç da N1 genliğinin genel uyarılmışlık düzeyinden ziyade ayırt etme ve desen tanımayı temsil ediyor olabileceğini de düşündürmüştür (Vogel ve Luck, 2000). Öte yandan sayma ve basma görevleri de karşılaştırılmış ve N1 bileşenine atfedilen ayırt etme becerisinin motor yanıtla bağımsız olduğu çıkarımına varılmıştır (Vogel ve Luck, 2000). Sonuç olarak mevcut çalışmada N1 genliğindeki değişimin d' değerlerindeki değişimle paralel olması uygulamanın uyarı özelliklerini (frekans) ayırt etme becerisi ve/veya dikkat ya da merkezi uyarılmışlık üzerine etki ederek davranışsal performansı arttırmış olabileceğini düşündürmektedir.

Özetle, on seans tDAU uygulamasının PH-HKB tanımlı bireylerde oddball testinde davranışsal performans artışı sağlamanın hedef uyarıya yönelik dikkat, ayırt etme becerisi ve/veya merkezi uyarılmışlık düzeylerinde artma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

N1 latansının duysal girdi ve kayıt hızını yansıttığı bildirilmiştir (Duncan ve ark. 2005). PH tanımlı bireylerde N1 latansının yaş ve bilişsel durumla ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte bir çalışmada görsel N1'in küp kopyalama, saat çizme gibi görsel-mekansal/yürütücü işlev testleri ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir

(Lin ve ark. 2019). Bu sonuç görsel N1'in görsel uzamsal dikkatle olan ilişkisini göstermektedir. PH tanılı bireyler ile sağlıklı kontroller arasında işitsel N1 latansı açısından fark saptanmamıştır (Prasher ve Findley, 1991; Uslu ve ark. 2020). Mevcut çalışmada uygulamanın N1 latansları üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Uygulamanın uyaran ayırt etme, erken özellik analizi ve dikkat kapılaması hızı üzerine etkisi olmadığı düşünülmüştür (Iragui ve ark. 1993).

5.4. SPT Sırasında Kaydedilen Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

SPT; N-geri testi gibi çalışma belleği paradigmaları ile Bas-Basma testi gibi inhibisyon paradigmalarının çeşitli özelliklerini birleştirerek bilişsel kontrolün birçok boyutunu değerlendirmeye olanak sağlayan bir testtir (Gratton ve ark. 2018). Bas Basma testine göre daha fazla sürekli dikkat (vijilans) ve çalışma belleği kullanımını gerektirmektedir (Kırmızı-Alsan ve ark. 2006). SPT elektrofizyolojik değerlendirmelerinde Basma koşulundaki performans frontosantral N2 ve P3 genlikleri ile ilişkilendirilmiştir (Karamacoska ve ark. 2019). Basma koşulunda paryetal bölgedeki N2 genlikleri ise yürütücü işlevlerden ziyade ekstrasatriat görsel korteksten kaynaklanan bir algısal/duysal süreci yansıtmaktadır (Schmajuk ve ark. 2006). Hem sağlıklı bireylerde hem de DEHB ve şizofreni tanılı bireylerde SPT sırasında Basma koşulundaki elektriksel aktivitenin ağırlıklı olarak ASK'dan kaynaklandığı gösterilmiştir (Strik ve ark. 1998; Fallgatter ve ark. 2002; 2003 ve 2005). PH tanılı bireylerde görsel OİP oluşturan kaynakların (jeneratör) lokalizasyonu da incelenmiş ve sağlıklı gönüllülere göre DLPFK'da P3 jeneratörlerinin daha az olduğu (Bocquillon ve ark. 2012), hem DLPFK hem ASK'da N2 jeneratörlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Bocquillon ve ark. 2015). Öte yandan PH-HKB tanılı bireylerde SPT'nin elektrofizyolojik bulgularını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Basma koşulundaki N2 genliklerinin temsil ettiği durumlarla ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır:

İnhibisyon teorisine göre N2 genlikleri inhibisyonu temsil etmektedir ve hatalı basma sayısı ile bu genliklerin büyüklüğü arasında ters yönde bir ilişki gösterilmiştir (Falkenstein ve ark. 1999). Ek olarak Basma koşulundaki N2 latanslarının da yanlış basma sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Falkenstein ve ark. 1999). DST'de de başarılı inhibisyonun olduğu denemelerdeki N2 genliği, hatalı basmanın olduğu N2

genliklerinden daha yüksek saptanmıştır (Schmajuk ve ark. 2006). Basma koşulunda Bas koşuluna göre daha yüksek N2 genlikleri oluşmakta ve öncül eklenmesi Basma koşulundaki N2 genliklerini etkilemektedir (Kopp ve ark. 1996). Ancak öncül eklemenin N2 genliklerini değiştirmedğini gösteren bir çalışma, inhibisyon teorisinin tek başına açıklayıcı olmadığını ortaya koymuştur (Bruin ve ark. 2001).

Yanıt çelişkisi teorisinde öne sürülen, bu genliklerin performans monitörizasyonu, çelişki işleme ve hata denetimi ile ilişkili olduğu, Basma koşulunda daha yüksek olmasının nedeninin ise bu koşulda daha yüksek bir yanıt çelişkisi olması olduğudur. Bu görüşü öne süren yazarlar, bilişsel kontrolün temel işlevinin bilgi işleme sürecinde ortaya çıkan çelişkinin üstesinden gelinmesi olduğunu belirttikten sonra Basma koşulundaki N2 genliklerinin Basma uyararı sıklığının azaltılmasıyla daha da arttığını (daha yüksek yanıt çelişkisi) ve temel olarak ASK'dan kaynaklandığını göstermiştir (Nieuwenhuis ve ark. 2003; Donkers ve Van Boxtel, 2004; Yeung ve ark. 2004). Diğer bilişsel kontrol paradigmlarında (Stroop, Eriksen Flanker Testi vb.) da N2 genliklerinin ASK aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (Folstein ve Van Petten, 2008). ASK'nın performans monitörizasyonu ve bilişsel kontrol ile ilişkili temel bölge olması bu teoriyi desteklemektedir (Botvinick ve ark. 2001). Görüntüleme çalışmalarında ASK aktivitesi ile hatalı basma sayıları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Donkers ve Van Boxtel, 2004). Kaynak modelleme ve doğrudan korteksten alınan kayıtlar da Basma koşulundaki N2 genliklerinin ASK aktivitesi ile ilişkisini göstermiştir (Gratton ve ark. 2018). Ayrıca hatalı basma denemelerinde de ASK'nın aynı bölgesinden kaynaklanan negatif potansiyellerin ortaya çıktığı kaynak modelleme ile gösterilmiştir (Van Veen ve Carter, 2002; Yeung ve ark. 2004). Dahası Bas Basma testinde Basma koşulundaki N2 genliklerine benzer büyüklükte N2 genlikleri inhibisyonun gerekmediği, sözel ya da motor yanıtın verildiği Bas BAS testindeki BAS koşulunda da elde edilmiştir (Donkers ve Van Boxtel, 2004). Ayrıca tıpkı Bas Basma testinde olduğu gibi BAS koşulundaki genlikler Bas koşulundan daha yüksek bulunmuş ve hedef sıklığı azaltıldıkça arttığı gözlenmiştir (Donkers ve Van Boxtel, 2004). Bu durum bu negatif potansiyellerin yalnızca inhibisyon işlevini değil süregiden bir performans monitörizasyon ve çelişki işleme işlevini yansıttığını düşündürmektedir.

Yanıt seçimi teorisinde ise ASK'nın temel işlevinin özgül uyararı kategorilerine göre özgül yanıtların seçimi olduğu bildirilmiştir (Gajewski ve ark. 2008). Çelişkiye karşılık gelen uyumsuz koşul içeren testlerdeki yanıt seçimi yanıt çelişkisi teorisi ile

benzer bir durum sergilemektedir. Ancak yazarlar öncül sıklığını değiştirerek uyumlu koşulda da Basma koşulundaki N2 genliklerinin yanıt seçimini ifade ediyor olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çelişki içeren testlerde yanıt çelişkisi (performans monitörizasyonu) ile ilgili elektriksel potansiyel yanıt seçimi ile ilgili bileşenle birlikte gözlenmektedir.

PH tanılı bireylerde N2 genliklerinin genellikle sağlıklı kontrollere göre azaldığı saptanmış olmakla birlikte (Pekkonen ve ark. 1995; Aotsuka ve ark. 1996; Lagopoulos ve ark. 1997; Lagopoulos ve ark. 1998; Bokura ve ark. 2005), bazı çalışmalarda arttığı da bildirilmiştir (Beste ve ark. 2009 ve 2010). Ayrıca bu artışın yanıt çelişkisi ve bilişsel kontrolden ziyade dopaminerjik yollardaki değişiklikler ve yanıt seçimi ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (Willemssen ve ark. 2011). Bu çalışmalarda olguların SMMT skorlarının çok yüksek ve BPHDÖ skorlarının görece düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bilişsel kontrolü değerlendiren Simon ve Eriksen Flanker testlerinde de PH tanılı bireylerde azalmış N2 genlikleri saptanmıştır (Praamstra ve Plat, 2001; Rustamov ve ark. 2013). PH tanılı bireylerde ayrıca Basma koşulundaki N2 genlikleri ile merkezi uyarılmışlık arasında ilişki de deri iletkenlik yanıtları ile gösterilmiştir (Lagopoulos ve ark. 1997).

Mevcut çalışmada uygulamanın Basma koşulundaki N2 genliklerini arttırdığı saptanmıştır. Çalışmada SPT davranışsal performansındaki değişimin ayrıca Stroop testi süresindeki değişimle ilişkisinin gösterilmiş olması N2 genlikleri ile ilgili yanıt çelişkisi teorisi ile uyumludur. Ayrıca bu genliklerin hız-doğruluk takasından da önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (Jodo ve Kayama, 1992; Falkenstein ve ark. 1999). Ancak mevcut çalışmada Basma koşulundaki N2 latanslarında uzama değil aksine istatistiksel anlamlılığa yakın ölçüde kısalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar uygulamanın bilişsel kontrolü güçlendirdiğinin hem nöropsikolojik test bataryası ile hem de elektrofizyolojik bulgularla gösterilmesini sağlamıştır. Böylelikle PH-HKB tanılı bireylerde bilişsel kontrolün sinirsel karşılıkları ve tDAU uygulamasının etki mekanizması ile ilgili bilgi elde edilmiştir.

Metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerde akut egzersizin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada da mevcut çalışmadakine benzer şekilde Bas Basma testinde hem davranışsal performans artışı hem de Basma koşulundaki N2 genliklerinde artma saptanırken Basma koşulundaki N2 latansları, P3 genlik ve latanslarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Wang ve ark. 2015). Bu durum elde edilen etkinin

uyarılmışlık artışı ile olabileceğini düşündürmektedir. Sol DLPFK üzerine uygulanan 7 seans repetitif TMU'nun Stroop testi sırasında kaydedilen N2 genliklerinde artma sağladığı bildirilmiştir (Li ve ark. 2017). TDAU çalışmalarında ise genellikle Basma koşulundaki N2 genlikleri üzerine herhangi bir etki gösterilmemiştir. Ancak bu çalışmalarda anodal uygulama bilişsel kontrolden bağımsız olarak yanıt inhibisyonu ile ilişkisi daha çok gösterilmiş olan sağ hemisfere yapılmıştır ve katodal elektrot supraorbital yerleşimlidir (Lapenta ve ark. 2014; Cunillera ve ark. 2016; Campanella ve ark. 2017; Verveer ve ark. 2020). Bu çalışmalar ile mevcut çalışma arasında hastalık türü, seans sayısı gibi uygulama etkinliğini değiştiren diğer etkenler açısından da fark bulunmaktadır. Ayrıca mevcut çalışmada kayıtların alındığı SPT ile Bas Basma Testi arasında öncül varlığı, daha fazla sürekli dikkat ve çalışma belleği kullanımına gereksinim gibi farklılıklar gösterildiği de göz önünde bulundurulmalıdır (Gratton ve ark. 2018).

Basma koşulundaki N2 latanslarının basmama denemelerinde hatalı basma denemelerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (Roche ve ark. 2005). PH tanılı bireylerde Basma koşulundaki N2 latansları yanıt seçimiyle ilişkilendirilmiş ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Beste ve ark. 2009). Ancak N2 fark latanslarında herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir (Bokura ve ark. 2005; Beste ve ark. 2009). Mevcut çalışmada uygulamanın Basma koşulundaki frontal N2 latanslarında anlamlılığa yakın bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Latanslardaki yoğun bireylerarası değişkenlik istatistiksel gücü zayıflatarak anlamlılık oluşmasını engellemiş olabilir (Fiene ve ark. 2018). Bu değişimin genlik artışının hız-doğruluk takasına bağlı olmadığını göstermenin yanı sıra daha iyi davranışsal performans elde edilmesine katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür. Bas Basma Testi ile inhibisyon eğitiminin uygulandığı sağlıklı bireylerde reaksiyon zamanı ve N2 fark latanslarının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada hatalı basma sayılarında değişiklik saptanmamış ve bu durum inhibisyon eğitiminin hız-doğruluk takasından etkilenmeden inhibisyon sürecini hızlandırdığı şeklinde yorumlanmıştır (Schroder ve ark. 2020). 3 seans bilişsel eğitimle birlikte sağ Inferior Frontal Girus ya da sağ DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun N2 fark latanslarını azalttığı ve bu değişimin hatalı basma sayılarındaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dousset ve ark. 2020). Bu çalışmada tDAU'dan ziyade inhibisyon eğitiminin de N2 latansları üzerine yukarıda değinilen etkisi nedeniyle bu farkın oluşumunda önemli bir katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Basma koşulundaki P3 bileşeninin temsil ettiği bilişsel süreç netleştirilememiştir (Huster ve ark. 2013). İnhibisyonun geç (motor) evresini ya da inhibisyon sürecinin etkinliğinin gözden geçirilmesini temsil ettiği öne sürülmüştür (Schmajuk ve ark. 2006; Liotti ve ark. 2005; Roche ve ark. 2005). Bu bağlamda P3 bileşeninin testin devamı için gerçekleştirilen stratejik adaptasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gratton ve ark. 2018). Test zorluğu arttıkça Basma koşulundaki P3 genlikleri azalmaktadır (Gajewski ve Falkenstein, 2013). Ek olarak basma görevlerinde sayma görevlerinden daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durum motor inhibisyonla ilişkilendirilmesine zemin hazırlamıştır (Smith ve ark. 2008). Bu genliğin ana jeneratörünün karar verme ve dürtü kontrolü ile de ilişkili olan OFK olduğu bildirilmiştir (Bokura ve ark. 2005). Ancak daha sonraki çalışmalar presantral, pre-Suplementer Motor Alan, arka midsingulat korteks, temporoparietal bölgeler, insula ve bazal gangliyonlar gibi geniş bir ağdan kaynaklandığını göstermiştir (Huster ve ark. 2013). Ayrıca bir çalışmada göreve öncül eklemenin Basma koşulundaki P3 genlikleri üzerine etkisi gösterilmezken başka bir çalışmada gösterilmiş olması inhibisyonla olan ilişkisine yönelik tutarsızlıklar olduğunu göstermektedir (Kopp ve ark. 1996; Bruin ve ark. 2001). Bir meta-analizde inhibisyonla ilişkili parametrelerle olan ilişkisinin özgül olmadığı saptanmış ve performans monitörizasyonu bağlamında gerçekleşen davranışsal adaptasyonları yansıtabileceği öne sürülmüştür (Huster ve ark. 2020).

PH tanılı bireylerde Basma koşulundaki P3 genliklerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu ve yürütücü işlevlerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Bokura ve ark. 2005). Başka bir çalışmada özellikle daha zor olan uyumsuz görevde Basma koşulundaki P3 genliklerinin azaldığı bildirilmiştir (Beste ve ark. 2009). Bir çalışmada ise OFF döneminde sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (Beste ve ark. 2010). Ülkemizde erken başlangıçlı PH tanılı bireylerde SPT Basma koşullarındaki P3 genlikleri sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (Uslu ve ark. 2020).

Mevcut çalışmada uygulamanın Basma koşulundaki P3 genlikleri üzerine etkisi gösterilmemiştir. Her ne kadar bir çalışmada Basma koşulundaki P3 genliklerinin PH tanılı bireylerde yanıt inhibisyonu ile ilgili önemine değinilmişse de (Bokura ve ark. 2005) yanıt inhibisyonunun çok sayıda bölgeyi ilgilendiren karmaşık bir işlev olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Zira bir işlevsel MRG çalışmasında Bas Basma testi sırasında davranışsal performansın hem OFK gibi ventral frontal bölgelerle hem de DLFPK gibi dorsal frontal bölgelerle ilişkili olduğu saptanmıştır (Casey ve ark. 1997).

PH tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada davranışsal performans ile Basma koşulundaki P3 genlikleri arasında ilişki gösterilmiştir (Bokura ve ark. 2005). Ancak bu çalışmada hedef uyaran sıklığı mevcut çalışmadakinden yüksektir (%30). DEHB tanılı çocuklarda da Basma koşulundaki sağ P3 genliği ile davranışsal performans arasında ilişki bulunmuştur (Paul-Jordanov ve ark. 2010). Öte yandan mevcut çalışmada başlangıçtaki davranışsal performans (d') ile Basma koşulundaki N2 genlikleri arasında ilişki gösterilirken Basma koşulundaki P3 genlikleri arasında gösterilmemiştir. Bu durumun örneklem grubunun (PH-HKB) farklı olması ve test özellikleri arasındaki farklılıklar (SPT-Bas Basma Testi) ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sağ Inferior Frontal Girus üzerine anodal tek seans tDAU uygulaması yapılan iki çalışmada Bas Basma testinde reaksiyon zamanlarında uzama ve Basma koşulundaki P3 genliklerinde azalma bulunurken başka bir çalışmada uygulamanın davranışsal performansı değiştirmeden Bas Basma testinde Basma koşulundaki P3 genliklerini azalttığı gösterilmiştir (Cunillera ve ark. 2014 ve 2016; Campanella ve ark. 2017). Bu durum, uygulamanın aynı doğruluk performansına ulaşmak için gereken sinirsel aktivite miktarını azalttığı ve böylelikle inhibisyon işlevini güçlendirdiği şeklinde yorumlanmıştır (Campanella ve ark. 2017). Bu çalışmaların anot bölgesi, seans sayısı, örneklem grubu ve kısmen de test nitelikleri açısından mevcut çalışmadan farklılık gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerde de davranışsal performansta fark olmaksızın Basma koşulundaki P3 genlikleri daha yüksek olanların 3 ay sonra nüks oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiş ve aynı performansa daha yüksek P3 genliği ile ulaşılması inhibisyon yetersizliği şeklinde yorumlanmıştır (Petit ve ark. 2014). Benzer şekilde aşırı alkol tüketimi olan bireylerde Basma koşulundaki P3 genliklerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (López-Caneda ve ark. 2012). Yine Internet bağımlılığı olan bireylerde de Basma koşulunda daha düşük N2 genlikleri olmasına rağmen daha yüksek P3 genlik ve latansları olması benzer şekilde yorumlanmıştır (Dong ve ark. 2010). 3 seans bilişsel eğitimle birlikte sağ Inferior Frontal Girus ya da sağ DLPFK üzerine uygulanan tDAU'nun Basma koşulundaki P3 genlikleri üzerine uyarım bölgesine göre değişen etkileri gösterilmiştir (Dousset ve ark. 2020). Sağ Inferior Frontal Girus üzerine uygulama yapılan grupta P3 genlikleri azalırken Sağ DLPFK üzerine uygulama yapılan grupta artma saptanmıştır (Dousset ve ark. 2020). Sağ DLPFK üzerine uygulama yapılan grupta ayrıca reaksiyon zamanlarının azalması ve hatalı basma yüzdesinin

azalması artan kaynak kullanımının etkisi olarak yorumlanırken sağ Inferior Frontal Girusa uygulama yapılan grupta ise aynı davranışsal performansın daha az kaynak kullanımı ile sağlandığı şeklinde yorumlanmıştır (Dousset ve ark. 2020). Ek olarak bilişsel eğitimin de sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sonuçlar ışığında mevcut çalışmada daha iyi bir davranışsal performansın Basma koşulunda benzer P3 genlikleri ile elde edilmiş olması nedeniyle, uygulamanın motor inhibisyon işlevini de güçlendirmiş olabileceği düşünülebilir.

Basma koşulundaki P3 latanslarının tıpkı N2 latansları gibi başarılı basmama denemelerinde hatalı basma denemelerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (Roche ve ark. 2005). Ancak bu latansların reaksiyon zamanından yaklaşık 100 milisaniye daha sonra olması Basma koşulundaki P3 bileşeninin inhibisyonundan ziyade inhibisyonun ya da basitçe uyaran sıklığının değerlendirilmesi ile ilgili olduğu görüşünü de gündeme getirmiştir (Roche ve ark. 2005). PH tanılı bireylerde Basma koşulundaki P3 latanslarının yürütücü işlevlerle ters yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Bokura ve ark. 2005). Başka bir çalışmada bu latansların özellikle daha zor olan uyumsuz görevde sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Beste ve ark. 2009). Ülkemizde erken dönemdeki PH tanılı bireylerde de Basma koşulundaki P3 latansları daha yüksek bulunmuştur (Uslu ve ark. 2020). Mevcut çalışmada uygulamanın Basma koşulundaki P3 latansları üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. 3 seans bilişsel eğitimle birlikte sağ DLDPK üzerine uygulanan tDAU'nun Basma koşulundaki P3 latanslarını azalttığı gösterilmiştir (Dousset ve ark. 2020). Ancak eğitimin yapılmadığı bir kontrol grubuyla karşılaştırmayı içeren bu çalışmada uygulanan bilişsel eğitimin de sonuçlar üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür.

Mevcut çalışmada bazı elektrofizyolojik parametrelerdeki değişikliklerin anodal uygulamanın yapıldığı sol taraf elektrotlarında da gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu durumun iki olası açıklaması olabilir. TDAU uygulamaları genellikle anodal uygulamanın yapıldığı tarafta daha fazla elektrofizyolojik değişiklik açığa çıkarmaktadır (Polania ve ark. 2011; El-Hagrassy ve ark. 2020). TDAU uygulamasından sonra başka bir bilişsel kontrol testi olan Eriksen Flanker testi sırasında kaydedilen N2 ve P3 değişikliklerinin de çoğunlukla anodal uygulamanın yapıldığı tarafta gerçekleştiği bildirilmiştir (Dubreuil-Vall ve ark. 2019).

Bu durumun bir diğer olası açıklaması ise DLDPK ile ilişkili uyaran ayırt etme (Yamaguchi ve ark. 2000; Lux ve ark. 2004; Hermann ve ark. 2019) ve bilişsel kontrol

işlevlerinin genellikle sola lateralize olmasıdır (Kiefer ve ark. 1998; Weisbrod ve ark. 2000; Karuza ve ark. 2016; Dubreuil-Vall ve ark. 2019). Oddball testindeki hedef N1 genliklerinin de sol tarafta daha fazla ölçüldüğünü bildirenler bulunmaktadır (Alexander ve ark. 1996). Her ne kadar Bas Basma Testinin sağa lateralize olduğunu bildirenler olsa da (Kiehl ve ark. 2000) genellikle Bas Basma Testi ve SPT sırasında Basma koşulundaki N2 genliklerinin sola lateralize olduğu ve yanıt çelişkisi teorisi ile daha uyumlu olduğu, öte yandan DST gibi sağa lateralize olan inhibisyon testlerindeki N2 genliklerinin ise inhibisyon teorisi ile daha uyumlu olduğu söylenebilir (Schmajuk ve ark. 2006). Sonuç olarak uygulamanın bilişsel kontrol ile daha çok ilişkili olan baskın hemisfer bölgesinde daha fazla değişiklik ortaya çıkardığı söylenebilir.

5.5. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmanın güçlü yanları; olgular bir üçüncü basamak tedavi merkezinin hareket bozuklukları ve demans için özelleşmiş bir biriminden alındığı ve ikinci düzey tanı ölçütleri ile olgu seçimi yapıldığı için tanısal doğruluğunun yüksek olması, çalışma öncesinde tedaviye yönelik başka bir girişim ya da çalışma boyunca tedavi değişikliği uygulanmaması, seçkisiz çift-kör sham-kontrollü tasarımı nedeniyle kanıt düzeyinin yüksek olması ve çalışmada bilişsel işlevlerin Parkinson Hastalığının motor belirtileri ve bu belirtilere yönelik olarak uygulanan ilaç tedavilerinden belirgin ölçüde etkilenmediği bilinen elektrofizyolojik ölçümler ile de değerlendirilmesidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; örneklemin bazı elektrofizyolojik değişkenlerdeki değişimleri inceleyebilmek için görece küçük olması, kullanılan bilateral montajın simetriği olan sağ DLPMK üzerine anodal uyarım yapılan bir grubun olmaması, eşzamanlı olarak nörogörüntüleme ile beyinde aktive olan bölgelerdeki değişikliklere ya da otonom sistemdeki uyarılmışlıkla ilgili psikofizyolojik değişikliklere bakılmamasıdır.

5.6. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, ikinci düzey tanı ölçütlerine göre PH-HKB tanısı konulan bireylerde DLPMK bölgesine sol anodal/sağ katodal olarak uygulanan on seans tDAU uygulamasının uzun süreli bellek ve bilişsel kontrol performansında artış sağladığı ve bu artışın bir ay sonrasında uygulamalardan sonraki testlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, PH-HKB tanılı bireylerde tDAU'nun kortikal etki mekanizması ilk kez incelenmiş ve uygulamanın işitsel OİP yanıtlarında davranışsal

performansın yanı sıra hedef uyaranlara yönelik dikkat ve uyarılmışlıkla ilişkili N1 genliklerini arttırdığı, görsel OİP yanıtlarında da davranışsal performansın yanı sıra bilişsel kontrol ve performans monitörizasyonu ile ilişkili olan Basma koşulundaki N2 genliklerini arttırdığı gözlenmiştir. Özetle uygulamanın hedef bölgeleri olan DLPFK ve ASK ile ilişkili işlevler ve bu işlevlerin elektrofizyolojik karşılıkları üzerine etkisi gösterilmiştir. PH-HKB tanılı bireylerde farklı tDAU ve GOBU protokollerinin etkinliğinin ve tedavi edici potansiyelinin doğrulanması için daha büyük örneklemli ve daha uzun izlem süresi olan yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca PH-HKB tanılı bireylerde tDAU'nun etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması ve daha iyi aydınlatılması için diğer işlevsel görüntüleme yöntemlerinin de multimodal olarak kullanıldığı çalışmalar yapılmasının önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Son olarak GOBU ile birlikte uygulanan bilişsel eğitim ve fizik tedavi gibi kombinasyon tedavilerinin etki mekanizmalarının da elektrofizyolojik ölçümler ya da işlevsel görüntüleme yöntemleri ile incelenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M. ve ark. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: Frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(1), 36–42.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J. ve ark. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062–9.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E. ve Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(8), 938–42.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A. ve Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*, 60(3), 387–92.
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D. ve ark. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 13(4), 217–231.
- Aarsland, D., Marsh, L. ve Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 24(15), 2175–86.
- Adenzato, M., Manenti, R., Enrici, I., Gobbi, E., Brambilla, M., Alberici, A. ve ark. (2019). Transcranial direct current stimulation enhances theory of mind in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Translational Neurodegeneration*, 8(1).
- Aftanas, L., Kulikova, K., Brack, I., Dzemidovich, S., Filimonova, E. ve Doronin, B. (2019). EEG Oscillations Response To Dual-Target rTMS Therapy of Parkinson Disease and Co-Occuring Depression. *Brain Stimulation*, 12(2), 481.
- Agarwal, S., Pawlak, N., Cucca, A., Sharma, K., Dobbs, B., Shaw, M. ve ark. (2018). Remotely-supervised transcranial direct current stimulation paired with cognitive training in Parkinson's disease: An open-label study. *Journal of clinical neuroscience*, 57, 51–57.
- Ahn, M., Ahn, S., Hong, J. H., Cho, H., Kim, K., Kim, B. S. ve ark. (2013). Gamma

- band activity associated with BCI performance: simultaneous MEG/EEG study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(DEC), 848
- Akhtar, R. S., Xie, S. X., Chen, Y. J., Rick, J., Gross, R. G., Nasrallah, I. M. ve ark. (2017). Regional brain amyloid- β accumulation associates with domain-specific cognitive performance in Parkinson disease without dementia. *PloS one*, 12(5), e0177924.
- Albizu, A., Fang, R., Indahlastari, A., O'Shea, A., Stolte, S. E., See, K. B. ve ark. (2020). Machine learning and individual variability in electric field characteristics predict tDCS treatment response. *Brain Stimulation*, 13(6), 1753–1764.
- Alexander, J. E., Bauer, L. O., Kuperman, S., Morzorati, S., Oconnor, S. J., Rohrbaugh, J. ve ark. (1996). Hemispheric differences for P300 amplitude from an auditory oddball task. *International Journal of Psychophysiology*, 21(2-3), 189-196.
- Allaert, J., Sanchez-Lopez, A., De Raedt, R., Baeken, C. ve Vanderhasselt, M. A. (2019). Inverse effects of tDCS over the left versus right DLPC on emotional processing: A pupillometry study. *PLOS ONE*, 14(6), e0218327.
- Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E. P., Rostain, A., Ramsay, J. R. ve ark. (2018). Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimulation*, 11(5), 974–981.
- Alonzo, A. Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D. ve Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*, 5(3), 208–213.
- Alves, G., Lange, J., Blennow, K., Zetterberg, H., Andreasson, U., Førland, M. G. ve ark. (2014). CSF A β 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 82(20), 1784–90.
- Alves, G., Pedersen, K. F., Bloem, B. R., Blennow, K., Zetterberg, H., Borm, G. F. ve ark. (2013). Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(5), 537–43.
- Amboni, M., Tessitore, A., Esposito, F., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C. ve ark. (2015). Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 262(2), 425–434.
- Amorim, R. F., Scalco, M., de Freitas-Ferrari, M. C., Freitas, T., Moreno, H., Brietzke,

- A. P. ve ark. (2017). Lack of protocols for handling missing sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in depression trials: what are the risks of neglecting missing sessions?. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil : 1999), 39(4), 382–383.
- Anderer, P., Pascual-Marqui, R. D., Semlitsch, H. V. ve Saletu, B. (1998). Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(2), 160–174.
- Annarumma, L., D'Atri, A., Alfonsi, V. ve De Gennaro, L. (2018). The Efficacy of Transcranial Current Stimulation Techniques to Modulate Resting-State EEG, to Affect Vigilance and to Promote Sleepiness. *Brain Sciences*, 8(7), 137.
- Antonenko, D., Külzow, N., Sousa, A., Prehn, K., Grittner, U. ve Flöel, A. (2018). Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiology of Aging*, 61, 245–254.
- Antonini, A., De Notaris, R., Benti, R., De Gaspari, D. ve Pezzoli, G. (2001). Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurological sciences*, 22(1), 45–6.
- Aotsuka, A., Weate, S. J., Drake Jr, M. E. ve Paulson, G. W. (1996). Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 36(4), 215–220.
- Aparício, L. V. M., Guarienti, F., Razza, L. B., Carvalho, A. F., Fregni, F. ve Brunoni, A. R. (2016). A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. *Brain Stimulation*, 9(5), 671–681.
- Arbula, S., Pacella, V., De Pellegrin, S., Rossetto, M., Denaro, L., D'Avella, D. ve ark. (2017). Addressing the selective role of distinct prefrontal areas in response suppression: A study with brain tumor patients. *Neuropsychologia*, 100, 120–130.
- Ardekani, B. A., Choi, S. J., Hossein-Zadeh, G., Porjesz, B., Tanabe, J. L., Lim, K. O. ve ark. (2002). Functional magnetic resonance imaging of brain activity in the visual oddball task. *Cognitive Brain Research*, 14(3), 347-356.
- Arul-Anandam, A. P. ve Loo, C. (2009). Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? *Journal of affective disorders*, 117(3), 137–

45.

- Arul-Anandam, A. P., Loo, C. ve Mitchell, P. (2010). Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *The journal of ECT*, 26(1), 68–9.
- Aston-Jones, G. ve Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 403–450.
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S. ve ark. (2017). Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Subjects with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Parkinson's Diseases: An EEG Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 59(1), 339–358.
- Bäckström, D. C., Domellöf, M. E., Linder, J., Olsson, B., Öhrfelt, A., Trupp, M. ve ark. (2015). Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 72(10), 1175–82.
- Baggio, H. C., Segura, B., Sala-Llloch, R., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y. ve ark. (2015). Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 36(1), 199–212.
- Bai, S., Dokos, S., Ho, K. A. ve Loo, C. (2014). A computational modelling study of transcranial direct current stimulation montages used in depression. *NeuroImage*, 87, 332–44.
- Ball, G. J., Gloor, P. ve Schaul, N. (1977). The cortical electromicrophysiology of pathological delta waves in the electroencephalogram of cats. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 43(3), 346–61.
- Banaschewski, T. ve Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(5), 415–35.
- Başar-Eroğlu, C., Başar, E., Demiralp, T. ve Schürmann, M. (1992). P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology*, 13(2), 161–179.
- Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., Schürmann, M. ve Schu, M. (1999). Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neuroscience letters*, 259(3), 165–8.
- Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., Başar-Eroğlu, C. ve Ademoğlu, A. (1999).

- Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis, and cognition. *Brain and Language*, 66(1), 146–183.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S. ve Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2–3), 241–248.
- Başar, E., Schürmann, M., Demiralp, T., Başar-Eroğlu, C. ve Ademoğlu, A. (2001). Event-related oscillations are “real brain responses” - Wavelet analysis and new strategies. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2–3), 91–127.
- Başar, E., Schürmann, M. ve Sakowitz, O. (2001). The selectively distributed theta system: Functions. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2–3), 197–212.
- Basile, L. F. H., Anghinah, R., Ribeiro, P., Ramos, R. T., Piedade, R., Ballester, G. ve ark. (2007). Interindividual variability in EEG correlates of attention and limits of functional mapping. *International Journal of Psychophysiology*, 65(3), 238–251.
- Bastiaansen, M., Mazaheri, A. ve Jensen, O. (2012). Beyond ERPs: Oscillatory neuronal dynamics. İçinde *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*, Oxford University Press, 31–50.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F. ve Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591(7), 1987–2000.
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J. ve ark. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta neuropathologica*, 117(6), 613–34.
- Begemann, M. J., Brand, B. A., C“určić-Blake, B., Aleman, A. ve Sommer, I. E. (2020). Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-Analysis. *Psychological Medicine*, 50(15), 2465-2486.
- Benjamini, Y. ve Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300.
- Benton, A., Hannay, H. J. ve Varney, N. R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, 25(10), 907-907.
- Benton, A. L., Abigail, B., Sivan, A. B., Hamsher, K. D., Varney, N. R. ve Spreen, O.

- (1994). Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. Oxford University Press, USA.
- Benussi, A., Dell'era, V., Cosseddu, M., Cantoni, V., Cotelli, M. S., Cotelli, M. ve ark. (2020). Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 6(1), 1–11.
- Berardelli, J. C., Rothwell, P. D. T. ve Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131–2146.
- Bernat, E., Shevrin, H. ve Snodgrass, M. (2001). Subliminal visual oddball stimuli evoke a P300 component. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 159–171.
- Berryhill, M. E. ve Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521(2), 148–151.
- Bersani, F. S., Minichino, A., Fattapposta, F., Bernabei, L., Spagnoli, F., Mannarelli, D. ve ark. (2015). Prefrontocerebellar transcranial direct current stimulation increases amplitude and decreases latency of P3b component in patients with euthymic bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 2913–7.
- Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemsen, R. ve Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 29(4), 855–860.
- Beste, C., Willemsen, R., Saft, C. ve Falkenstein, M. (2010). Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: Basal ganglia disease effects. *Neuropsychologia*, 48(2), 366–373.
- Bezdicek, O., Ballarini, T., Růžicka, F., Roth, J., Mueller, K., Jech, R. ve Schroeter, M. L. (2018). Mild cognitive impairment disrupts attention network connectivity in Parkinson's disease: A combined multimodal MRI and meta-analytical study. *Neuropsychologia*, 112, 105–115.
- Bezdicek, O., Ballarini, T., Buschke, H., Růžicka, F., Roth, J., Albrecht, F. ve ark. (2019). Memory impairment in Parkinson's disease: The retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled. *Neuropsychology*, 33(3), 391–405.
- Bikson, M., Datta, A. ve Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology*, 120(6), 1033–4.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T. ve ark.

- (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, 9(5), 641–661.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J. ve Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172(3), 369–382.
- Bin Yoo, H., de la Concha, E. O., De Ridder, D., Pickut, B. A. ve Vanneste, S. (2018). The Functional Alterations in Top-Down Attention Streams of Parkinson's disease Measured by EEG. *Scientific Reports*, 8(1), 10609.
- Biundo, R., Weis, L., Fiorenzato, E., Gentile, G., Giglio, M., Schifano, R. ve ark. (2015). Double-blind randomized trial of t-DCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. *Brain Stimulation*, 8(6), 1223–1225.
- Biundo, R., Weis, L. ve Antonini, A. (2016). Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *npj Parkinson's Disease*, 2(1), 16018.
- Blackwood, D. H. R. ve Muir, W. J. (1990). Cognitive brain potentials and their application. *British Journal of Psychiatry*. 157(S9), 96-101.
- Bocquillon, P., Bourriez, J.-L., Palmero-Soler, E., Destée, A., Defebvre, L., Derambure, P. ve Dujardin, K. (2012). Role of basal ganglia circuits in resisting interference by distracters: a swLORETA study. *PloS one*, 7(3), e34239.
- Bocquillon, P., Bourriez, J. L., Palmero-Soler, E., Defebvre, L., Derambure, P. ve Dujardin, K. (2015). Impaired early attentional processes in Parkinson's disease: A high-resolution event-related potentials study. *PLoS ONE*, 10(7): e0131654..
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Cobre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A. ve ark. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 249(1), 31–8.
- Boggio, P. S., Campanhã, C., Valasek, C. A., Fecteau, S., Pascual-Leone, A. ve Fregni, F. (2010). Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *The European journal of neuroscience*, 31(3), 593–7.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M. ve ark. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in

- Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223–230.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M. ve ark. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology*, 253(2), 242–7.
- Bohnen, N. I., Koeppe, R. A., Minoshima, S., Giordani, B., Albin, R. L., Frey, K. A. ve ark. (2011). Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *Journal of nuclear medicine*, 52(6), 848–55.
- Bokura, H., Yamaguchi, S. ve Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 967–975.
- Borchert, R. J., Rittman, T., Passamonti, L., Ye, Z., Sami, S., Jones, S. P. ve ark. (2016). Atomoxetine Enhances Connectivity of Prefrontal Networks in Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 2171–2177.
- Boroda, E., Krueger, A. M., Bansal, P., Schumacher, M. J., Roy, A. V., Boys, C. J. ve ark. (2020). A randomized controlled trial of transcranial direct-current stimulation and cognitive training in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Brain Stimulation*, 13(4), 1059–1068.
- Borwick, C., Lal, R., Lim, L. W., Stagg, C. J. ve Aquili, L. (2019). Dopamine depletion effects on cognitive flexibility as modulated by tDCS of the dlPFC. *Brain Stimulation*, 13(1), 105-108..
- Botvinick, M. M. Carter, C. S. Braver, T. S. Barch, D. M. ve Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652.
- Bové, J. ve Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 211, 51–76.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H. ve Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. ve Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1), 121–34.
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox Short Title: The Psychophysics Toolbox Corresponding Author. *Spatial vision*, 10(4), 433–6.

- Brambilla, M., Manenti, R., Ferrari, C. ve Cotelli, M. (2015). Better together: Left and right hemisphere engagement to reduce age-related memory loss. *Behavioural Brain Research*, 293, 125–133.
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: A dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 106-113.
- Braver, T. S., Gray, J. R. ve Burgess, G. C. (2012). Explaining the Many Varieties of Working Memory Variation: Dual Mechanisms of Cognitive Control. *Variation in Working Memory*. İçinde, Oxford University Press, Oxford.
- Braverman, E. R. ve Blum, K. (2003). P300 (Latency) Event-Related Potential: An Accurate Predictor of Memory Impairment. *Clinical EEG and Neuroscience*, 34(3), 124–139.
- Brooks, D. J., Ibanez, V., Sawle, G. V., Quinn, N., Lees, A. J., Mathias, C. J. ve ark. (1990). Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Annals of neurology*, 28(4), 547–55.
- Brown, R. G., Dittner, A., Findley, L. ve Wessely, S. C. (2005). The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism & related disorders*, 11(1), 49–55.
- Bruin, K. J., Wijers, A. A. ve Van Staveren, A. S. J. (2001). Response priming in a go/nogo task: Do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1660–1671.
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Boggio, P. S. ve ark. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 96–101.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G. ve Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–45.
- Buard, I., Sciacca, D. M., Martin, C. S., Rogers, S., Sillau, S. H., Greher, M. R. ve ark. (2018). Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(3), 489.
- Buchwald, J. S., Erwin, R., Van Lancker, D., Guthrie, D., Schwafel, J. ve Tanguay, P. (1992). Midlatency auditory evoked responses: P1 abnormalities in adult autistic

- subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 84(2), 164–71.
- Bueno, M. E. B., do Nascimento Neto, L. I., Terra, M. B., Barboza, N. M., Okano, A. H. ve ark. (2019). Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 696, 46–51.
- Buzsaki, G., Bickford, R. G., Ponomareff, G., Thal, L. J., Mandel, R. ve Gage, F. H. (1988). Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *The Journal of neuroscience*, 8(11), 4007–26.
- Camicioli, R. M., Wieler, M., de Frias, C. M. ve Martin, W. R. W. (2008). Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neuroscience Letters*, 441(1), 77–80.
- Campanella, S., Schroder, E., Monnart, A., Vanderhasselt, M. A., Duprat, R., Rabijns, M. ve ark. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation over the Right Frontal Inferior Cortex Decreases Neural Activity Needed to Achieve Inhibition: A Double-Blind ERP Study in a Male Population. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(3), 176–188.
- Cangöz, B., Karakoç, E., ve Selekler, K. (2007). "İz sürme testi" nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 10(2), 73-82.
- Carmona Arroyave, J. A., Tobón Quintero, C. A., Suárez Revelo, J. J., Ochoa Gómez, J. F., García, Y. B., Gómez, L. M. ve ark. (2019). Resting functional connectivity and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. An electroencephalogram study. *Future Neurology*, 14(2).
- Carmona, J., Suarez, J. ve Ochoa Gomez, J. F. (2017). Brain functional connectivity in Parkinson's disease – EEG resting analysis. *IFMBE Proceedings* İçinde 185–188.
- Caro, X. J. ve Winter, E. F. (2011). EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: A pilot study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 36(3), 193–200.
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N. ve ark. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-No-Go task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 835–847.
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J.,

- Mahant, P. ve ark. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 13(6), 348–54.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Salsone, M., Donzuso, G., Chiriaco, C., Realmuto, S., ve ark. (2014). Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: An explorative study. *Neurological Sciences*, 35(8), 1173–1180.
- Cespón, J., Rodella, C., Rossini, P. M., Miniussi, C. ve Pellicciari, M. C. (2017). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Promotes Frontal Compensatory Mechanisms in Healthy Elderly Subjects. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 420.
- Cespón, J., Rodella, C., Miniussi, C. ve Pellicciari, M. C. (2019). Behavioural and electrophysiological modulations induced by transcranial direct current stimulation in healthy elderly and Alzheimer's disease patients: A pilot study. *Clinical neurophysiology*, 130(11), 2038–2052.
- Chan, J. S., Liang, D., Deng, K., Wu, J., Cai, L. ve Yan, J. H. (2018). Broad Impairment of Executive Functions in Patients with Parkinson's disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychiatry*, 08(02), 625–643.
- Chang, Y. P., Yang, Y. H., Lai, C. L. ve Liou, L. M. (2016). Event-related potentials in Parkinson's disease patients with visual hallucination. *Parkinson's Disease*, 2016: 1863508.
- Chaturvedi, M., Bogaarts, J. G., Kozak, V. V., Hatz, F., Gschwandtner, U., Meyer, A. ve ark. (2019). Phase lag index and spectral power as QEEG features for identification of patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology*, 130(10), 1937–1944.
- Chaudhuri, K. R. ve Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474.
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., García-Gorostiaga, I. ve ark. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: acquisition versus retrieval. *Movement disorders*, 29(6), 765–71.
- Choi, K. M., Jang, K. M., Jang, K. I., Um, Y. H., Kim, M. S., Kim, D. W. ve ark. (2014). The effects of 3 weeks of rTMS treatment on P200 amplitude in patients with depression. *Neuroscience Letters*, 577, 22–27.
- Choi, J., Ku, B., You, Y. G., Jo, M., Kwon, M., Choi, Y. ve ark. (2019). Resting-state

- prefrontal EEG biomarkers in correlation with MMSE scores in elderly individuals. *Scientific Reports*, 9(1): 10468.
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V. ve ark. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 10(1), 1–18.
- Clayson, P. E., Carbine, K. A., Baldwin, S. A. ve Larson, M. J. (2019). Methodological reporting behavior, sample sizes, and statistical power in studies of event-related potentials: Barriers to reproducibility and replicability. *Psychophysiology*, 56(11), e13437
- Cohen, J. D., Botvinick, M. ve Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: Who's in control? *Nature Neuroscience*, 3(5), 421-423.
- Colloby, S. J., Williams, E. D., Burn, D. J., Lloyd, J. J., McKeith, I. G. ve O'Brien, J. T. (2005). Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(10), 1176–85.
- Compta, Y., Martí, M. J., Ibarretxe-Bilbao, N., Junqué, C., Valldeoriola, F., Muñoz, E. ve ark. (2009). Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Movement disorders*: 24(15), 2203–10.
- Conti, C. L., Moscon, J. A., Fregni, F., Nitsche, M. A. ve Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 17(9), 1465–75.
- Conti, C. L. ve Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of Crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 7(1), 130–132.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 30(1), 1–23.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J. ve Sullivan, E. V. (1993). Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: effects of disease chronicity and medication.

- Neuropsychologia*, 31(9), 933–49.
- Corbetta, M., Patel, G. ve Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58(3), 306–324.
- Coull, J. T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: Insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55(4), 343–361.
- Cozac, V. V., Chaturvedi, M., Hatz, F., Meyer, A., Fuhr, P. ve Gschwandtner, U. (2016). Increase of EEG Spectral Theta Power Indicates Higher Risk of the Development of Severe Cognitive Decline in Parkinson's Disease after 3 Years. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 284.
- Cozac, V. V., Gschwandtner, U., Hatz, F., Hardmeier, M., Rüegg, S. ve Fuhr, P. (2016). Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2016: 9060649.
- Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N. K., Chung, R. C. K., Ting, K. H., Law, L. L. F. ve Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 416.
- Csifcsák, G., Boayue, N. M., Puonti, O., Thielscher, A. ve Mittner, M. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *Journal of Affective Disorders*, 234, 164–173.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology*, 50(8), 873–80.
- Cunillera, T., Fuentemilla, L., Brignani, D., Cucurell, D. ve Miniussi, C. (2014). A simultaneous modulation of reactive and proactive inhibition processes by anodal tDCS on the right inferior frontal cortex. *PLoS ONE*, 9(11): e113537.
- Cunillera, T., Brignani, D., Cucurell, D., Fuentemilla, L. ve Miniussi, C. (2016). The right inferior frontal cortex in response inhibition: A tDCS–ERP co-registration study. *NeuroImage*, 140, 66–75.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R. ve Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 40(13), 2257–67.
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M.,

- Fregni, F. ve ark. (2013). Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *Journal of Physiology Paris*, 107(6), 493–502.
- Das, N., Spence, J. S., Aslan, S., Vanneste, S., Mudar, R., Rackley, A. ve ark. (2019). Cognitive training and transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: A randomized pilot trial. *Frontiers in Neuroscience*, 13: 307.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D. ve Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, 2(4), 201-207.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M. ve Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844.
- de Boer, N. S., Schluter, R. S., Daams, J. G., van der Werf, Y. D., Goudriaan, A. E. ve van Holst, R. J. (2021). The effect of non-invasive brain stimulation on executive functioning in healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 122-147.
- de Sousa, A. V. C., Grittner, U., Rujescu, D., Külzow, N. ve Flöel, A. (2020). Impact of 3-Day Combined Anodal Transcranial Direct Current Stimulation-Visuospatial Training on Object-Location Memory in Healthy Older Adults and Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(1), 223–244.
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C. ve Vanderhasselt, M.-A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain stimulation*, 9(4), 501–17.
- Del Felice, A., Castiglia, L., Formaggio, E., Cattelan, M., Scarpa, B., Manganotti, P. ve ark. (2019). Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101768.
- DeMaagd, G. ve Philip, A. (2015). Parkinson's disease and its management part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P and T*, 40(8), 504–532.

- Demiralp, T., Ademoğlu, A., Comerchero, M. ve Polich, J. (2001). Wavelet analysis of P3a and P3b. *Brain topography*, 13(4), 251–67.
- Demiralp, T., Ademoğlu, A., Schürmann, M., Başar-Eroğlu, C. ve Başar, E. (1999). Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT). *Brain and Language*, 66(1), 108–128.
- Demiralp, T., Yordanova, J., Kolev, V., Ademoğlu, A., Devrim, M. ve Samar, V. J. (1999). Time-frequency analysis of single-sweep event-related potentials by means of fast wavelet transform. *Brain and Language*, 66(1), 129–145.
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S. ve ark. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62, 10–15.
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A. ve Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, 17, 847–855.
- Donchin, E. ve Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11(3), 357–374.
- Dong, G., Lu, Q., Zhou, H. ve Zhao, X. (2010). Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: Electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neuroscience Letters*, 485(2), 138–142.
- Donkers, F. C. L. ve Van Boxtel, G. J. M. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and Cognition*, 56(2 SPEC. ISS.), 165–176.
- Dorsey, E. R., Venkataraman, V., Grana, M. J., Bull, M. T., George, B. P., Boyd, C. M. ve ark. (2013). Randomized controlled clinical trial of “virtual house calls” for Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 70, 565–570.
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A. ve Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27–31.
- Dousset, C., Ingels, A., Schröder, E., Angioletti, L., Balconi, M., Kornreich, C. ve ark. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Cognitive

- Training Induces Response Inhibition Facilitation Through Distinct Neural Responses According to the Stimulation Site: A Follow-up Event-Related Potentials Study. *Clinical EEG and Neuroscience*, 52(3):181-192.
- Dubreuil-Vall, L., Chau, P., Ruffini, G., Widge, A. S. ve Camprodon, J. A. (2019). tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner. *Brain Stimulation*, 12(6), 1456–1463.
- Duguid, J. R., De La Paz, R. ve DeGroot, J. (1986). Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 20(6), 744–7.
- Duncan, C. C., Kosmidis, M. H. ve Mirsky, A. F. (2005). Closed head injury-related information processing deficits: An event-related potential analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 58(2-3 SPEC. ISS.), 133–157.
- Dunn, W., Rassovsky, Y., Wynn, J. K., Wu, A. D., Iacoboni, M., Hellemann, G. ve ark. (2016). Modulation of neurophysiological auditory processing measures by bilateral transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 189–191.
- Ebmeier, K. P., Potter, D. D., Cochrane, R. H. B., Crawford, J. R., Stewart, L., Calder, S. A. ve ark. (1992). Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biological Psychology*, 33(1), 73–89.
- Edison, P., Ahmed, I., Fan, Z., Hinz, R., Gelosa, G., Ray Chaudhuri, K. ve ark. (2013). Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuropsychopharmacology* :, 38(6), 938–49.
- Egerházi, A., Glaub, T., Balla, P., Berecz, R. ve Degrell, I. (2008). [P300 in mild cognitive impairment and in dementia]. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsasag tudományos folyoirata*, 23(5), 349–57.
- Egner, T. ve Gruzelier, J. H. (2004). EEG Biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 131–139.
- Eichelberger, D., Calabrese, P., Meyer, A., Chaturvedi, M., Hatz, F., Fuhr, P. ve ark. (2017). Correlation of Visuospatial Ability and EEG Slowing in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2017: 3659784.
- Ekman, U., Eriksson, J., Forsgren, L., Mo, S. J., Riklund, K. ve Nyberg, L. (2012).

- Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 11(8), 679–87.
- El-Hagrassy, M., Duarte, D., Lu, J., Uygur-Küçükseymen, E., Münger, M., Thibaut, A. ve ark. (2021). EEG modulation by different transcranial direct current stimulation (tDCS) montages: a randomized double-blind sham-control mechanistic pilot trial in healthy participants. *Expert Review of Medical Devices*, Baskıda.
- Elder, G. J., Firbank, M. J., Kumar, H., Chatterjee, P., Chakraborty, T., Dutt, A. ve ark. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation upon attention and visuo-perceptual function in Lewy body dementia: a preliminary study. *International psychogeriatrics*, 28(2), 341–7.
- Elder, G. J., Ashcroft, J., da Silva Morgan, K., Umme Kulsum, M., Banerjee, R., Chatterjee, P. ve ark. (2017). Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease dementia: A randomised double-blind crossover trial. *Brain Stimulation*, 10(6), 1150-1151.
- Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M. ve Mehrholz, J. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7, CD010916.
- Elul, R. (1972). The genesis of EEG. *International Review of Neurobiology*, 15, 228–272.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. ve ark. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Emre, M., Poewe, W., De Deyn, P. P., Barone, P., Kulisevsky, J., Pourcher, E. ve ark. (2014). Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clinical neuropharmacology*, 37(1), 9–16.
- Epstein, C. M., Sekino, M., Yamaguchi, K., Kamiya, S. ve Ueno, S. (2002). Asymmetries of prefrontal cortex in human episodic memory: Effects of transcranial magnetic stimulation on learning abstract patterns. *Neuroscience Letters*, 320(1–2), 5–8.
- Epstein, J. N., Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E. ve Angold, A. (2003). Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(5), 543–554.

- Ertekin, E., Üçok, A., Keskin-Ergen, Y. ve Devrim-Üçok, M. (2017). Deficits in Go and NoGo P3 potentials in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 254, 126–132.
- Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H. ve Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain stimulation*, 11(2), 310–321.
- Evangelisti, S., Pittau, F., Testa, C., Rizzo, G., Gramegna, L. L., Ferri, L. ve ark. (2019). L-dopa modulation of brain connectivity in Parkinson's disease patients: A pilot EEG-fMRI study. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN), 611.
- Fagan, E. S. ve Pihlstrøm, L. (2017). Genetic risk factors for cognitive decline in Parkinson's disease: a review of the literature. *European journal of neurology*, 24(4), 561-e20.
- Falkenstein, M., Hoormann, J. ve Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, 101(2–3), 267–291.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J. ve Herrmann, M. J. (2002). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *Journal of Neural Transmission*, 109(5–6), 977–988.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Zielasek, J. ve Herrmann, M. J. (2003). Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 124(1), 37–48.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Rösler, M., Strik, W. K., Blocher, D. ve Herrmann, M. J. (2005). Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 138(2), 157–169.
- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A. ve Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 121(1), 90–93.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.G., (2007) G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 39, 175–191.
- Fell, J. (2007). Cognitive neurophysiology: beyond averaging. *NeuroImage*, 37(4), 1069–72.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Spota, S., Vergari, M., Marceglia, S. ve ark.

- (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493–498.
- Fiene, M. Rufener, K. S., Kuehne, M., Matzke, M., Heinze, H. J. ve Zaehle, T. (2018). Electrophysiological and behavioral effects of frontal transcranial direct current stimulation on cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 265(3), 607–617.
- Fileccia, E., Di Stasi, V. Poda, R. Rizzo, G. Stanzani-Maserati, M. Oppi, F. ve ark. (2019). Effects on cognition of 20-day anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in patients affected by mild cognitive impairment: a case-control study. *Neurological Sciences*, 40(9), 1865–1872.
- Filmer, H. L., Dux, P. E. ve Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742-753.
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R. ve Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2(4), 234–237.
- Fleck, M. S., Daselaar, S. M., Dobbins, I. G. ve Cabeza, R. (2006). Role of prefrontal and anterior cingulate regions in decision-making processes shared by memory and nonmemory tasks. *Cerebral Cortex*, 16(11), 1623–1630.
- Fletcher, P. C. ve Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(5), 849-881.
- Flöel, A., Poeppel, D., Buffalo, E. A., Braun, A., Wu, C. W. H., Seo, H. J. ve ark. (2004). Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes. *Cerebral Cortex*, 14(4), 404–409.
- Flöel, A., Suttorp, W., Kohl, O., Kürten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C. ve Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1682–1689.
- Folstein, J. R. ve Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170.
- Fonteneau, C., Redoute, J., Haesebaert, F., Le Bars, D., Costes, N., Suaud-Chagny, M.-F. ve ark. (2018). Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cerebral cortex (New York,*

- N.Y. : 1991), 28(7), 2636–2646.
- Förster, J., Higgins, E. T. ve Bianco, A. T. (2003). Speed/accuracy decisions in task performance: Built-in trade-off or separate strategic concerns? *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 90(1), 148-164.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E. ve ark. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23–30.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E. ve Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5508), 1560–3.
- Frühholz, S., Godde, B., Finke, M. ve Herrmann, M. (2011). Spatio-temporal brain dynamics in a combined stimulus-stimulus and stimulus-response conflict task. *NeuroImage*, 54(1), 622–34.
- Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M. R., Kim, S. J., McCormack, G. H., Vickers, J. C. ve ark. (2014). Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUN), 115.
- Fukai, M., Bunai, T., Hirokawa, T., Kikuchi, M., Ito, S., Minabe, Y. ve ark. (2019). Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: a study with positron emission tomography. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-10.
- Gagnon, G., Schneider, C., Grondin, S. ve Blanchet, S. (2011). Enhancement of episodic memory in young and healthy adults: A paired-pulse TMS study on encoding and retrieval performance. *Neuroscience Letters*, 488(2), 138–142.
- Gajewski, P. D., Stoerig, P. ve Falkenstein, M. (2008). ERP-Correlates of response selection in a response conflict paradigm. *Brain Research*, 1189(1), 127–134.
- Gajewski, P. D. ve Falkenstein, M. (2013). Effects of task complexity on ERP components in Go/Nogo tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 273–278.
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M. ve Medvedeva, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12(2), 231-241.
- Gálvez, V., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Sachdev, P. ve Loo, C. K. (2011). Hypomania induction in a patient with bipolar ii disorder by transcranial direct

- current stimulation (tDCS). *Journal of ECT*, 27(3), 256-258.
- Gálvez, V., Alonzo, A., Martin, D. ve Loo, C. K. (2013). Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or incremental over multiple sessions? *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(1), 13–21.
- Gaynor, A. M., Pergolizzi, D., Alici, Y., Ryan, E., McNeal, K., Ahles, T. A. ve ark. (2020). Impact of transcranial direct current stimulation on sustained attention in breast cancer survivors: Evidence for feasibility, tolerability, and initial efficacy. *Brain Stimulation*, 13(4), 1108–1116.
- Geraedts, V. J., Boon, L. I., Marinus, J., Gouw, A. A., Van Hilten, J. J., Stam, C. J. ve ark. (2018). Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. *Neurology*, 91(19), 871-883.
- Gerschlager, W., Bloem, B. R., Alesch, F., Lang, W., Deecke, L. ve Cunnington, R. (2001). Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 248(4), 285–9.
- Getz, S. J. ve Levin, B. (2017). Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(7), 769-785.
- Giard, M. H., Perrin, F., Echallier, J. F., Thévenet, M., Froment, J. C. ve Pernier, J. (1994). Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 92(3), 238–252.
- Gjerstad, M. D., Aarsland, D. ve Larsen, J. P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*, 58(10), 1544–6.
- Glizer, D. ve Macdonald, P. A. (2016). Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Review of Studies from 2000 to 2014. *Parkinson's Disease*, 2016:9291713.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S. ve ark. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G. ve Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using movement disorder society task force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 1972–1979.

- Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E. ve Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 29(5), 608–621.
- Gomes-Osman, J., Indahlastari, A., Fried, P. J., Cabral, D. L. F., Rice, J., Nissim, N. R. ve ark. (2018). Non-invasive brain stimulation: Probing intracortical circuits and improving cognition in the aging brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 177.
- Gomes, M. A., Akiba, H. T., Gomes, J. S., Trevizol, A. P., Lacerda, A. L. T. D. ve Dias, Á. M. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. *Dementia e Neuropsychologia*, 13(2), 187–195.
- Gomperts, S. N., Locascio, J. J., Marquie, M., Santarlasci, A. L., Rentz, D. M., Maye, J. ve ark. (2012). Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Movement disorders*, 27(8), 965–73.
- González-Redondo, R., García-García, D., Clavero, P., Gasca-Salas, C., García-Eulate, R., Zubieta, J. L. ve ark. (2014). Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain*, 137(Pt 8), 2356–67.
- Goodin, D. S. ve Aminoff, M. J. (1987). Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 21(1), 90–94.
- Goodman, M. S., Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Cheam, A. S. M., Barr, M. S. ve ark. (2018). Theta-Gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(APR); 101.
- Gordon, P. C., Zrenner, C., Desideri, D., Belardinelli, P., Zrenner, B., Brunoni, A. R. ve ark. (2018). Modulation of cortical responses by transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex: A resting-state EEG and TMS-EEG study. *Brain stimulation*, 11(5), 1024–1032.
- Gözenman, F. ve Berryhill, M. E. (2016). Working memory capacity differentially influences responses to tDCS and HD-tDCS in a retro-cue task. *Neuroscience Letters*, 629, 105–109.
- Gratton, G., Cooper, P., Fabiani, M., Carter, C. S. ve Karayanidis, F. (2018). Dynamics of cognitive control: Theoretical bases, paradigms, and a view for the future.

- Psychophysiology*, 55(3), e13016.
- Gruber, S. A., Rogowska, J., Holcomb, P., Soraci, S. ve ark. (2002). Stroop Performance in Normal Control Subjects: An fMRI Study. *NeuroImage*, 16(2), 349–360.
- Güleken, Z., Eskikurt, G. ve Karamürsel, S. (2020). Investigation of the effects of transcranial direct current stimulation and neurofeedback by continuous performance test. *Neuroscience Letters*, 716, 134648.
- Güner, D., Tiftikçioğlu, B. I., Tuncay, N. ve Zorlu, Y. (2017). Contribution of Quantitative EEG to the Diagnosis of Early Cognitive Impairment in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(5), 348–354.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2007). Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International journal of psychophysiology*, 64(1), 91–100.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2010). Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neuroscience letters*, 483(3), 173–8.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2016). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *International journal of psychophysiology*, 103, 43–52.
- Güntekin, B., Hanoğlu, L., Güner, D., Yılmaz, N. H., Çadırcı, F., Mantar, N. ve ark. (2018). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Reflected with Gradual Decrease of EEG Delta Responses during Auditory Discrimination. *Frontiers in psychology*, 9, 170.
- Guo, J. L., Covell, D. J., Daniels, J. P., Iba, M., Stieber, A., Zhang, B. ve ark. (2013). Distinct α -synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. *Cell*, 154(1), 103–17.
- Guo, J. Y., Niendam, T. A., Auther, A. M., Carrión, R. E., Cornblatt, B. A., Ragland, J. D. ve ark. (2020). Predicting psychosis risk using a specific measure of cognitive control: A 12-month longitudinal study. *Psychological Medicine*, 50(13), 2230–2239.
- Gutchess, A. (2014). Plasticity of the aging brain: New directions in cognitive neuroscience. *Science*. 346(6209), 579-582.
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W. S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S. ve ark. (2018). Psychiatric manifestation in patients with parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, 33(47).
- Hansch, E. C., Syndulko, K., Cohen, S. N., Goldberg, Z. I., Potvin, A. R. ve

- Tourtellotte, W. W. (1982). Cognition in Parkinson disease: An event-related potential perspective. *Annals of Neurology*, 11(6), 599–607.
- Hatz, F., Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U. ve Fuhr, P. (2017). Apathy in Patients with Parkinson's Disease Correlates with Alteration of Left Fronto-Polar Electroencephalographic Connectivity. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 262.
- Hayashi, R., Hanyu, N., Shindo, M., Tamaru, F. ve Yanagisawa, N. (1993). Event-related potentials, reaction time, and cognitive state in patients with Parkinson's disease. *Advances in neurology*, 60, 429–33.
- Hayashi, R., Hanyu, N., Kurashima, T., Tokutake, T. ve Yanagisawa, N. (1996). Relationship between cognitive impairments, event-related potentials, and motor disability scores in patients with Parkinson's disease: 2-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 141(1–2), 45–48.
- Heise, K.F., Niehoff, M., Feldheim, J.F., Liuzzi, G., Gerloff, C. ve Hummel, F. C. (2014). Differential behavioral and physiological effects of anodal transcranial direct current stimulation in healthy adults of younger and older age. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 146.
- Heitz, R. P. (2014). The speed-accuracy tradeoff: History, physiology, methodology, and behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 150.
- Henry, J. D. ve Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 608–622.
- Hermann, B., Raimondo, F., Hirsch, L., Huang, Y., Denis-Valente, M., Pérez, P. ve ark. (2020). Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct cortical effect of prefrontal tDCS on disorders of consciousness. *Scientific reports*, 10(1), 1-16.
- Herrera-Melendez, A.L., Bajbouj, M. ve Aust, S. (2019). Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. *Neuropsychobiology*, 1–12.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H. J. ve Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in cognitive sciences*, 8(8), 347–55.
- Herrmann, C. S., Rach, S., Vosskuhl, J. ve Strüber, D. (2014). Time-frequency analysis of event-related potentials: A brief tutorial. *Brain Topography*, 27(4), 438-450.
- Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L. ve ark.

- (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65(11), 1716–22.
- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B. ve Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings from Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, 9(2), 197–208.
- Hillyard, S. A., Squires, K. C., Bauer, J. W. ve Lindsay, P. H. (1971). Evoked potential correlates of auditory signal detection. *Science*, 172(3990), 1357–1360.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L. ve Picton, T. W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 182(4108), 177–180.
- Hinson, V. K., Delambo, A., Elm, J. ve Turner, T. (2017). A Randomized Clinical Trial of Atomoxetine for Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(3), 416–423.
- Hobson, P. ve Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson’s disease in the United Kingdom. *Movement disorders*, 19(9), 1043–9.
- Horvath, J. C., Carter, O. ve Forte, J. D. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren’t discussing (but probably should be). *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(JAN), 2.
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P. ve Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348–2359.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S. ve Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson’s disease. *Archives of neurology*, 50(2), 140–8.
- Hunter, M., Turner, A. ve Fulham, W. R. (2001). Visual signal detection measured by event-related potentials. *Brain and Cognition*, 46(3), 342–356.
- Huo, L., Zheng, Z., Huang, J., Li, R., Li, J. ve Li, J. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Episodic Memory in Healthy Older Adults by Modulating Retrieval-Specific Activation. *Neural Plasticity*, 2020:8883046.
- Huo, L., Zhu, X., Zheng, Z., Ma, J., Ma, Z., Gui, W. ve Li, J. (2019). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Older Adults: A Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series B*, Volume 76, Issue 4, April 2021, 692–702,

- Hurley, R. ve Machado, L. (2018). Using transcranial direct current stimulation to improve verbal working memory: A detailed review of the methodology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(8), 790-804.
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M. ve Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International journal of psychophysiology*, 87(3), 217–33.
- Huster, R. J., Messel, M. S., Thunberg, C. ve Raud, L. (2020). The P300 as marker of inhibitory control – Fact or fiction? *Cortex*, 132, 334–348.
- Hünerli, D., Emek-Savaş, D. D., Çavuşoğlu, B., Dönmez Çolakoğlu, B., Ada, E. ve Yener, G. G. (2019). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical neurophysiology*, 130(8), 1208–1217.
- Iijima, M., Osawa, M., Iwata, M., Miyazaki, A. ve Tei, H. (2000). Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 12(3), 143–148.
- Imburgio, M. J. ve Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156–166.
- Imburgio, M. J., Ballard, H. K., Cornwall, A. C., Worthy, D. A., Bernard, J. A. ve Orr, J. M. (2021). Preliminary effects of prefrontal tDCS on dopamine-mediated behavior and psychophysiology. *Behavioural Brain Research*, 402, 113091.
- Iragui, V. J., Kutas, M., Mitchiner, M. R. ve Hillyard, S. A. (1993). Effects of aging on event-related brain potentials and reaction times in an auditory oddball task. *Psychophysiology*, 30(1), 10–22.
- Irwin, D. J., Lee, V. M.Y. ve Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9), 626–36.
- Ishigaki, T. ve Tanno, Y. (1999). The signal detection ability of patients with auditory hallucination: Analysis using the continuous performance test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(4), 471–476.
- Ishikuro, K., Dougu, N., Nukui, T., Yamamoto, M., Nakatsuji, Y., Kuroda, S. ve ark. (2018). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Frontal

- Polar Area on Motor and Executive Functions in Parkinson's Disease; A Pilot Study. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 231.
- Ito, K., Nagano-Saito, A., Kato, T., Arahata, Y., Nakamura, A., Kawasumi, Y. ve ark. (2002). Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*, 125(Pt 6), 1358–65.
- Izzidien, A., Ramaraju, S., Roula, M. A. ve McCarthy, P. W. (2016). Effect of Anodal-tDCS on Event-Related Potentials: A Controlled Study. *BioMed Research International*, 2016, 1–8.
- Jackson, A. F. ve Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology*, 51(11), 1061-1071.
- Jacobson, L., Koslowsky, M. ve Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental brain research*, 216(1), 1–10.
- Jacoby, N. ve Lavidor, M. (2018). Null tDCS effects in a sustained attention task: The modulating role of learning. *Frontiers in Psychology*, 9, 476.
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H.I., Labruna, L., Hasan, A., Paulus, W. ve ark. (2017). Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 595(4), 1273–1288.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Javadi, A. H. ve Cheng, P. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimulation*, 6(4), 668–674.
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement disorders*, 27(1), 8–30.
- Jensen, O. ve Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *The European journal of neuroscience*, 15(8), 1395–9.
- Jiang, L., Cui, H., Zhang, C., Cao, X., Gu, N., Zhu, Y. ve ark. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Cognitive Function in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 593000.
- Jodo, E. ve Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response

- inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 477–482.
- Johar, I. Mollenhauer, B. ve Aarsland, D. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 132, 275–294.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Jones, A. D., Cho, R. Y., Nystrom, L. E., Cohen, J. D. ve Braver, T. S. (2002). A computational model of anterior cingulate function in speeded response tasks: Effects of frequency, sequence, and conflict. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 2(4), 300–317.
- Jones, K. T., Stephens, J. A., Alam, M., Bikson, M. ve Berryhill, M. E. (2015). Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory. *PLoS ONE*, 10(4), e0121904.
- Kalia, L. V. ve Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912.
- Karakaş, S., Başar-Eroğlu, C., Özesmi, Ç., Kafadar, H. ve Erzen, Ö. Ü. (2001). Gamma response of the brain: A multifunctional oscillation that represents bottom-up with top-down processing. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2–3), 137–150.
- Karakaş, S. ve Başar, E. (1998). Early gamma response is sensory in origin: a conclusion based on cross-comparison of results from multiple experimental paradigms. *International journal of psychophysiology*, 31(1), 13–31.
- Karamacoska, D., Barry, R. J., De Blasio, F. M. ve Steiner, G. Z. (2019). EEG-ERP dynamics in a visual Continuous Performance Test. *International Journal of Psychophysiology*, 146, 249–260.
- Karayanidis, F., Andrews, S., Ward, P. B. ve Michie, P. T. (1995). ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology*, 32(4), 335–350.
- Karuz, E. A., Balewski, Z. Z., Hamilton, R. H., Medaglia, J. D., Tardiff, N. ve Thompson-Schill, S. L. (2016). Mapping the parameter space of tDCS and cognitive control via manipulation of current polarity and intensity. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 665.

- Kasama, S., Tachibana, H., Kawabata, K. ve Yoshikawa, H. (2005). Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 19(5–6), 266–75.
- Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Kimiskidis, V., Rossopoulos, E. ve Kazis, A. (2004). Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Perceptual and Motor Skills*, 98(3 II), 1441–1448.
- Katz, B., Au, J., Buschkuehl, M., Abagis, T., Zabel, C., Jaeggi, S. M. ve Jonides, J. (2017). Individual differences and long-term consequences of tDCS-augmented cognitive training. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(9), 1498–1508.
- Keiser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U. ve ark. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage*, 55(2), 644–657.
- Kehagia, A. A., Housden, C. R., Regenthal, R., Barker, R. A., Müller, U., Rowe, J. ve ark. (2014). Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 7), 1986–97.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A. ve Carter, C. S. (2004). Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, 303(5660), 1023–1026.
- Key, A. P. F., Dove, G. O. ve Maguire, M. J. (2005). Linking brainwaves to the brain: an ERP primer. *Developmental neuropsychology*, 27(2), 183–215.
- Khan, A., Wang, X., Ti, C. H. E., Tse, C. Y. ve Tong, K. Y. (2020). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of Anterior Cingulate Cortex Modulates Subcortical Brain Regions Resulting in Cognitive Enhancement. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14.563.
- Khedr, E. M., Salama, R. H., Abdel Hameed, M. Abo Elfetoh, N. ve Seif, P. (2019). Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(5), 384–394.
- Kiat, J. E., Long, D. ve Belli, R. F. (2018). Attentional responses on an auditory oddball predict false memory susceptibility. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 18(5), 1000–1014.

- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M. ve Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: Evidence from event-related potentials in a go/no go task. *NeuroReport*, 9(4), 765–770.
- Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D. ve Liddle, P. F. (2000). An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biological Psychiatry*, 48(3), 210–221.
- Kim, M., Kwak, Y. B., Lee, T. Y. ve Kwon, J. S. (2018). Modulation of electrophysiology by transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: A systematic review. *Psychiatry Investigation*, 15(5), 434.
- Kim, M., Lee, T. H., Hwang, W. J., Lee, T. Y. ve Kwon, J. S. (2020). Auditory P300 as a Neurophysiological Correlate of Symptomatic Improvement by Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Schizophrenia: A Pilot Study. *Clinical EEG and Neuroscience*, 51(4), 252–258.
- Kırmızı-Alsan, E., Bayraktaroğlu, Z., Gürvit, H., Keskin, Y. H., Emre, M. ve Demiralp, T. (2006). Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: Decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Research*, 1104(1), 114–128.
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H. R., Born, J. ve Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(36), 15460–15465.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. H., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S. ve Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–8.
- Klimesch, W., Schimke, H. ve Schwaiger, J. (1994). Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(6), 428–441.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Klimesch, W., Schack, B., Schabus, M., Doppelmayr, M., Gruber, W. ve Sauseng, P. (2004). Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Cognitive Brain Research*, 19(3), 302–316.
- Klobušáková, P., Mareček, R., Fousek, J., Výtvarová, E. ve Rektorová, I. (2019).

- Connectivity between Brain Networks Dynamically Reflects Cognitive Status of Parkinson's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 971–984.
- Knechtel, L., Schall, U., Cooper, G., Ramadan, S., Stanwell, P., Jolly, T. ve ark. (2014). Transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex: An auditory event-related potential and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 20(4), 96–101.
- Koch, G. (2013). Do studies on cortical plasticity provide a rationale for using non-invasive brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease patients? *Frontiers in Neurology*, 4, 180.
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R. ve Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99(1), 19–27.
- Kovacs, N., Balas, I., Kellenyi, L., Janszky, J., Feldmann, A., Llumiguano, C. ve ark. (2008). The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. *Parkinsonism & related disorders*, 14(6), 476–80.
- Kramer, A. F. ve Donchin, E. (1987). Brain Potentials as Indices of Orthographic and Phonological Interaction During Word Matching. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13(1), 76–86.
- Kudlicka, A., Clare, L. ve Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, 26(13), 2305–15.
- Külzow, N., de Sousa, A. V. C., Cesarz, M., Hanke, J. M., Günsberg, A., Harder, S. ve ark. (2018). No effects of non-invasive brain stimulation on multiple sessions of object-location-memory training in healthy older adults. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 746.
- Kurtis, M. M., Rajah, T., Delgado, L. F. ve Dafsari, H. S. (2017). The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *npj Parkinson's Disease*, 3(1), 16024.
- Kutas, M., McCarthy, G. ve Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: The p300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792–795.
- Lagopoulos, J., Gordon, E., Lim, C. L., Bahramali, H., Morris, J. G. L., Clouston, P. ve ark. (1997). Automatic processing dysfunction in Parkinson's disease.

- Neurological Research*, 19(6), 609–612.
- Lagopoulos, J., Clouston, P., Barhamali, H., Gordon, E., Li, W. M., Lesley, J. ve ark. (1998). Late components of the event-related potentials and their topography in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(2), 262–267.
- Lai, C. L., Lin, R. T., Liou, L. M., Yang, Y. H. ve Liu, C. K. (2013). The role of cognitive event-related potentials in executive dysfunction. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29(12), 680–686.
- Lam, C. M. ve Beale, I. L. (1991). Relations Among Sustained Attention, Reading Performance, and Teachers' Ratings of Behavior Problems. *Remedial and Special Education*, 12(2), 40–47.
- Lapenta, O. M., Di Sierve, K., de Macedo, E. C., Fregni, F. ve Boggio, P. S. (2014). Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite*, 83, 42–48.
- Lau, C. I., Liu, M. N., Chang, K. C., Chang, A., Bai, C. H., Tseng, C. S. ve ark. (2019). Effect of single-session transcranial direct current stimulation on cognition in Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 25(11), 1237–1243.
- Lawrence, B. J., Gasson, N. ve Loftus, A. M. (2016). Prevalence and subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 6(1), 1-9.
- Lawrence, B. J., Gasson, N., Johnson, A. R., Booth, L. ve Loftus, A. M. (2018). Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinson's Disease*: 4318475.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F. ve ark. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
- Leite, J., Carvalho, S., Battistella, L. R., Caumo, W. ve Fregni, F. (2017). Editorial: The Role of Primary Motor Cortex as a Marker and Modulator of Pain Control and Emotional-Affective Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 270.
- Lennert, T. ve Martinez-Trujillo, J. (2011). Strength of Response Suppression to Distracter Stimuli Determines Attentional-Filtering Performance in Primate Prefrontal Neurons. *Neuron*, 70(1), 141–152.
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H. ve Harbisetar, V. (2012). Cognitive Impairment

- in Parkinson Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(4), 208–214.
- Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H., Cook, I. A., O'Hara, R. ve Mandelkern, M. (1999). Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry research*, 90(2), 125–40.
- Leung, I. H. K., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J. G., Valenzuela, M. ve Lampit, A. (2015). Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 85(21), 1843–51.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., Weiner, W. J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C. ve ark. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41(3), 365–9.
- Li, Y., Wang, L., Jia, M., Guo, J., Wang, H. ve Wang, M. (2017). The effects of high-frequency rTMS over the left DLPFC on cognitive control in young healthy participants. *PloS one*, 12(6), e0179430.
- Lill, C. M., Roehr, J. T., McQueen, M. B., Kavvoura, F. K., Bagade, S., Schjeide, B.M. M. ve ark. (2012). Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS genetics*, 8(3), e1002548.
- Lin, Y.Q., Cui, S.S., Du, J.J., Li, G., He, Y.X., Zhang, P.C. ve ark. (2019). N1 and P1 Components Associate With Visuospatial-Executive and Language Functions in Normosmic Parkinson's Disease: An Event-Related Potential Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 18.
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 11(6), 563-576.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D. ve Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41(3), 377–388.
- Lisman, J. E. ve Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*, 77(6), 1002-1016.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C. ve ark. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356.

- Litvan, I., Kieburtz, K., Tröster, A. I. ve Aarsland, D. (2018). Strengths and challenges in conducting clinical trials in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 33(4), 520–527.
- Liu, A. K. L., Chang, R. C. C., Pearce, R. K. B. ve Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 129(4), 527–540.
- Loftus, A., M. Yalçın, O., Baughman, F. D., Vanman, E. J. ve Hagger, M. S. (2015). The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain and Behavior*, 5(5), e00332.
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M. ve ark. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study. *Addiction*, 107(10), 1796–1808.
- Losier, B. J., McGrath, P. J. ve Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: A meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 37(8), 971–987.
- Lu, H., Chan, S. S. M., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C. P. W. ve Linda Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(10), 1938–1948.
- Lukhanina, E. P., Mel'nik, N. A., Berezetskaya, N. M. ve Karaban', I. N. (2008). Correlations between indices of P300 EEG potential, cognitive tests, and variational pulsometry in Parkinsonian patients. *Neurophysiology*, 40(1), 39–47.
- Lux, S., Marshall, J. C., Ritzl, A., Weiss, P. H., Pietrzyk, U., Shah, N. J. ve ark. (2004). A functional magnetic resonance imaging study of local/global processing with stimulus presentation in the peripheral visual hemifields. *Neuroscience*, 124(1), 113–120.
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A. ve Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835–1838.
- Maetzler, W., Reimold, M., Liepelt, I., Solbach, C., Leyhe, T., Schweitzer, K. ve ark. (2008). [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *NeuroImage*, 39(3),

1027–33.

- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T. P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E. ve Sejnowski, T. J. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*, 295(5555), 690–694.
- Mäkinen, V., Tiitinen, H. ve May, P. (2005). Auditory event-related responses are generated independently of ongoing brain activity. *NeuroImage*, 24(4), 961–968.
- Mancuso, L. E., Ilieva, I. P., Hamilton, R. H. ve Farah, M. J. (2016). Does transcranial direct current stimulation improve healthy working memory?: A meta-analytic review. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(8), 1063–1089.
- Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C. ve Cotelli, M. (2013). Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 49.
- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C. ve ark. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement disorders*, 31(5), 715–24.
- Manenti, R., Cotelli, M. S., Cobelli, C., Gobbi, E., Brambilla, M., Rusich, D. ve ark. (2018.). Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain stimulation*, 11(6), 1251–1262.
- Mangia, A. L., Pirini, M. ve Cappello, A. (2014). Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: A tDCS/EEG co-registration study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 601.
- Mäntysalo, S. ve Gaillard, A. W. K. (1986). Event-related potentials (ERPs) in a learning and memory test. *Biological Psychology*, 23(1), 1–20.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C. ve Firincioğulları, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38(2), 143–62.
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W. ve ark. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 28(5), 626–33.
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J., Mölle, M. ve Born, J. (2011). Transcranial Electrical Currents to Probe EEG Brain Rhythms and Memory Consolidation during Sleep in Humans. *PLoS ONE*, 6(2), e16905.

- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M. ve Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental Brain Research*, 232(10), 3345–3351.
- Martinelli, P., Sperduti, M., Devauchelle, A. D., Kalenzaga, S., Gallarda, T., Lion, S. ve ark. (2013). Age-related changes in the functional network underlying specific and general autobiographical memory retrieval: A pivotal role for the anterior cingulate cortex. *PLoS ONE*, 8(12), 82385.
- Martinez-Horta, S. ve Kulisevsky, J. (2019). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126(7), 897–904.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Kubori, T. ve Udaka, F. (2007). Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: Prominent correlation with attention. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(7), 394–398.
- Mazaheri, A. ve Picton, T. W. (2005). EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Cognitive Brain Research*, 24(1), 81–96.
- McDonald, J. H. (2009). Handbook of biological statistics (Vol. 2, pp. 6-59). Baltimore, MD: sparky house publishing.
- Meinzer, M., Jähnigen, S., Copland, D. A., Darkow, R., Grittner, U., Avirame, K. ve ark. (2014). Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex*, 50, 137–147.
- Meinzer, M., Lindenbergh, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C. ve Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & dementia*, 11(9), 1032–40.
- Melzer, T. R., Stark, M. R., Keenan, R. J., Myall, D. J., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L. ve ark. (2019). Beta amyloid deposition is not associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 10, 391.
- Meng, Y., Wang, P., Song, Y. ve Wang, J. (2018). Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(3), 1611-1624.
- Miranda, P. C., Mekonnen, A., Salvador, R. ve Ruffini, G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *NeuroImage*, 70, 48–58.
- Mitra, S., Mehta, U. M., Binukumar, B., Venkatasubramanian, G. ve Thirhalli, J. (2019). Statistical power estimation in non-invasive brain stimulation studies and its clinical implications: An exploratory study of the meta-analyses. *Asian Journal*

- of *Psychiatry*, 44, 29–34.
- Moliadze, V., Antal, A. ve Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2165–71.
- Mollenhauer, B., Zimmermann, J., Sixel-Döring, F., Focke, N. K., Wicke, T., Ebentheuer, J. ve ark. (2016). Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers. *Neurology*, 87(2), 168–77.
- Monastero, R., Cicero, C. E., Baschi, R., Davì, M., Luca, A., Restivo, V. ve ark. (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *Journal of neurology*, 265(5), 1050–1058.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.F., Liebetanz, D., Paulus, W. ve Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of neurophysiology*, 103(4), 1735–40.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. ve ark. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation*, 6(3), 424–32.
- Montine, T. J., Shi, M., Quinn, J. F., Peskind, E. R., Craft, S., Ginchina, C. ve ark. (2010). CSF A β (42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment. *Movement disorders*, 25(15), 2682–5.
- Montoya-Murillo, G., Ibarretxe-Bilbao, N., Peña, J. ve Ojeda, N. (2019). The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(5), 657–665.
- Moore, S. F. ve Barker, R. A. (2014). Predictors of Parkinson's disease dementia: towards targeted therapies for a heterogeneous disease. *Parkinsonism & related disorders*, 20 Suppl 1, S104-7.
- Morita, A., Kamei, S. ve Mizutani, T. (2011). Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of clinical neurophysiology*, 28(4), 384–7.
- Mostile, G., Giuliano, L., Monastero, R., Luca, A., Cicero, C. E., Donzuso, G. ve ark. (2019). Electro cortical networks in Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment. The PaCoS study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 64, 156-162.

- Mulert, C., Gallinat, J., Pascual-Marqui, R., Dorn, H., Frick, K., Schlattmann, P. ve ark. (2001). Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *NeuroImage*, 13(4), 589–600.
- Mulert, C., Seifert, C., Leicht, G., Kirsch, V., Ertl, M., Karch, S. ve ark. (2008). Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. *NeuroImage*, 42(1), 158–168.
- Müller-Dahlhaus, J. F. M., Orekhov, Y., Liu, Y. ve Ziemann, U. (2008). Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Experimental Brain Research*, 187(3), 467–475.
- Murugaraja, V., Shivakumar, V., Sivakumar, P. T., Sinha, P. ve Venkatasubramanian, G. (2017). Clinical utility and tolerability of transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment. *Asian Journal of Psychiatry*, 30, 135–140.
- Näätänen, R. (1975). Selective attention and evoked potentials in humans - A critical review. *Biological Psychology*, 2(4), 237–307.
- Näätänen, R., Simpson, M. ve Loveless, N. E. (1982). Stimulus deviance and evoked potentials. *Biological Psychology*, 14(1–2), 53–98.
- Näätänen, R. ve Picton, T. (1987). The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology*, 24(4), 375–425.
- Nagamoto, H. T., Adler, L. E., Waldo, M. C., Griffith, J. ve Freedman, R. (1991). Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophrenia Research*, 4(1), 31–40.
- Naismith, S. L., Mowszowski, L., Diamond, K. ve Lewis, S. J. G. (2013). Improving memory in Parkinson's disease: A healthy brain ageing cognitive training program. *Movement Disorders*, 28(8), 1097–1103.
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M. ve ark. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics*, 46(9), 989–993.
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G. ve ark. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 687909.
- Naskar, S., Sood, S. K. ve Goyal, V. (2010). Effect of acute deep brain stimulation of

- the subthalamic nucleus on auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 16(4), 256–60.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I. ve ark. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
- Nee, D. E., Wager, T. D. ve Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1–17.
- Neitzel, J., Franzmeier, N., Rubinski, A. ve Ewers, M. (2019). Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory. *Neurology*, 93(4), E347–E357.
- Nelson, J. T., McKinley, R. A., Golob, E. J., Warm, J. S. ve Parasuraman, R. (2014). Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*, 85, 909–917.
- Neshige, R., Barrett, G. ve Shibasaki, H. (1988). Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51(9), 1120–1125.
- Neufeld, M. Y., Blumen, S., Aitkin, I., Parmet, Y. ve Korczyn, A. D. (1994). EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia (Basel, Switzerland)*, 5(1), 23–8.
- Neuper, C. ve Pfurtscheller, G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International journal of psychophysiology*, 43(1), 41–58.
- Nicoletti, A., Luca, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Mostile, G. Davì, M. ve ark. (2019). Incidence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: The Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 21.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Van Den Wildenberg, W. ve Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17–26.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G. ve Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and

- the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510.
- Nikolin, S., Martin, D., Loo, C. K., Iacoviello, B. M. ve Boonstra, T. W. (2019). Assessing neurophysiological changes associated with combined transcranial direct current stimulation and cognitive emotional training for treatment-resistant depression. *European Journal of Neuroscience*, 51(10), 2119-2133.
- Nilsson, J., Lebedev, A. V., Rydström, A. ve Lövdén, M. (2017). Direct-Current Stimulation Does Little to Improve the Outcome of Working Memory Training in Older Adults. *Psychological Science*, 28(7), 907–920.
- Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Telles, R., Richards, L., Porges, E. ve ark. (2019). Effects of in-Scanner Bilateral Frontal tDCS on Functional Connectivity of the Working Memory Network in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11,51.
- Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Kraft, J. N., von Mering, O., Aksu, S. ve ark. (2019). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Paired With Cognitive Training on Functional Connectivity of the Working Memory Network in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11,340.
- Nitsche, M. A. ve Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–901.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W. ve ark. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2223.
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S. ve ark. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 568(1), 291-303.
- Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T. ve Nakashima, K. (2013). Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep medicine*, 14(2), 131–5.
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J. ve ark. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*, 72(6), 893–901.
- O'Brien, J. T., Colloby, S., Fenwick, J., Williams, E. D., Firbank, M., Burn, D. ve ark. (2004). Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the

- differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Archives of neurology*, 61(6), 919–25.
- Oldfield, R.C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory". *Neuropsychologia*. 9 (1): 97–113.
- O’Neil-Pirozzi, T. M., Doruk, D., Thomson, J. M. ve Fregni, F. (2017). Immediate memory and electrophysiologic effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on neurotypical individuals and individuals with chronic traumatic brain injury: a pilot study. *The International journal of neuroscience*, 127(7), 592–600.
- Oertel, W. H., Henrich, M. T., Janzen, A. ve Geibl, F. F. (2019). The locus coeruleus: Another vulnerability target in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1423-1429.
- Ogden, J. A. (2005). *Fractured minds: A case-study approach to clinical neuropsychology*. Oxford University Press.
- Ohara, K., Kondo, N. ve Ohara, K. (1998). Changes of monoamines in post-mortem brains from patients with diffuse Lewy body disease. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 22(2), 311–7.
- Dubbelink, K. T. O, E. Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W. R., Stam, C. J. ve Berendse, H. W. (2013). 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.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of clinical neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- Opitz, A., Yeagle, E., Thielscher, A., Schroeder, C., Mehta, A. D. ve Milham, M. P. (2018). On the importance of precise electrode placement for targeted transcranial electric stimulation. *NeuroImage*, 181, 560–567.
- Otten, L. J. ve Rugg, M. D. (2005). *Interpreting Event-Related Brain Potentials*.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson’s disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 10(6), 525–37.
- Öktem, Ö. (1992). A verbal test of memory processes. *Arch Neuropsychiatry*, 29, 196-206.
- Özdilek, B. ve Kenangil, G. (2014). Validation of the Turkish Version of the Montreal

- Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *The Clinical neuropsychologist*, 28(2), 333–43.
- Özmüş, G., Yerlikaya, D., Gökçeoğlu, A., Savaş, D. D. E., Çakmur, R., Çolakoğlu, B. D. ve Yener, G. G. (2017). Demonstration of early cognitive impairment in Parkinson's disease with visual p300 responses. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 54(1), 21–27.
- Pacchetti, C., Manni, R., Zangaglia, R., Mancini, F., Marchioni, E., Tassorelli, C. ve ark. (2005). Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(11), 1439–1448.
- Pagano, G., Rengo, G., Pasqualetti, G., Femminella, G. D., Monzani, F., Ferrara, N. ve ark. (2015). Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(7), 767–773.
- Pahwa, R., Paolo, A., Troster, A. ve Koller, W. (1998). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 5(5), 431–441.
- Pal, G., O'Keefe, J., Robertson-Dick, E., Bernard, B., Anderson, S. ve Hall, D. (2016). Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13(1), 1–8.
- Pang, S., Borod, J. C., Hernandez, A., Bodis-Wollner, I., Raskin, S., Mylin, L. ve ark. (1990). The auditory P300 correlates with specific cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section*, 2(4), 249–264.
- París, A. P., Saleta, H. G., de la Cruz Crespo Maraver, M., Silvestre, E., Freixa, M. G., Torrellas, C. P. ve ark. (2011). Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(7), 1251–1258.
- Park, S.-H., Seo, J.-H., Kim, Y.-H. ve Ko, M.-H. (2014). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *NeuroReport*, 25(2), 122–126.
- Park, Y. ve Waldman, I. D. (2014). Influence of the COMT val108/158met polymorphism on continuous performance task indices. *Neuropsychologia*, 61(1),

45–55.

- Paul-Jordanov, I., Bechtold, M. ve Gawrilow, C. (2010). Methylphenidate and if-then plans are comparable in modulating the P300 and increasing response inhibition in children with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(3), 115–126.
- Paulus, W. (2004). Chapter 75 Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57, 708–714.
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602–617.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.B. ve Alves, G. (2013). Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 70(5), 580.
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Reinikainen, K. ve Partanen, J. (1995). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(1), 47–52.
- Pellecchia, M. T., Picillo, M., Santangelo, G., Longo, K., Moccia, M., Erro, R. ve ark. (2015). Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta neurologica Scandinavica*, 131(5), 275–81.
- Penny, W. D., Kiebel, S. J., Kilner, J. M. ve Rugg, M. D. (2002). Event-related brain dynamics. *Trends in Neurosciences*, 25(8), 387–389.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llloch, R., Compta, Y. ve ark. (2013). Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain stimulation*, 6(1), 16–24.
- Pereira, J. B., Aarsland, D., Ginestet, C. E., Lebedev, A. V., Wahlund, L.O., Simmons, A. ve ark. (2015). Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 36(8), 2980–95.
- Perriol, M.P., Dujardin, K., Derambure, P., Marcq, A., Bourriez, J.L., Laureau, E. ve ark. (2005). Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(1), 106–8.
- Perry, E. K., Curtis, M., Dick, D. J., Candy, J. M., Atack, J. R., Bloxham, C. A. ve ark. (1985). Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease:

- comparisons with Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 48(5), 413–21.
- Peterson, A. C. ve Li, C. S. R. (2018). Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's Diseases-An overview of imaging studies. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10,127.
- Petit, G., Cimochovska, A., Kornreich, C., Hanak, C., Verbanck, P. ve Campanella, S. (2014). Neurophysiological correlates of response inhibition predict relapse in detoxified alcoholic patients: Some preliminary evidence from event-related potentials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1025–1037.
- Philipova, D., Gatchev, G., Vladova, T. ve Georgiev, D. (1997). Event-related potentials in Parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 27(1), 69–78.
- Picton, T. W., Alain, C., Woods, D. L., John, M. S., Scherg, M., Valdes-Sosa, P. ve ark. (1999). Intracerebral Sources of Human Auditory-Evoked Potentials. *Audiology and Neuro-Otology*, 4(2), 64–79.
- Pirtosek, Z., Jahanshahi, M., Barrett, G. ve Lees, A. J. (2001). Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes: an event-related potential study. *Annals of neurology*, 50(5), 567–73.
- Pluck, G. C. ve Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636–642.
- Polanía, R., Nitsche, M. A. ve Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, 32(8), 1236–1249.
- Poletti, M., Emre, M. ve Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(8), 579–586.
- Poletti, M. ve Bonuccelli, U. (2013). Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 3(2), 101–13.
- Polich, J., Howard, L. ve Starr, A. (1983). P300 Latency Correlates with Digit Span. *Psychophysiology*, 20(6), 665–669.
- Polich, J., Ehlers, C. L., Otis, S., Mandell, A. J. ve Bloom, F. E. (1986). P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness.

- Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(2), 138-144.
- Polich, J. ve Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*, 41(2), 103–146.
- Polich, J. (1998). P300 clinical utility and control of variability. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 15(1), 14–33.
- Polich, J. ve Herbst, K. L. (2000). P300 as a clinical assay: Rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*, 38(1), 3–19.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Pontifex, M. B. ve Hillman, C. H. (2007). Neuroelectric and behavioral indices of interference control during acute cycling. *Clinical Neurophysiology*, 118(3), 570–580.
- Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S. ve ark. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(6), 720–6.
- Powell, T. Y., Boonstra, T. W., Martin, D. M., Loo, C. K. ve Breakspear, M. (2014). Modulation of Cortical Activity by Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Affective Disorder. *PLoS ONE*, 9(6), e98503.
- Praamstra, P. ve Plat, F. M. (2001). Failed suppression of direct visuomotor activation in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(1), 31–43.
- Prasher, D. ve Findley, L. (1991). Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: An electrophysiological investigation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 54(7), 603–609.
- Prehn, K., Stengl, H., Grittner, U., Kosiolek, R., Ölschläger, A., Weidemann, A. ve ark. (2017). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 551–561.
- Przedborski, S. ve Jackson-Lewis, V. (1998). Mechanisms of MPTP toxicity. *Movement disorders*, 13 Suppl 1, 35–8.
- Pugnetti, L., Baglio, F., Farina, E., Alberoni, M., Calabrese, E., Gambini, A. ve ark. (2010). EEG evidence of posterior cortical disconnection in PD and related

- dementias. *The International journal of neuroscience*, 120(2), 88–98.
- Pulvermüller, F., Lutzenberger, W., Müller, V., Mohr, B., Dichgans, J. ve Birbaumer, N. (1996). P3 and contingent negative variation in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(6), 456–467.
- Pupíková, M. ve Rektorová, I. (2019). Non-pharmacological management of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 127(5), 799–820.
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C. ve Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain stimulation*, 2(4), 215–28, 228.e1–3.
- Randver, R. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications. *Journal of the Neurological Sciences*, 393, 88–99.
- Raskin, S. A., Borod, J. C. ve Tweedy, J. (1990). Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychology review*, 1(3), 185–221.
- Rassovsky, Y., Dunn, W., Wynn, J. K., Wu, A. D., Iacoboni, M., Hellemann, G. ve ark. (2018). Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS ONE*, 13(5), e0197023.
- Reed, T. ve Kadosh, R. C. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(6), 1123–1130.
- Ridenour, T. A. ve Dean, R. S. (1999). Parkinson's Disease and Neuropsychological Assessment. *International Journal of Neuroscience*, 99(42008), 1–18.
- Rilizka, E., Roth, J., Spakova, N., Mecir, P., Jech, R., Riizika, E. ve ark. (1994). Apomorphine induced cognitive changes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 998–1001.
- Rinne, J. O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M. ve ark. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, 57(4), 470–5.
- Ritter, W., Simson, R. ve Vaughan, H. G. (1983). Event-Related Potential Correlates of

- Two Stages of Information Processing in Physical and Semantic Discrimination Tasks. *Psychophysiology*, 20(2), 168–179.
- Roche, R. A. P., Garavan, H., Foxe, J. J. ve O'Mara, S. M. (2005). Individual differences discriminate event-related potentials but not performance during response inhibition. *Experimental Brain Research*, 160(1), 60–70.
- Roche, N., Geiger, M. ve Bussel, B. (2015). Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 214–219.
- Rogasch, N. C., Dartnall, T. J., Cirillo, J., Nordstrom, M. A. ve Semmler, J. G. (2009). Corticomotor plasticity and learning of a ballistic thumb training task are diminished in older adults. *Journal of Applied Physiology*, 107(6), 1874–1883.
- Rossi, S., Cappa, S. F., Babiloni, C., Pasqualetti, P., Miniussi, C., Carducci, F. ve ark. (2001). Prefrontal cortex in long-term memory: An “interference” approach using magnetic stimulation. *Nature Neuroscience*, 4(9), 948–952.
- Rustamov, N., Rodriguez-Raecke, R., Timm, L., Agrawal, D., Dressler, D., Schrader, C. ve ark. (2013). Absence of congruency sequence effects reveals neurocognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 51(14), 2976–2987.
- Sadleir, R. J., Vannorsdall, T. D., Schretlen, D. J. ve Gordon, B. (2010). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *NeuroImage*, 51(4), 1310–8.
- Samar, V. J., Bopardikar, A., Rao, R. ve Swartz, K. (1999). Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: A conceptual tutorial. *Brain and Language*, 66(1), 7–60.
- Sampedro, F., Marín-Lahoz, J., Martínez-Horta, S., Pagonabarraga, J. ve Kulisevsky, J. (2019). Reduced gray matter volume in cognitively preserved COMT 158Val/Val Parkinson's disease patients and its association with cognitive decline. *Brain imaging and behavior*, 14(2), 321–328.
- Sandrini, M., Cappa, S. F., Rossi, S., Rossini, P. M. ve Miniussi, C. (2003). The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(6), 855–861.
- Sandrini, M., Censor, N., Mishoe, J. ve Cohen, L. G. (2013). Causal Role of Prefrontal Cortex in Strengthening of Episodic Memories through Reconsolidation. *Current Biology*, 23(21), 2181–2184.
- Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., Rosini, S., Cohen, L. G. ve Cotelli, M.

- (2014). Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 289.
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K. ve ark. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism & related disorders*, 21(10), 1219–26.
- Saredakis, D., Collins-Praino, L. E., Gutteridge, D. S., Stephan, B. C. M. ve Keage, H. A. D. (2019). Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 65, 20-31.
- Sawaki, L., Yaseen, Z., Kopylev, L. ve Cohen, L. G. (2003). Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Annals of Neurology*, 53(4), 521–524.
- Sayers, B. M., Beagley, H. A. ve Henshall, W. R. (1974). The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature*, 247(5441), 481–3.
- Schmajuk, M., Liotti, M., Busse, L. ve Woldorff, M. G. (2006). Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia*, 44(3), 384–395.
- Schmiedt, C., Brand, A., Hildebrandt, H. ve Başar-Eroğlu, C. (2005). Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain research. Cognitive brain research*, 25(3), 936–47.
- Schnitzler, A. ve Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 285-296.
- Schrag, A., Siddiqui, U. F., Anastasiou, Z., Weintraub, D. ve Schott, J. M. (2017). Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *The Lancet. Neurology*, 16(1), 66–75.
- Schroder, E., Dubuson, M., Dousset, C., Mortier, E., Kornreich, C. ve Campanella, S. (2020). Training Inhibitory Control Induced Robust Neural Changes When Behavior Is Affected: A Follow-up Study Using Cognitive Event-Related Potentials. *Clinical EEG and Neuroscience*, 51(5), 303–316.
- Schroeder, P. A., Schwippel, T., Wolz, I. ve Svaldi, J. (2020). Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control. *Brain*

- Stimulation, 13(5):1159-1167.
- Seer, C., Lange, F., Georgiev, D., Jahanshahi, M. ve Kopp, B. (2016). Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 691–714.
- Selekler, K., Cangöz, B. ve Uluç, S. (2010). Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Türk Geriatri Dergisi*, 13(3), 166-171.
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S. ve ark. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Movement Disorders*, 34(2), 180-198.
- Serizawa, K., Kamei, S., Morita, A., Hara, M., Mizutani, T., Yoshihashi, H. ve ark. (2008). Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *Journal of clinical neurophysiology*, 25(6), 361–6.
- Shah, A. S., Bressler, S. L., Knuth, K. H., Ding, M., Mehta, A. D., Ulbert, I. ve ark. (2004). Neural Dynamics and the Fundamental Mechanisms of Event-related Brain Potentials. *Cortex*, 14, 476–483.
- Shiozawa, P. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Panic Disorder: A Case Study. *Journal of Depression and Anxiety*, 1-3.
- Siderowf, A., Xie, S. X., Hurtig, H., Weintraub, D., Duda, J., Chen-Plotkin, A. ve ark. (2010). CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*, 75(12), 1055–61.
- Sidransky, E. ve Lopez, G. (2012). The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet. Neurology*, 11(11), 986–98.
- Sieroka, N., Dosch, H. G., Specht, H. J. ve Rupp, A. (2003). Additional neuromagnetic source activity outside the auditory cortex in duration discrimination correlates with behavioural ability. *NeuroImage*, 20(3), 1697–1703.
- Simons, J. S. ve Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637–648.
- Sinanović, O., Kapidžić, A., Kovacević, L., Hudić, J. ve Smajlović, D. (2005). EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Medicinski arhiv*, 59(5), 286–7.
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G. ve ark.

- (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(4), 462–6.
- Singer, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 929, 123–46.
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B. ve ark. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement disorders*, 33(2), 208–218.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J. ve Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: The P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 704–714.
- Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K. ve Siniatchkin, M. (2017). Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, 124(1), 133–144.
- Sohn, Y. H., Kim, G. W., Huh, K. ve Kim, J. S. (1998). Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 158(1), 83–7.
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Pääkkönen, A. ve Riekkinen, P. (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 79(3), 159–65.
- Sommer, W. ve Matt, J. (1990). Awareness of P300-Related Cognitive Processes: A Signal Detection Approach. *Psychophysiology*, 27(5), 575–585.
- Soyata, A. Z., Aksu, S., Woods, A. J., İşçen, P., Saçar, K. T. ve Karamürsel, S. (2018). Effect of transcranial direct current stimulation on decision making and cognitive flexibility in gambling disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(3), 275–284.
- Spittgerber, M., Salvador, R., Brauer, H., Breitling-Ziegler, C., Prehn-Kristensen, A., Krauel, K. ve ark. (2020). Individual Baseline Performance and Electrode Montage Impact on the Effects of Anodal tDCS Over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 349.
- Spreeen, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (2nd ed.), New York: Oxford University Press.
- Spronk, D., Arns, M., Bootsma, A., van Ruth, R. ve Fitzgerald, P. B. (2008).

- Long term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(3), 118–124.
- Squires, K. C., Hillyard, S. A. ve Lindsay, P. H. (1973). Vertex potentials evoked during auditory signal detection: Relation to decision criteria. *Perception & Psychophysics*, 14(2), 265–272.
- Stampfer, H. G. ve Baslar, E. (1985). Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. *International Journal of Neuroscience*, 26(3–4), 181–196.
- Standage, D., Blohm, G. ve Dorris, M. C. (2014). On the neural implementation of the speed-accuracy trade-off. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 236.
- Stanislaw, H. ve Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 31(1), 137–149.
- Stanzione, P., Fattapposta, F., Giunti, P., D'Alessio, C., Tagliati, M., Affricano, C. ve Amabile, G. (1991). P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 80(5), 446–453.
- Starkstein, S. E., Esteguy, M., Berthier, M. L., Garcia, H. ve Leiguarda, R. (1989). Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 52(3), 338–340.
- Stav, A. L., Aarsland, D., Johansen, K. K., Hessen, E., Auning, E. ve Fladby, T. (2015). Amyloid- β and α -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(7), 758–64.
- Stephens, J. A. ve Berryhill, M. E. (2016). Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimulation*, 9(4), 553–559.
- Steriade, M., Datta, S., Paré, D., Oakson, G. ve Curró Dossi, R. C. (1990). Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *The Journal of neuroscience*, 10(8), 2541–59.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R. R., da Silva, F. H. L. ve Mesulam, M. M. (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76(6), 481–508.

- Steriade, M., Nuñez, A. ve Amzica, F. (1993). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *The Journal of neuroscience*, 13(8), 3266–83.
- Stern, M. B., Doty, R. L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D. A. ve ark. (1994). Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, 44(2), 266–8.
- Stolze, H., Klebe, S., Baecker, C., Zechlin, C., Friege, L., Pohle, S. ve ark. (2005). Prevalence of gait disorders in hospitalized neurological patients. *Movement disorders*, 20(1), 89–94.
- Stonsaovapak, C., Hemrungrroj, S., Terachinda, P. ve Piravej, K. (2020). Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation at the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex on the Cognitive Function in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 101(8), 1279–1287.
- Strik, W. K., Fallgatter, A. J., Brandeis, D. ve Pascual-Marqui, R. D. (1998). Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: Evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials*, 108(4), 406–413.
- Strozyk, D., Blennow, K., White, L. R. ve Launer, L. J. (2003). CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, 60(4), 652–6.
- Stubendorff, K., Aarsland, D., Minthon, L. ve Londos, E. (2012). The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PloS one*, 7(10), e45451.
- Suarez-García, D. M. A., Grisales-Cárdenas, J. S., Zimmerman, M. ve Cardona, J. F. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 11, 165.
- Summers, J. J., Kang, N. ve Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. *Ageing Research Reviews*, 25, 42-54.
- Sur, S. ve Sinha, V. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1), 70.

- Şahin, N. H. (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*, 7(23), 3-13.
- Şirin, T. C., Aksu, S., Kurt, A., Karamürsel, S. ve Baykan, B. (2019). Efficacy and mechanisms of transcranial electrical stimulation in headache disorders. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 36(2), 57-68.
- Tachibana, H., Aragane, K., Miyata, Y. ve Sugita, M. (1997). Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 149(1), 47–56.
- Talsma, L. J., Kroese, H. A. ve Slagter, H. A. (2017). Boosting cognition: Effects of multiple-session transcranial direct current stimulation on working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(4), 755–768.
- Tamm, L., Narad, M. E., Antonini, T. N., O'Brien, K., M. Hawk, L. W. ve Epstein, J. N. (2012). Reaction Time Variability in ADHD: A Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 500-508.
- Tanaka, T., Takano, Y., Tanaka, S., Hironaka, N., Kobayashi, K., Hanakawa, T. ve ark. (2013). Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 6.
- Tard, C., Demailly, F., Delval, A., Semah, F., Defebvre, L., Dujardin, K. ve ark. (2015). Hypometabolism in Posterior and Temporal Areas of the Brain is Associated with Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(3), 569–74.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A. ve Lang, A. E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and cognition*, 13(2), 211–32.
- Tejero, G. ve Macizo, P. (2020). Simple additions: Dissociation between retrieval and counting with electrophysiological indexes. *International Journal of Psychophysiology*, 149, 48–59.
- Teramoto, H., Morita, A., Ninomiya, S., Akimoto, T., Shiota, H. ve Kamei, S. (2016). Relation between Resting State Front-Parietal EEG Coherence and Executive Function in Parkinson's Disease. *BioMed Research International*, 2016, 2845754
- Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A. ve ark. (2012). Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*, 79(23), 2226–32.

- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R. ve Smith, A. D. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Frontiers in neuroscience*, 11, 641.
- Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., Smania, N., Moretto, G. ve ark. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(7), 822–5.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J. ve Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167–177.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R. ve Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2649–2653.
- Trés, E. S. ve Brucki, S. M. D. (2014). Processamento visuoespacial: Uma revisão de conceitos básicos a atuais. *Dementia e Neuropsychologia*, 8(2), 175–181.
- Trung, J., Hanganu, A., Jobert, S., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Kibreab, M. ve ark. (2019). Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 66, 3-8.
- Tsuchiya, H., Yamaguchi, S. ve Kobayashi, S. (2000). Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38(5), 645–654.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M. ve Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2016–2020.
- Udupa, K. ve Chen, R. (2013). Motor cortical plasticity in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 4, 128.
- Ulam, F., Shelton, C., Richards, L., Davis, L., Hunter, B., Fregni, F. ve ark. (2015). Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clinical Neurophysiology*, 126(3), 486–496.
- Ulusoy, M. (1993) Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

- Uslu, A., Ergen, M., Demirci, H., Lohmann, E., Hanağası, H. ve Demiralp, T. (2020). Event-related potential changes due to early-onset Parkinson's disease in parkin (PARK2) gene mutation carriers and non-carriers. *Clinical Neurophysiology*, 131(7), 1444–1452.
- Uysal-Cantürk, P., Hanağası, H. A., Bilgiç, B., Gürvit, H. ve Emre, M. (2018). An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 148–153.
- Van Veen, V. ve Carter, C. S. (2002). The tinning of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 593–602.
- Varoli, E. Pisoni, A. Mattavelli, G. C. Vergallito, A. Gallucci, A. Mauro, L. D. ve ark. (2018). Tracking the effect of cathodal transcranial direct current stimulation on cortical excitability and connectivity by means of TMS-EEG. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 319.
- Verveer, I., Remmerswaal, D., van der Veen, F. M. ve Franken, I. H. A. (2020). Long-term tDCS effects on neurophysiological measures of cognitive control in tobacco smokers. *Biological Psychology*, 156, 107962.
- Vidor, L. P., Deitos, A., de Souza, I. C. C., Torres, I. L. S., Medeiros, L. F., Caumo, W. ve ark. (2012). Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 110.
- Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U. ve Brunelin, J. (2018). Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiologie Clinique*, 48(2), 89-92.
- Vogel, E. K. ve Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190–203.
- Von Stein, A. ve Sarnthein, J. (2000). 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.
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C. ve Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(8), 1541–1544.
- Vriend, C. (2018). The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell and Tissue Research*,

373(1), 327-336.

- Walderhaug, E., Magnusson, A., Neumeister, A., Lappalainen, J., Lunde, H., Refsum, H. ve ark. (2007). Interactive Effects of Sex and 5-HTTLPR on Mood and Impulsivity During Tryptophan Depletion in Healthy People. *Biological Psychiatry*, 62(6), 593–599.
- Walton, C. C., Mowszowski, L., Gilat, M., Hall, J. M., O’Callaghan, C., Muller, A. J. ve ark. (2018). Cognitive training for freezing of gait in Parkinson’s disease: a randomized controlled trial. *npj Parkinson’s Disease*, 4(1):15.
- Wang, L., Kuroiwa, Y., Kamitani, T., Takahashi, T., Suzuki, Y. ve Hasegawa, O. (1999). Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson’s disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 67(4), 497–503.
- Wang, L., Kuroiwa, Y., Li, M., Wang, J. ve Kamitani, T. (2001). Do P1 and N1 evoked by the ERP task reflect primary visual processing in Parkinson’s disease?. *Documenta ophthalmologica*, 102(1), 83-93.
- Wang, H., Wang, Y., Wang, D., Cui, L., Tian, S. ve Zhang, Y. (2002). Cognitive impairment in Parkinson’s disease revealed by event-related potential N270. *Journal of the neurological sciences*, 194(1), 49–53.
- Wang, D., Zhou, C. ve Chang, Y. K. (2015). Acute exercise ameliorates craving and inhibitory deficits in methamphetamine: An ERP study. *Physiology and Behavior*, 147, 38–46.
- Warner, C. B., Ottman, A. A. ve Brown, J. N. (2018). The role of atomoxetine for Parkinson disease-related executive dysfunction: A systematic review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(6), 627-631.
- Waschke, L., Tune, S. ve Obleser, J. (2019). Local cortical desynchronization and pupil-linked arousal differentially shape brain states for optimal sensory performance. *eLife*, 8, e51501.
- Watson, G. S., Cholerton, B. A., Gross, R. G., Weintraub, D., Zabetian, C. P., Trojanowski, J. Q. ve ark. (2013). Neuropsychologic assessment in collaborative Parkinson’s disease research: A proposal from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Morris K. Udall Centers of Excellence for Parkinson’s Disease Research at the University of Pennsylvania. *Alzheimer’s and Dementia*, 9(5), 609-614.
- Wechsler, D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. The

- Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, New York, 65-66
- Weil, R. S., Costantini, A. A. ve Schrag, A. E. (2018). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease—What Is It? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(4), 1-11.
- Weintraub, S. (2000). Neuropsychological Assessment of Mental State. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. Mesulam MM (Ed) New York.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F. ve Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: Evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biological Psychiatry*, 47(1), 51-60.
- Wijers, A. A., Okita, T., Mulder, G., Mulder, L. J., Lorist, M. M., Poiesz, R. ve ark. (1987). Visual search and spatial attention: ERPs in focussed and divided attention conditions. *Biological psychology*, 25(1), 33-60.
- Wilkinson, R. T. ve Seales, D. M. (1978). EEG event-related potentials and signal detection. *Biological Psychology*, 7(1-2), 13-28.
- Willemsen, R., Falkenstein, M., Schwarz, M., Müller, T. ve Beste, C. (2011). Effects of aging, Parkinson's disease, and dopaminergic medication on response selection and control. *Neurobiology of Aging*, 32(2), 327-335.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W. ve ark. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 11), 2958-69.
- Williams-Gray, C. H., Goris, A., Saiki, M., Foltynie, T., Compston, D. A. S., Sawcer, S. J. ve ark. (2009). Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 256(3), 493-8.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W. ve ark. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(11), 1258-64.
- Winder-Rhodes, S. E., Evans, J. R., Ban, M., Mason, S. L., Williams-Gray, C. H., Foltynie, T. ve ark. (2013). Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*, 136(2), 392-399.
- Winkler, C., Reis, J., Hoffmann, N., Gellner, A. K., Münkel, C., Curado, M. R. ve ark.

- (2017). Anodal transcranial direct current stimulation enhances survival and integration of dopaminergic cell transplants in a rat Parkinson model. *eNeuro*, 4(5).
- Womelsdorf, T. ve Fries, P. (2006). Neuronal coherence during selective attentional processing and sensory-motor integration. *Journal of physiology, Paris*, 100(4), 182–93.
- Wood, K. L., Myall, D. J., Livingston, L., Melzer, T. R., Pitcher, T. L., MacAskill, M. R. ve ark. (2016). Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *npj Parkinson's Disease*, 2(1), 15027.
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P. ve ark. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031–1048.
- Wright, M. J., Geffen, G. M. ve Geffen, L. B. (1996). ERP Measures of Stimulus Processing during an Auditory Oddball Task in Parkinson's Disease: Evidence for an Early Information Processing Deficit. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2(1), 13–21.
- Yamaguchi, S., Yamagata, S. ve Kobayashi, S. (2000). Cerebral asymmetry of the “top-down” allocation of attention to global and local features. *The Journal of neuroscience*, 20(9).
- Yang, C., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., McClure, M. A. ve ark. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain and behavior*, 8(11), e01132.
- Yang, J. C., Rodriguez, A., Royston, A., Niu, Y. Q., Avar, M., Brill, R. ve ark. (2016). Memantine Improves Attentional Processes in Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: Electrophysiological Evidence from a Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, 6(1), 1–9.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J. ve ark. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308–16.
- Ye, F. Q., Allen, P. S. ve Martin, W. R. (1996). Basal ganglia iron content in Parkinson's disease measured with magnetic resonance. *Movement disorders*, 11(3), 243–9.
- Yeung, N., Bogacz, R., Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S. ve Cohen, J. D. (2007). Theta phase resetting and the error-related negativity. *Psychophysiology*, 44(1), 39–49.

- Yeung, N., Botvinick, M. M. ve Cohen, J. D. (2004). The neural basis of error detection: Conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931.
- Yılmaz, F. T., Özkaynak, S. S. ve Barçın, E. (2017). Contribution of auditory P300 test to the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurological sciences*, 38(12), 2103–2109.
- Yılmaz, N. H., Çalışoğlu, P., Güntekin, B. ve Hanoğlu, L. (2020). Correlation between alpha activity and neuropsychometric tests in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 738, 135346.
- Yu, J., Lam, C. L. M., Man, I. S. C., Shao, R. ve Lee, T. M. C. (2020). Multi-Session Anodal Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation does not Improve Executive Functions among Older Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(4), 372–381.
- Yun, K., Song, I.U. ve Chung, Y.A. (2016). Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 49.
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L. ve Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: Combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*, 12(1), 1-11.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., ve Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology*, 16(4), 193–210.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A. ve ark. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 28(7), 1127–44.

FORMLAR

EK1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Adı Soyadı ve Cep Tel				
Yaş ve cinsiyet, el (Yaş 40-80 olmalı)				
Eğitim süresi (>5 yıl olmalı)				
Eşlik eden hastalıklar				
MoCA				
Hastalık başlangıç yaşı (>40 olmalı)				
Hastalık süresi				
Hoehn-Yahr				
UPDRS-3				
<u>L-Dopa eşdeğer Doz</u>	levodopa/karbidopa + (levodopa/karbidopa CR x 0.75) + eğer tolkapon kullanıyorsa [levodopa/karbidopa + (levodopa/karbidopa CR x 0.75) x 0.25 + (pramipeksol x 67.75) + (pergolid x 100) + (ropinirol x 16.67) + (bromokriptin x 10). DEĞERİ:			
Kullanılan ilaçlar	Dopadex: Sinemet: Madopar: Rasalin: Azilect: Etkinia: Diğer:	Antipar: Stalevo: Levokapon: PK-Merz: Requip: Vidant:	Parkyn: Pexa: Ramipex: Pranow: Pradose: Parlodel:	Parkipex: Pexola: Pacto: Dopalevo: Moverdin: Tasmar:

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK TANILI PARKİNSON
HASTALARINDA TRANSKRANİYAL ELEKTRİKSEL UYARIMIN
BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN ÜZERİNE ETKİSİ-2

ORJİNALLİK RAPORU

%**2**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%**1**

2

[Submitted to Istanbul University](#)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

3

acikerisim.deu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

openaccess.maltepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

research.hanze.nl

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

doczz.net

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

www.parinc.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

archive.org