

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLMAYAN
PARKİNSON HASTALIĞI OLGULARINDA
BOYLAMSAL İSTİRAHAT EEG İNCELEMESİ**

DR. ARZU MAHARRAMOVA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

**KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLMAYAN PARKİNSON
HASTALIĞI OLGULARINDA BOYLAMSAL
İSTİRAHAT EEG İNCELEMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ARZU MAHARRAMOVA

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. GÖRSEV G. YENER

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
<i>TEŞEKKÜR</i>	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	3
1.2. Araştırmanın Amacı	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Parkinson Hastalığı.....	6
2.1.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri	6
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Patofizyoloji	8
2.1.4. Parkinson hastalığında kognisyon	8
2.1.5. Parkinson hastalığında Beyin Görüntüleme Çalışmaları	9
2.2. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri	9
2.2.1. Parkinson Hastalığında İstirahat Durumu EEG Bulguları	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
3.1. Araştırmanın Tipi	12
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	12
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	12

3.3.1.1. Sağlıklı Kontroller ve Kognitif Bozukluğu Olmayan PH olgularının Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri	14
3.4. Çalışma Materyali	15
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	15
3.5.1. Bağımsız Değişkenler	15
3.5.2. Bağımlı Değişkenler	15
3.6. Veri Toplama Araçları.....	15
3.6.1. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	15
3.6.1.1. Mini Mental Durum Testi (MMDT)	15
3.6.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)	15
3.6.1.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)	16
3.6.1.4. WMS-R Görsel Üretim Alt Testi.....	16
3.6.1.5. WMS-R Sayı Menzili Testleri.....	16
3.6.1.6. Sözel Akıcılık Testleri	16
Sözel akıcılık testleri kategorik ve fonemik olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır	16
3.6.1.7. Stroop Testi Çapa Formu	17
Stroop Testi,	17
3.6.1.8. Boston Adlandırma Testi	17
3.6.2. Elektrofizyolojik Ölçümler	17
3.6.2.1. Elektrofizyolojik Kayıtlama ve Analiz	17
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	18
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	19
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	20
3.10. Etik Kurul Onayı	20
4. BULGULAR.....	20

4.1. Bir Yıllık İzlem Sonrasında Örneklemin Klinik Özellikleri ve Nöropsikolojik Test Bulgularının Değerlendirilmesi	20
4.2. EEG Güç Spektrum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	20
4.2.1. Spontan Delta Gücü (0,5-3,9 Hz) Değerleri	24
4.2.2. Spontan Teta Gücü (4-7,9 Hz) Değerleri.....	27
4.2.3. Spontan Alfa Gücü (8-13 Hz) Değerleri.....	28
4.2.4. Spontan Alfa1 Gücü (8-10,4 Hz) Değerleri	30
4.2.5. Spontan Alfa2 Gücü (10,5-13 Hz) Değerleri	31
4.2.6. Spontan Beta Gücü (13-30 Hz) Değerleri.....	33
4.2.7. Spontan Beta1 Gücü (13-20 Hz) Değerleri.....	35
4.2.8. Spontan Beta2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri.....	37
4.2.9. Alt Grup Analizleri.....	39
4.3. Korelasyon Bulguları.....	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	56
EK-1 Veri Kayıt Formu.....	56
EK-2 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	57
EK-3 WMS Görsel Üretim Alt Testi	58
EK-4 WMS Sayı Dizileri Alt Testi.....	59
EK-5 Sözel Akıcılık Testileri	60
EK-6 Stroop Testi Çapa Formu	62
EK-7 SAAT ÇİZME TESTİ.....	63
EK-8 Basit Şekil Kopyalama Testi	64
EK-9 Boston Adlandırma Testi	65

EK-10 Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi	66
EK-11 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	67
EK-12 BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS).....	68
EK-13 Modifiye Hoehn / Yahr evrelemesi:	73
EK-14 Etik Kurul Onayı.....	74



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	13
Tablo 2. Araştırma Takvimi	18
Tablo 3. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Delta güç ölçümleri	25
Tablo 4. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Teta güç ölçümleri	27
Tablo 5. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa güç ölçümleri	29
Tablo 6. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa1 güç ölçümleri	30
Tablo 7. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa2 güç ölçümleri	32
Tablo 8. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta güç ölçümleri	34
Tablo 9. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta1 güç ölçümleri	36
Tablo 10. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta2 güç ölçümleri ...	38

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıçta frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.....	21
Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.....	22
Şekil 3. Sağlıklı Kontrollerin başlangıç ve bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.....	23
Şekil 4. PH-N olgularının başlangıç ve bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.....	24

KISALTMALAR

PH	Parkinson Hastalığı
PH-N	Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Hastalığı
PH-HKB	Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk
PH-D	Parkinson Hastalığı Demansı
MMDT	Mini mental Durum Testi
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeği
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
WMS	Wechsler Bellek Ölçeği
BAT	Boston Adlandırma Testi
GDÖ	Geriatrik Depresyon Ölçeği
FFT	Hızlı Fourier Dönüşümü
UPDRS	Birleşmiş Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
SS	Standart Sapma

Semboller

μV	Mikrovolt
Hz	Hertz
ms	Milisaniye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tez yazımı aşamasında desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım Prof.Dr. Görsev Gülmen Yener'e

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr.Kurşat Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İbrahim Öztura ve Prof.Dr. Erdem Yaka'ya

Asistanlık dönemimin ilk yılından itibaren desteğini esirgemeyen sayın kıdemlilerim Dr.Zaur ve Duygu Mehdiyev'e

Dört yılımı birlikte geçirdiğim, birlikte iyi ve zor günler yaşadığım, değerli eşkidemlilerim Özgecan Kaya ve Nurcan Akbulut, uzman olan kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma

Laboratuvarda tez süreci boyunca birlikte çalıştığım, sabırla bana destek olan Uzm.Psk. Deniz Yerlikaya başta olmak üzere Uzm.Psk. Duygu Hünerli, Uzm.Psk. Yağmur Özberk, Uzm.Psk. Ezgi Fide ve Psk. İlayda Kıyı'ya ve desteklerinden dolayı Dr.Öğr Üyesi Derya Durusu Emek Savaş'a

Azerbaycan'da olmalarına rağmen tüm eğitim hayatımda olduğu gibi, uzmanlık eğitimim boyunca da destekleriyle yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Arzu Maharramova

Nisan 2019

KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLMAYAN PARKİNSON HASTALIĞI OLGULARINDA BOYLAMSAL İSTİRAHAT EEG İNCELEMESİ

Arzu Maharramova¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson olguları (PH-N) ve sağlıklı bireylerde bir yıllık boylamsal izlemde istirahat EEG kayıtlarının güç analizi yöntemiyle incelenerek beyin dinamiklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya 19 PH-N (yaş ortalaması: 65,53) ile yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması: 65,95) dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara ayrıntılı bir nöropsikolojik değerlendirme bataryası uygulanmıştır. PH-N olguları UPDRS skorlarındaki değişikliğe göre iki gruba bölünmüştür. Ayrıca, uluslararası 10-20 sistemine göre istirahat EEG kayıtları alınmıştır. Güç ölçümleri Delta (0.5-3.9 Hz), Teta (4-7.9 Hz), Alfa (8-13 Hz), Alfa1 (8-10.4 Hz), Alfa2 (10.5-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Beta1(13-20 Hz) ve Beta2 (20-30 Hz) frekans bantlarından otomatik olarak ölçülmüştür. Her bir frekans bantlarında ölçülen güç değerlerinin analizleri ayrı ANOVA analizleri ile incelenmiştir.

Bulgular: Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA’da, değerlendirilen frekans bant güç değerlerinde Zaman x Grup etkileşim etkisi gözlenmemiştir. Bir yıllık izlemde UPDRS skoru artan bireylerin teta gücünün sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Sonuç: Teta gücündeki artış literatürde nörodejenerasyonun erken bir işareti olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada, PH-N olgularının kognitif profilleri değişmezken, motor semptomları ağırlaşan olgularda teta gücünün daha yüksek bulunması, teta gücündeki artışın kötüleşen motor semptomlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, istirahat EEG, Nöropsikolojik Değerlendirme

EVALUATION OF LONGITUDINAL RESTING STATE EEG IN COGNITIVELY NORMAL PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Arzu Maharramova¹

¹Department of Neurology, Dokuz Eylül University Medical School

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to evaluate the brain dynamics of cognitively normal Parkinson's disease (PD-N) patients in comparison to healthy controls by examining the resting state EEG recordings a one-year follow-up, using the power analysis method.

Method: 19 PD-N (mean age: 65.53) and age, education and sex-matched 20 healthy controls (mean age: 65.95) were included in the study. A detailed neuropsychological evaluation battery was applied to all participants. Then, the PD-N group was divided into two subgroups according to the change in UPDRS motor scores over one year follow-up. Additionally, resting EEG recordings were taken according to the international 10-20 system. Power was measured automatically from Delta (0.5-3.9 Hz), Theta (4-7.9 Hz), Alpha (8-13 Hz), Alpha1 (8-10.4 Hz), Alpha2 (10.5-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Beta1 (13-20 Hz) and Beta2 (20-30 Hz) frequency bands. Separate repeated measures ANOVAs were performed for each frequency band.

Results: Repeated measures ANOVA did not reveal any Time x Group interaction effect in any frequency band. The PD-N subgroup with the worsening UPDRS scores showed increased theta power compared to the healthy controls.

Conclusion: In this study, the cognitive profiles of the patients with PD-N remained stable as the patients with more severe motor symptoms showed increased theta power. These results suggested that the increased theta power might be associated with worsening of the motor symptoms.

Key Words: Parkinson's Disease, Resting State EEG, Neuropsychological Tests

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Parkinson Hastalığı (PH), istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite gibi tipik motor semptomlar ile karakterize, görülme sıklığı en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. PH’de ayrıca motor olmayan semptomlar da görülmekte; son yıllarda özellikle kognitif bozuklukların hastalığın prognozunu etkilediği bildirilmektedir (Candiah ve ark. 2009). Foltynie ve ark. (2004) çalışmalarında, PH olgularının üçte birinin tanı alma sürecinde kognitif bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Çeşitli çalışmalarda, olguların %30-35’inde erken evrede kognitif bozukluklar saptanmıştır (Kandiah ve ark. 2009; Poletti ve ark. 2011). Kognitif bozukluklar, bireylerin hayat kalitesini düşürmekte ve bakım veren yükünün artmasına sebep olmaktadır (Palavra ve ark. 2013).

PH olgularında, zaman içerisinde hafif kognitif bozukluk (PH-HKB) ve demans (PH-D) gelişebilmektedir. PH-HKB tanı kriterleri Litvan ve ark. (2012) tarafından yayınlanmıştır. Bu tarihten önce yayınlanmış olan çalışmalarda PH olguları demansı olan ve olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum, kognitif bozukluğu olmayan PH olguları (PH-N) ve PH-HKB olgularının çalışmalarda tek bir grupta incelenmesine sebep olmuştur. Ancak, PH-N ve PH-HKB grupları arasında kognitif etkileneşmelerin yanı sıra beyinde işlevsel (Hünerli, 2017) ve yapısal (Bayram ve ark. 2019) farklılaşmaların olduğu bulunmuştur.

EEG düşük maliyetli ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Bu özellikleri sebebiyle pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın tanı ve takip sürecinde güvenilir bir yöntem olarak önerilmektedir. Literatürde, PH olguları ile yapılan istirahat EEG çalışmaları yer almaktadır. PH olgularında istirahat EEG’si ile beyin dinamiklerinin incelendiği çoğu çalışmada delta ve teta gibi yavaş frekans bantlarında güç artışı bildirilmiştir (Caviness ve ark. 2007; Serizava ve ark. 2008; Soikkeli ve ark. 1991; Primavera ve Novello, 1992; Tanaka ve ark. 2000). PH olgularının PH-N, PH-HKB ve PH-D olarak sınıflandırıldığı ve birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise kognitif bozulmanın şiddeti arttıkça teta frekans bandında gücün kademeli olarak arttığı bildirilmektedir (Caviness ve ark. 2007; Fonseca ve ark. 2009). Bu çalışmalarda, PH-N olguları ile PH-HKB olguları arasında anlamlı farklar bildirilirken (Caviness ve ark. 2007), PH-N olguları ile sağlıklı bireyler arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Fonseca ve ark. 2009). Literatürde ayrıca üç yıllık izlem sonucunda demans geliştiren ve demans

geliştirmeyen olgular karşılaştırıldığında, demans geliştiren olgularda delta gücünde anlamlı olarak yükselme saptanmıştır (Caviness ve ark. 2015a).

Aynı zamanda bazı çalışmalarda PH süresi ile UPDRS motor skoru arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (Caviness ve ark. 2007). Caviness ve ark. (2007) çalışmasında belirgin kognitif bozulma ile PH süresi ve UPDRS motor skoru arasında anlamlı pozitif eğilim saptanmıştır. Ayrıca bazı kaynaklar motor UPDRS ve EEG frekans anormallikleri arasında bir korelasyon olduğunu belirtmiş ve bunun benzer alt kortikal sistemlerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (Neufeld ve ark. 1988). Ancak her iki fenomen de çok farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir; hem artan motor güçsüzlük, hem de EEG anormallikleri farklı beyin merkezleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Braak ve ark. 2005).

Henüz kognitif bozukluğun başlamadığı evrede PH olgularında kognitif bozulmayı öngörebilecek bir biyobelirtecini tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Bu durum, risk altındaki grupların tespit edilmesi ve önleyici tedavilerin planlanmasına yönelik önemli bir adım olacaktır. Bu doğrultuda, bu çalışmada henüz kognitif bozukluğu olmayan PH olguları ve sağlıklı kontrollerin başlangıçta ve bir yıllık izlem sonrasında beyin dinamiklerinin istirahat EEG bulguları incelenerek araştırılması planlanmıştır. Çalışma, 19 PH-N olgusu ve yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, çalışma grubunun homojen olması, sağlıklı kontrol grubunun bulunması ve araştırmanın boylamsal izlem içermesi açısından yüksek özgün değere sahiptir.

1.2. Araştırmanın Amacı

İdiopatik Parkinson Hastalığı, ön planda motor bozukluklar ile karakterize olup, motor olmayan semptomların da hastalığın herhangi bir aşamasında klinik tabloya sıklıkla eşlik ettiği ilerleyici bir profil izlenmektedir. Literatürde, PH’de gözlenen kognitif bozuklukların araştırılmasında istirahat EEG’sinin ucuz, girişimsel olmayan ve pratik bir biyomarker olabileceği bildirilmektedir (Caviness ve ark. 2015). Bu çalışmada, kognitif bozukluğu olmayan PH (PH-N) olgularının bir yıllık boylamsal izlemde istirahat EEG kayıtlarının güç analizi yöntemiyle incelenerek beyin dinamiklerinin incelenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

1. Başlangıçta, PH-N olgularının delta ve teta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden yüksektir.
2. Başlangıçta, PH-N olgularının alfa frekans bandında ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden düşüktür.
3. Bir yıllık izlem sonrasında, sağlıklı kontrollerin delta, teta, alfa ve beta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri başlangıç ölçümlerinden farklı değildir.
4. Bir yıllık izlem sonrasında, PH-N olgularının delta ve teta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri başlangıç ölçümlerinden yüksektir.
5. Bir yıllık izlem sonrasında, PH-N olgularının alfa frekans bandında ölçülen güç değerleri başlangıç ölçümlerinden düşüktür.
6. PH-N olgularının, hastalık şiddeti, hastalık süresi ve motor bozukluk şiddeti gibi klinik özellikleri ile delta, teta, alfa ve beta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri koreledir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri

PH, ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından “*An Essay on the Shaking Palsy*” adlı monografisinde spesifik nöropatolojik bozukluk olarak tanımlanmış ve ‘Shaking Palsy’ (titrek felç) olarak isimlendirilmiştir (Forno, 1996).

PH’nin kardinal özellikleri tipik olarak: tremor, bradikinezi ve rijidite ve postural instabilitedir. Bu belirtiler hastalığın ilk evrelerinde aynı anda görülmeyebilmektedir. Postural instabilite, sıklıkla bildirilmesine karşın, hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkmakta ve bu sebeple tanı kriterlerine dahil edilmemektedir. PH’de motor semptomların şiddetindeki artış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Forsaa ve ark. 2010).

PH, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır ve geleneksel olarak bir motor sistem bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Ancak günümüzde, hastalığın klinik tablosuna motor semptomatolojisine ek olarak kognitif, davranışsal, uyku ve otonomik bozuklukların da eşlik edebildiği bilinmektedir (McKeith ve ark. 1996; Trojanavski, 2003; Langston ve ark., 2006). PH’de non-motor semptomlar arasında bilişsel işlev bozuklukları ve demans, psikoz ve halüsinasyonlar, depresyon, anksiyete ve apati/abulia gibi duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları, yorgunluk, otonom işlev bozuklukları, olfaktör işlev bozuklukları, gastrointestinal fonksiyon bozuklukları, ağrı ve duyuşal bozukluklar, dermatolojik bulgular (sebore) ve rinore yer almaktadır. Bazı hastalarda, koku alma disfonksiyonu, kabızlık, depresyon ve REM uyku davranışı bozukluğu gibi non-motor özellikler motor bulgulardan daha önce görülebilmektedir (Langston ve ark. 2006).

PH’de tanı kriterlerinde yer alan tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır;

PH’de görülen tremor tipik olarak “pill-rolling” olarak tanımlanan bir istirahat titremesidir. Bireyin vücut kısmı yerçekimi tarafından desteklendiğinde ve birey amaçlı faaliyetlerde bulunmadığında en belirgin hale gelmektedir. Bazı PH olgularında birkaç saniyelik bir gecikmeden sonra ortaya çıkan ve PH’de istirahat tremorunun tipik frekansına sahip bir postural tremor olan “re-emergent tremor” görülebilir. PH’de tremor frekansı 3 ila 7 Hz arasında değişmektedir ve görülme sıklığı en yaygın olan frekans ise 4 ila 5 Hz olarak bildirilmektedir

(Findley ve ark. 1981). PH olgularının %70-80'inde tremor görülmektedir (Hoehn ve Yahr, 1967; Pagano ve ark. 2016). Tremor genellikle elde tek taraflı olarak başlamakta ve daha sonra semptomların başlamasından birkaç yıl sonra kontralateral olarak yayılmaktadır (Scott ve ark. 1970). PH'de tremor ayrıca bacaklarda, dudaklarda, çenede ve dilde görülebilir. Ancak, baş bölgesinde nadiren görülür (Findley ve ark. 1981; Hunker ve Abbs, 1990). Kaygı, duygusal heyecan ya da stresli durumlar tremor daha da kötüleştirebilir.

Bradikinezi, genel bir hareket yavaşlığıdır ve hastaların yaklaşık %80'inde PH başlangıcında mevcuttur. Bradikinezi kolları tipik olarak parmakların el becerisinin azalması ile distal olarak başlar. Hastalar sıklıkla, kıyafetlerini iliklemek, ayakkabı bağcığı bağlamak, bilgisayar faresini çift tıklamak, yazı yazmak veya cebinden ya da cüzdanından bozuk para çıkarmak gibi basit görevleri yerine getirememekten şikayet ederler.

Rijidite, eklem çevresindeki pasif harekete karşı artan bir dirençtir ve PH olgularının yaklaşık %70-90'ında görülmektedir (Pagano ve ark. 2016).

Postüral instabilite, merkezi bir şekilde ortaya çıkan postural reflekslerde bir dengesizlik hissine ve ciddi yaralanma riskiyle birlikte düşme eğilimine neden olan bir bozulmadır. PH'nin primer motor özellikleri arasında postüral instabilite dopaminerjik tedavilere en az cevap verendir (Koller ve ark. 1989).

2.1.2. Epidemiyoloji

PH sıklığı tanı ölçütlerine, çalışma popülasyonuna ve kullanılan epidemiyolojik yöntemlere bağlı olarak değişmektedir. Kırkyedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde dünya çapında PH prevalansının 40 yaş ve üzeri popülasyonda yaklaşık 0,3 olduğu bildirilmiştir (Prinsheim, 2014). Bir sistematik derlemede, PH prevalansının 2016 yılında dünyada 6.1 milyon kişi olacağı tahmin edilmiştir (Dorsey ve ark. 2018). PH insidansı ise 100.000 kişide 8-16,6 olarak bildirilmektedir (De Lau ve Breteler, 2006).

PH çoğunlukla sporadik görülmekle birlikte genetik faktörlerin PH patogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Genetik faktörler özellik hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuş; hastalık başlangıç yaşı 50 yaş ve öncesi olan bireylerde genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (Singleton ve ark. 2013). Sporadik PH olgularının en az birinci derece akrabalarında %20-25 oranında PH görülmektedir. Ayrıca, bir vaka kontrol

alışmasında kontrollere kıyasla PH olgularının birinci derece akrabalarının PH geliştirme ihtimalinin 2.3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Marder ve ark. 1996).

PH'de bilinen otozomal dominant geçişli genler LRRK2, SNCA, VPS35 ve EIF4G1 olarak bildirilmektedir. Otozomal çekinik özellikli bozulmalar ise PRKN, PINK1, DJ-1, ATP13A2, FBX07 ve PLA2G6 genleri ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.3. Patofizyoloji

PH patolojisi, 1912'de Alman patolog Frederick Lewy'nin çeşitli beyin bölgelerinde nöronal sitoplazmik inklüzyonlar rapor ettiği zamana kadar iyi anlaşılmamıştır. 1919'da Tretiakoff, PH'deki en kritik anormalliklerin, orta beynin merkezindeki substantia nigra pars compacta'daki (SNc) nöronların kaybı olduğunu gözlemlemiştir. 1950'lerde, araştırmacılar, PH'nin patofizyolojisi ve patolojik biyokimyasını anlamada anahtar olarak dopaminin ve bunun bazal ganglionlarda azalmasının önemini keşfetmişlerdir (Hornykiwicz, 2006).

Günümüzde, PH'nin bazal gangliyonların yapısında meydana gelen bozulmalardan kaynaklandığı bilinmektedir. Dopamin seviyesinin, özellikle bazal gangliyonların ana bileşeni olan striatumda azalması ile bozulmalar meydana gelmektedir (Janvin ve ark. 2005). Dopamin seviyesindeki düşmeye nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöron kaybı sebep olmaktadır. PH'de en erken patolojik bulguların olfaktör bulbus ve beyin sapından başlayarak substantia nigra ve sonrasında kortikal yapılara ilerlediği bildirilmiştir (Koller ve Melamed, 2007).

PH'de Braak ve ark. (2004) tarafından altı patolojik aşama belirlenmiştir. Patolojinin birinci aşamadan altıncı aşamaya doğru medulla oblongata/pontine tegmentum, olfaktör bulbus ve olfaktör çekirdekde başlayarak, substantia nigra, orta beyin ve ön beyindeki diğer çekirdeklere ilerlemekte ve son aşamalarda ise anteromedyal temporal mezokortekse ulaşarak, kortekse yayılım göstermektedir. Son aşamada hastalığın kortekse ulaşmasıyla birlikte klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

2.1.4. Parkinson hastalığında kognisyon

PH'de motor bozukluklara ek olarak kognitif bozukluklar da görülmektedir. Motor ve non-motor alanlarda bozulma arttıkça kognitif performansın da bozulduğu bildirilmiştir (Verbaan ve ark. 2007). PH'de zaman içerisinde hafif kognitif bozukluk ve demans gelişebilmektedir. PH demansı (PH-D) en yaygın ikinci görülen demanstır ve yaşlanan popölasyon için önemli sonuçları bulunmaktadır (Walker ve ark. 2015).

PH'de hafif kognitif bozukluk (PH-HKB) tanı kriterleri Litvan ve ark. (2012) tarafından tanımlanmıştır. PH-HKB hastalık seyrinde korunmuş kognitif işlevler ile demans evresi arasında yer almaktadır. PH-HKB evresinde gözlenen kognitif bozukluklar nöropsikolojik testler ile saptanabilmektedir. PH-HKB tanısı Litvan Level II kriterlerine göre aynı kognitif alanda en az iki testte normların 1.5 standart sapma altında puan almak veya birden fazla kognitif alanda en az birer test puanının norm dışında kalmasına göre konulmaktadır. Bu evrede kişi henüz günlük işlevlerini yerine getirebilmektedir ve demans kriterlerini karşılamamaktadır. PH-HKB grubu demans geliştirme riski yüksek olarak bildirilen bir gruptur. PH-HKB'nin demansa ilerleyen süreçte bir risk faktörü olması nedeniyle, henüz kognitif bozuklukların görülmediği dönemde kognitif bozukluklar için risk faktörlerinin belirlenmesi, erken evrelerden itibaren beyinde meydana gelen elektrofizyolojik değişikliklerin saptanması önem taşımaktadır (Palavra ve ark. 2013).

2.1.5. Parkinson hastalığında Beyin Görüntüleme Çalışmaları

2006 yılında yayınlanan, sistematik makale ve uygulama parametresinde, PH'yi diğer Parkinson sendromlarından ayırt etmede destekleyecek bazı yardımcı testlerin, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, beyin parankimi ultrasonu, 18F florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) de dahil olmak üzere, ürodinamik, otonomik testler ve üretral veya anal elektromiyografi (EMG) dahil yetersiz bulunmuştur (Suchowersky ve ark. 2006).

PH-D olgularında, belirgin atrofik değişikliklerin gözleendiği bir çalışmada PH-N olguları ve sağlıklı kontroller arasında beyin yapısında herhangi bir fark saptanmamıştır (Melzer ve ark. 2012). Menke ve ark. (2013) çalışmasında da PH-N olguları ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. Ancak, PH-N olguları ile PH-HKB olguları arasında talamus ve nükleus akkumbens hacimleri açısından fark saptanan bir çalışma mevcuttur (Mak ve ark. 2014). Bu bulgular doğrultusunda beyinde yapısal değişikliklerin erken evrelerden itibaren saptanabileceği ancak PH-N olgularında bu yöntemlerin yetersiz kalabileceği düşünülmektedir.

2.2. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri

Elektroensafalografi (EEG), piramidal nöronların postsinaptik aktivitelerinin saçlı deri üzerinden kaydedilmesini sağlamaktadır (Olejniczak, 2006; Jackson, 2014). İlk olarak Hans Berger tarafından 1929 yılında EEG'yi insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmek

amacıyla kullanmıştır. Bu tarihten itibaren EEG teknikleri hızla değişmiş ve istirahat EEG'si, olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) gibi pek çok yöntem kullanılmaya başlanmıştır.

Tarihsel süreçte EEG ile yapılan çalışmaların artması sayesinde bugün özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanısı ve izlem sürecinde hem klinik pratikte, hem de araştırmalarda yaygın olarak kullanılan, zaman çözünürlüğü yüksek; girişimsel olmayan ve diğer beyin görüntüleme yöntemlerine (PET, MRI vb.) göre daha az maliyetli olan bir ölçüm metodu haline gelmiştir. EEG ayrıca test-tekrar test güvenilirliği yüksek bir yöntemidir.

İstirahat durumu EEG'si, bireyin istirahat halinde gözleri açık ya da kapalı olarak kaydedilmektedir. EEG, yoğun bir iş birliği gerektirmemesi ve az bir çaba ile kaydedilebilmesi nedeniyle klinikte kullanımı pratiktir.

İstirahat halindeki gözleri kapalı sağlıklı erişkinlerde, posterior bölgelerde özellikle oksipital korteksin jenere ettiği yaygın bir alfa aktivitesi tanımlanmaktadır. Bu aktivitenin jenaratörlerinin talamokortikal ve lokal kortikokortikal devreler olduğu düşünülmektedir. Yine aynı koşullarda kaydedilen beta ritminin ise neokortikal bağlantıları temsil ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle normal alfa ve beta ritimleri sağlam neokortikal fonksiyon ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşın kortikal ve subkortikal alanlarda difüz gri madde alanlarındaki işlev bozukluğunun ve bunun yanı sıra serebral korteksin kısmi bozulmasının teta ve delta aktivitesindeki artışa neden olduğu düşünülmektedir (Steriade ve ark. 1990).

2.2.1. Parkinson Hastalığında İstirahat Durumu EEG Bulguları

PH olguları ile yapılmış olan istirahat EEG çalışmaları incelendiğinde bulguların düşük frekans bantlarında güç artışı ve yüksek frekans bantlarında ise güçte azalma bildirdiği görülmektedir (Caviness ve ark. 2007; Serizava ve ark. 2008; Soikkeli ve ark. 1991; Primavera ve Novello, 1992; Tanaka ve ark. 2000). Ancak, PH olguları, PH-N, PH-HKB ve PH-D olarak sınıflandırıldığında, kognitif bozuklukların derecesi ile birlikte beyin aktivitesinde farklar saptanmıştır. Caviness ve ark. (2007) çalışmalarında, PH-N olguları ile PH-HKB ve PH-D olguları arasında teta gücünde fark saptamıştır. Aynı çalışmada delta gücünde ise PH-HKB ve PH-D olguları arasında fark gözlenmiştir. Gruplar arasındaki bu farklar delta ve teta gücünde PH-N olgularında en düşük ve PH-D olgularında en yüksek olarak bulunmuştur. Düşük frekanslardaki güç artışının hastalıkta kognitif bozukluklar arttıkça belirginleştiği

görülmektedir. Yine aynı çalışmada teta gücündeki artışın hastalığın erken evrelerinden itibaren belirgin olduğuna dikkat çekilmiştir. Fonseca ve ark. (2009) çalışmasında PH olguları (PH-N, PH-HKB ve PH-D grupları) ve sağlıklı kontroller incelenmiş ve benzer bulgular elde edilmiştir. PH-N olguları ile PH-HKB olguları arasında yalnızca teta gücünde fark gözlenmiştir. Yavaş frekanslarda sağlıklı kontrollerden PH-D olgularına doğru kademeli bir güç artışı gözlenmiştir. Ancak, sağlıklı kontroller ile PH-N olguları arasında bir fark bulunmamıştır. Ortalama üç yıllık izlem sonucunda demans geliştiren ve geliştirmeyen olgular karşılaştırıldığında, demans geliştiren olgularda delta gücünde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Caviness ve ark. 2015).

Literatürde, PH olgularında istirahat EEG'sinde farklar gözlemlendiği, kognitif bozuklukların katılımı ile farklı frekans bantlarında güç değişimleri meydana geldiği ve boylamsal izlemde bu değişimleri incelemenin mümkün olduğu gösterilmiştir. PH'de kognitif değişimlerin izlenmesinde istirahat EEG'si ucuz, güvenilir ve girişimsel olmayan bir metod olarak önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma retrospektif boylamsal bir gözlem çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışmasında, tüm katılımcıların başlangıç ve takip verileri retrospektif olarak incelenmiştir. PH tanısı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde konulmuş, tüm katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmeleri ve EEG kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Retrospektif olarak EEG kayıtlarının analizi, nöropsikolojik test skorlarının değerlendirilmesi, istatistiksel analizler, bulguların raporlanması ve sunumu DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda Mart 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örneklemi 19 PH-N olgusu ile yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol oluşturmuştur. PH-N grubuna, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde PH tanısı almış ve daha sonra ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme bulguları doğrultusunda kognitif bozukluğu olmadığına karar verilen olgular dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna ise DEÜTF ilan panolarında yapılan duyurular aracılığı ile ulaşılan ve nörolojik muayene, ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme ve beyin görüntüleme bulguları doğrultusunda sağlıklı olduğuna karar verilen bireyler dahil edilmiştir.

Tüm katılımcıların nöropsikolojik değerlendirme sonrasında istirahat EEG kayıtları alınmıştır. Çalışmada, ortalama bir yıllık izlem sonrasında nörolojik muayene, nöropsikolojik değerlendirme ve EEG kayıtları tekrarlanan PH-N olguları ve sağlıklı kontrollere ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Sağlıklı Kontroller	Sağlık Kontroller	PH-N Olguları	PH-N Olguları	<i>p</i>
	Başlangıç (n=20)	Takip (n=20)	Başlangıç (n=19)	Takip (n=19)	
Yaş	65,95 ± 6,57		65,53 ± 8,23		A.D
Eğitim	10,95 ± 4,25		9,79 ± 4,94		A.D
Cinsiyet (E/K)	11/9		13/6		A.D
Hastalık süresi	-	-	3,47 ± 2,39		-
UPDRS	-	-	19,79 ± 8,77	23,53 ± 12,03	A.D
Hoehn & Yahr	-	-	1,92 ± 0,63	2,32 ± 0,48	†
Epoch Sayısı	103,20 ± 11,29	102,70 ± 11,28	101,37 ± 10,98	101,42 ± 12,31	A.D
MMDT	29,00 ± 1,17	29,15 ± 1,18	28,42 ± 1,54	27,79 ± 2,44	†
MOCA	-	-	25,11 ± 3,21	25,12 ± 4,90	A.D
GDÖ	7,10 ± 5,29	6,05 ± 5,19	6,63 ± 3,92	7,21 ± 4,49	A.D
Bellek	0,00 ± 0,89	0,00 ± 0,85	-0,09 ± 0,92	-0,57 ± 0,85	*, †
Dikkat / Yürütücü İşlevler	0,00 ± 0,71	-0,14 ± 0,74	-0,07 ± 0,54	-0,41 ± 0,72	†
Dil	-0,02 ± 0,78	0,00 ± 0,67	0,16 ± 0,59	-0,21 ± 1,62	A.D

PH-N: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları, MMDT: Mini-Mental Durum Testi, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, E: Erkek, K: Kadın, A.D.: Anlamlı değil

*Bir yıllık takip sonrasında sağlıklı kontroller ile PH-N olguları, †Başlangıç ve bir yıllık takip sonrasında PH-N olguları arasındaki istatistiksel farkı ifade etmektedir. PH-N olguları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t-testi ve PH-N olgularının başlangıç ve takip ölçümlerinin karşılaştırmaları eşleştirilmiş örneklem t-testi ile yapılmıştır.

Veriler Ortalama ± Standart sapma olarak sunulmuştur.

3.3.1.1. Sağlıklı Kontroller ve Kognitif Bozukluğu Olmayan PH olgularının Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen PH-N olgularına idiopatik Parkinson tanısı Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson Disease Rating Scale – UPDRS, Fahn ve Elton, 1987) ve UK PD Society Brain Bank tanı kriterlerine (Hughes ve ark. 1992) göre konulmuştur. PH-N olguları hastalık şiddeti açısından Modifiye Hoehn and Yahr Skalası (Hoehn ve Yahr, 1967) ile değerlendirilmiş olup, çalışmaya yalnızca I-III. Evrede olan olgular dahil edilmiştir. Tüm PH olguları dopaminerjik tedavi almakta olup, nöropsikolojik değerlendirme ve EEG çekimleri on (ilaç etkisinde) dönemlerinde yapılmıştır.

Geçmiş çalışmalar kapsamında, polikliniğe başvuran ve idiopatik PH tanısı alan olgular ardıl olarak alınmış ve kognitif bozukluğu olmayan ve hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan olgular MDS tarafından belirlenmiş Level II kriterlerine (Litvan ve ark. 2012) göre sınıflandırılmıştır. Sınıflamada, nöropsikolojik testlerden elde edilen veriler kullanılmıştır. Bellek, dikkat, yürütücü işlevler, dil becerileri ve görsel-uzamsal işlevleri değerlendiren en az iki tez kullanılmıştır. Level II kriterlerine göre PH-HKB tanısı, aynı alanı değerlendiren en az iki testte veya birden fazla alanı değerlendiren en az bir testte norm değerlerinin 1.5 standart sapma altında puan alan olgulara konulmaktadır. Çalışmaya yalnızca günlük işlevleri korunan ve nöropsikolojik test bulguları PH-HKB tanısını karşılamayan, bu kriterlere göre PH-N olarak sınıflandırılmış olgular dahil edilmiştir. PH-HKB ve Parkinson Hastalığı demansı (PH-D, Emre, 2007) olguları ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm katılımcılar için, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanmış beyinde yaş ile uyumlu olmayan atrofi, vasküler lezyon veya tümör varlığı dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Ayrıca, santral sinir sistemini etkileyebilecek, duygudurum düzenleyici, antipsikotik ve antiepileptik, kolinerjik ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Geriatrik Depresyon Ölçeği puanı 14 ve üzeri olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

PH-N olguları, idiopatik PH dışında herhangi bir nörolojik hastalığı olan, görsel halüsinasyon öyküsü, girişimsel (invaziv) Parkinson tedavisi (STN-DBS, jejunal levodopa, subkutan apomorfin) tedavisi uygulanmış olan olgular çalışma dışında tutulmuştur.

3.4. Çalışma Materyali

Katılımcıların nöropsikolojik değerlendirme verileri ve EEG kayıtları bu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımsız Değişkenler

Grup (2 Düzey: PH-N olguları ve sağlıklı kontroller), anterior-posterior elektrot lokasyonu (4 Düzey: frontal, santral, parietal, oksipital) ve nöropsikolojik test puanları bağımsız değişken olarak alınmıştır.

3.5.2. Bağımlı Değişkenler

Delta (0.5-3.9 Hz), Teta (4-7.9 Hz), Alfa (8-13 Hz), Alfa1 (8-10.4 Hz), Alfa2 (10.5-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Beta1(13-20 Hz) ve Beta2 (20-30 Hz) frekans bantlarından ölçülen güç değerleri.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Tüm katılımcılara başlangıçta ve ortalama bir yıl sonra genel kognitif durum, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve dil becerilerinin değerlendirildiği ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır.

3.6.1.1. Mini Mental Durum Testi (MMDT)

MMDT, Folstein ve ark. (1975) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güngen ve ark (2002) tarafından yapılmış, genel kognitif durum değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tarama testlerinden biridir. Testte, yer ve zaman oryantasyonu, bellek, dikkat, görsel-uzamsal işlevler ve dil becerileri değerlendirilmektedir. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur ve hafif demans için Türkiye örnekleme kesme puanı 24 olarak belirlenmiştir.

3.6.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

MOCA, Nasreddine ve ark. (2005) tarafından hızlı bir kognitif tarama testi olarak geliştirilmiştir. Yer ve zaman oryantasyonu, bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevler, dil becerileri soyut düşünme, hesaplama gibi çeşitli kognitif işlevler değerlendirilmektedir. Testin Türkiye örnekleme için geçerlik ve güvenirlik çalışması Selekler

ve ark. (2010) tarafından yapılmıştır. MOCA'nın uygulama süresi yaklaşık 10 dakikadır ve test toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Hafif kognitif bozukluk için kesme puanı 21 olarak bildirilmiştir.

3.6.1.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

ÖSBST, Öktem (1992) tarafından geliştirilmiştir ve kısa ve uzun süreli sözel epizodik bellek değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Testte bireye 15 kelimedenden oluşan bir liste okunur ve aklında kalan kelimeleri sayması istenir. En fazla 10 tekrar yapılarak, kelime listesini öğrenmesi sağlanır. Uzun süreli bellek değerlendirmesinde, yaklaşık 40 dakika ara verilir ve kişiden aklında kalan kelimeleri tekrar sayması istenir. Hatırlanamayan kelimeler için semantik ve fonemik çeldiricilerin bulunduğu tanıma listesi kullanılır.

3.6.1.4. WMS-R Görsel Üretim Alt Testi

Wechsler Bellek Ölçeği'nde (*Wechsler Memory Scale - WMS*) yer alan alt testlerden biri olan görsel üretim alt testinde kısa ve uzun süreli görsel bellek değerlendirmesi yapılmaktadır (Wechsler, 1987). Test üç kart üzerinde yer alan toplam dört şekilden oluşmaktadır. Kişiden belirli bir süre katın üzerindeki şekle bakması ve daha sonra karta bakmadan aklında kaldığı kadarıyla şekli çizmesi istenir. Şekiller, doğru çizilmiş detaylar üzerinden puanlanmaktadır ve testten alınabilecek en yüksek puan 14'tür. Kişinin kendiliğinden hatırlayamadığı şekiller için tanıma kartları kullanılmaktadır. Türkiye norm değerleri yayımlanmamış bir yüksek lisans tez çalışması kapsamında oluşturulmuştur (Mollahasanoğlu, 2002).

3.6.1.5. WMS-R Sayı Menzili Testleri

WMS test bataryasının alt testlerinden biri olan sayı menzili testleri, basit ve karmaşık dikkat değerlendirmesinde kullanılmaktadır (Wechsler, 1987). Test iki alt bölümden oluşmaktadır; ileri sayı menzili ve geri sayı menzili alt testleri. İleri sayı menzili alt testinde, kişiye arka arkaya rakamlar söylenmekte ve kişiden bu rakamları aynı sıra ile tekrar etmesi istenmektedir. Geri sayı menzili alt testinde ise kişiden söylenen rakamları sondan başlayarak başa doğru tekrarlaması istenmektedir. Her iki sayı menziline de, aynı menzil içerisinde arka arkaya yapılan iki hatadan sonra test sonlandırılır. İleri sayı menzili basit dikkat ve vijilans ile ilişkiliyken, geri sayı menzili karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmektedir.

3.6.1.6. Sözel Akıcılık Testleri

Sözel akıcılık testleri kategorik ve fonemik olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (Spreen ve Benton, 1977). Kategorik akıcılık değerlendirmesinde kişiden bir dakika içerisinde aklına gelen

tüm hayvanları sayması istenmektedir. Fonemik akıcılık değerlendirmesi için ise kişiden K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan kelimeler sayması istenmektedir. Her harf için bir dakika süre verilir ve toplam fonemik akıcılık puanı K-A-S harfleri ile sayılan tüm kelimelerin toplanmasıyla elde edilmektedir. Testin Türkiye örneklemini için norm değerleri yayınlanmamış bir yüksek lisans tez çalışması kapsamında belirlenmiştir (Özdeniz, 2001).

3.6.1.7. Stroop Testi Çapa Formu

Stroop Testi, seçici dikkat, tepki ketleme ve bilişsel esneklik gibi kognitif işlevleri değerlendirme sıklıkla kullanılan bir yürütücü işlev testidir. Çalışmada, renkli kutucukların rengini söyleme (Stroop A), uyumsuz mürekkep rengi ile yazılmış renk isimlerini okuma (Stroop B) ve renk isimlerini okumak yerine mürekkep rengini söyleme (Stroop C) görevlerinden oluşan Stroop Testi Çapa Formu kullanılmıştır. Her bölümde kişinin bölümü tamamlama süresi kaydedilmektedir. Değerlendirmede dikkate alınan enterferansa direnç süresi ise Stroop C bölümü tamamlama süresinden Stroop B bölümü tamamlama süresinin çıkarılmasıyla elde edilmektedir. Testin Türkiye örneklemini için norm, geçerlik ve güvenirlik çalışması Emek-Savaş ve ark. (2019) tarafından yapılmıştır.

3.6.1.8. Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi (BAT), konfrontasyon adlandırma becerisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışmada BAT'ın 15 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Kişiden beyaz kağıt üzerinde siyah mürekkep ile çizilmiş 15 nesneyi adlandırması istenmektedir. Kişinin kendiliğinden adlandıramadığı kelimeler için önce semantik ve daha sonra fonemik ipucu verilmektedir (Kaplan ve ark. 2001).

3.6.2. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.6.2.1. Elektrofizyolojik Kayıtlama ve Analiz

Tüm katılımcıların başlangıçta ve yaklaşık bir yıl sonra dört dakika gözler açık ve dört dakika gözler kapalı olmak üzere istirahat EEG kayıtları alınmıştır. EEG, kayıtları ses yalıtımı bulunan bir odada yapılmıştır.

EEG, uluslararası 10/20 sistemine göre elastik bir kep üzerine yerleştirilmiş 30 Ag/AgCl elektrottan kaydedilmiştir. Referans olarak A1+A2 kulak elektrotları kullanılmıştır. Elektrookülogram (EOG), sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrotlarda empedans $10k\Omega$ 'un altında tutulmuştur. EEG, BrainAmp 32 kanal DC

amplifier cihazıyla 0.03-70 Hz bant limitinde 50 Hz örneklem hızı ile dijital ortama aktarılmıştır.

Çevrimdışı analizlerde Brain Products Vision Analyzer 2.0 versiyonu kullanılmıştır. Gözler kapalı pozisyonda kaydedilen istirahat EEG kayıtlarına 50 Hz Notch filtresi uygulanmış ardından kayıtlar 2000 ms'lik dilimlere ayrılmıştır. Göz hareketi, terleme ve kas hareketi gibi artefaktlar manuel olarak temizlendikten sonra, Hızlı Fourier Dönüşümü (*Fast Fourier Transform – FFT*) kullanılmıştır. Fourier dönüşümü ile amplitüd-zaman olarak kaydedilen EEG sinyali frekans boyutuna dönüştürülmektedir. Bu durumda, zaman bilgisi kaybedilmekte ancak her bir frekans aralığı için güç spektrumları elde edilmektedir. FFT sonrasında, her bir katılımcı için ortalama hesaplanarak Delta (0.5-3.9 Hz), Teta (4-7.9 Hz), Alfa (8-13 Hz), Alfa1 (8-10.4 Hz), Alfa2 (10.5-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Beta1(13-20 Hz) ve Beta2 (20-30 Hz) frekans bantlarında güç değerleri otomatik olarak ölçülmüş ve manuel olarak gözden geçirilmiştir. Ölçümler, F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ elektrot yerleşimlerinden yapılmıştır. Her bir frekans bandında, Frontal (F₃, F_z ve F₄), Santral (C₃, C_z ve C₄), Parietal (P₃, P_z ve P₄) ve Oksipital (O₁, O_z ve O₂) elektrot yerleşimlerinden elde edilen ölçümlerin ortalaması alınarak analizlere dahil edilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırmaya 2018 yılı Mart ayında literatür okuması ile başlanmıştır. EEG kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ve ölçümlerin yapılması Mayıs-Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler Aralık 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Rapor ve yayınların hazırlanması ise Ocak-Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2. Araştırma Takvimi

Araştırma Planı	
Literatür Okuma	Mart-Haziran 2018
Elektrofizyolojik ölçümlerin retrospektif olarak incelenmesi	Mayıs-Aralık 2018
İstatistiksel Analizler	Aralık 2018-Ocak 2019
Rapor ve yayınların hazırlanması	Ocak-Nisan 2019
Araştırma Bulgularının Sunumu	Nisan 2019

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS 24.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

Nöropsikolojik testler, bellek, dikkat/yürütücü işlevler ve dil olmak üzere üç ana bilişsel alanı değerlendiren testler gruplanarak her bir alan için kompozit skorlar oluşturulmuştur. Bu doğrultuda, öncelikle tüm test puanları z-skoruna dönüştürülmüş ve aynı bilişsel alanı değerlendiren testlerin z-skorları toplanarak dahil edilen test sayısına bölünmüştür. Bellek kompozit skoru SBST toplam öğrenme ve serbest hatırlama puanından, dikkat/yürütücü işlevler kompozit skoru Stroop testi Çapa formu enterferans süresi, ileri ve geri sayı menzili puanları ve leksikal sözel akıcılık test puanından ve dil kompozit skoru ise Boston adlandırma testi puanı ve kategorik sözel akıcılık test puanlarından oluşturulmuştur.

Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç demografik verileri ve nöropsikolojik test skorları bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Takip ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmıştır.

Elektrofizyolojik ölçümlerin istatistiksel analizlerinde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA kullanılmıştır. Delta (0.5-3.9 Hz), Teta (4-7.9 Hz), Alfa (8-13 Hz), Alfa1 (8-10.4 Hz), Alfa2 (10.5-13 Hz), Beta (13-30 Hz), Beta1(13-20 Hz) ve Beta2 (20-30 Hz) frekans bantlarında ölçülen güç değerlerinin analizleri ayrı ANOVA analizleri ile incelenmiştir. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA’da Zaman (2 Düzey: Başlangıç ve Takip), Anterior-posterior elektrot dağılımı (AP, 4 Düzey: Frontal, Santral, Parietal ve Oksipital), Grup (2 Düzey: Sağlıklı kontroller ve PH-N olguları) modele faktör olarak dahil edilmiştir. Anlamlılık değeri için Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmış ve ileri analizlerde Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

PH-N olguları bir yıllık izlem sonucunda UPDRS skorundaki artış ve azalmaya göre alt gruplara ayrılmıştır. UPDRS-artmayan (n=7) ve UPDRS-artan (n=12) grupları ile sağlıklı kontroller (n=12) karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA’da Zaman (2 Düzey: Başlangıç ve Takip), Anterior-posterior elektrot dağılımı (AP, 4 Düzey: Frontal, Santral, Parietal ve Oksipital), Grup (3 Düzey: Sağlıklı kontroller, UPDRS-artmayan ve UPDRS-artan PH-N olguları) modele faktör olarak dahil edilmiştir.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın sınırlılığı olarak PH-N olgularının takip süresinin bir yıl olması düşünülebilir. PH olgularında kognitif değişimin izlenebilmesi için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olabileceği düşünülmektedir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmada 01.03.2018 tarihli ve 3821-GOA protokol numaralı 2018/06-04 karar numarası ile görüşülen “Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Olguları, Parkinson Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ile Sağlıklı Kontrollerde EEG Olaya İlişkin Potansiyeller, Duysal Uyarılmış Osilasyonlar, Olaya İlişkin Osilasyonlar ve Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi” isimli araştırma kapsamında toplanan nöropsikolojik test verileri ve elektrofizyolojik ölçümler retrospektif olarak incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bir Yıllık İzlem Sonrasında Örneklemenin Klinik Özellikleri ve Nöropsikolojik Test Bulgularının Değerlendirilmesi

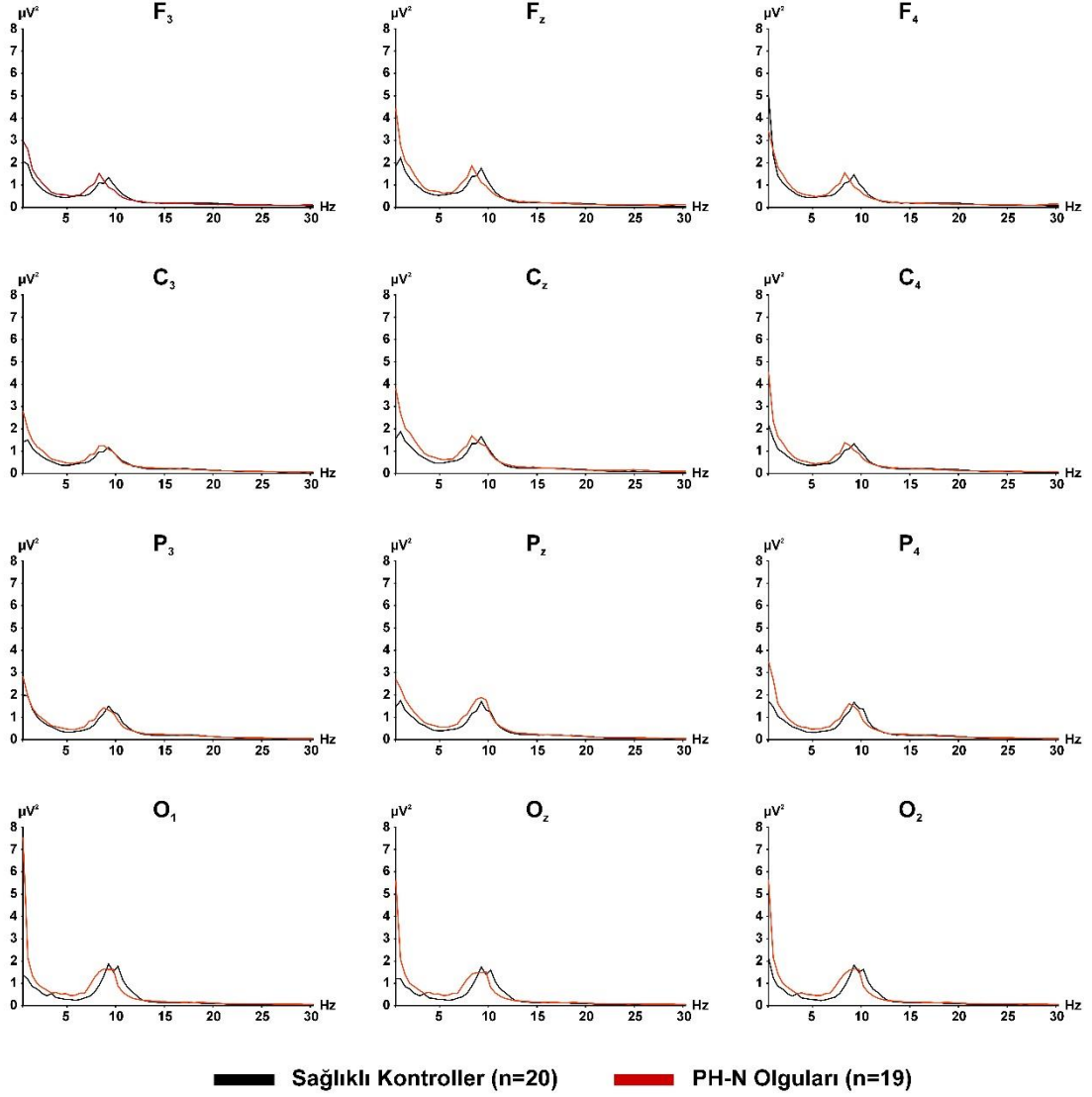
Bir yıllık izlem sonrasında PH-N olgularının kompozit bellek skorlarının sağlıklı kontrollere ve başlangıçtaki PH-N olgularına kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca PH-N olgularının başlangıç ve bir yıllık izlem sonrasındaki dikkat/yürütücü işlevler kompozit skorları incelendiğinde, bir yıllık izlem sonrasında anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir. Ayrıca PH-N olgularında bir yıllık izlem sonrasında MMDT skorunda anlamlı düşüş saptanmıştır.

Litvan ve ark. (2012) kriterlerine göre nöropsikolojik test skorları incelendiğinde ise başlangıçta dahil edilen 19 PH-N olgusundan yalnızca bir kişinin PH-HKB’ye dönüştüğü gözlenmiştir. Diğer olgular kognitif profillerini PH-N olarak korumuşlardır.

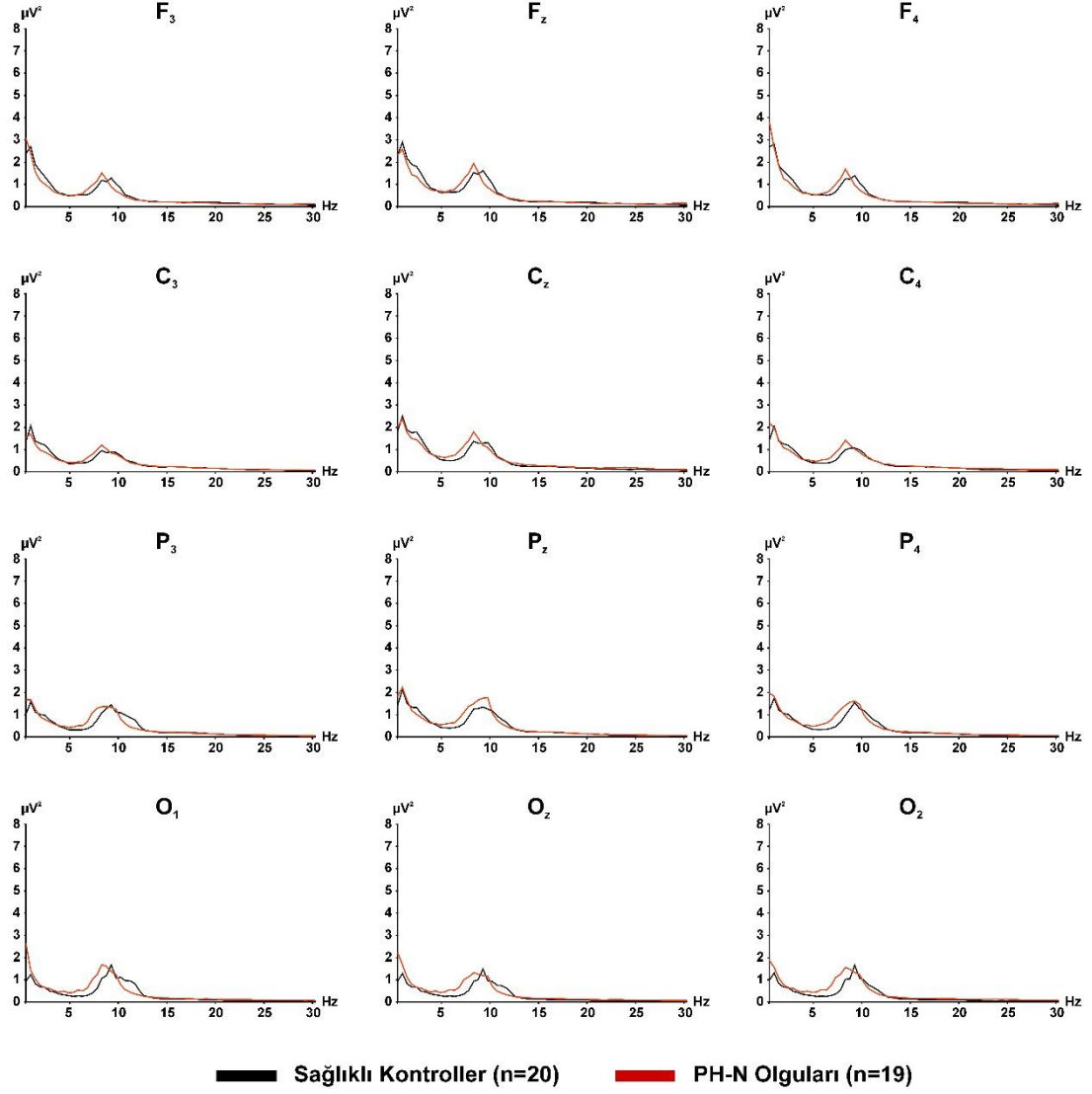
PH-N olgularının bir yıllık izlem sonrasında UPDRS skorlarında anlamlı bir artış gözlenmezken, Hoehn ve Yahr skalası puanlarında anlamlı artış bulunmuştur.

4.2. EEG Güç Spektrum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

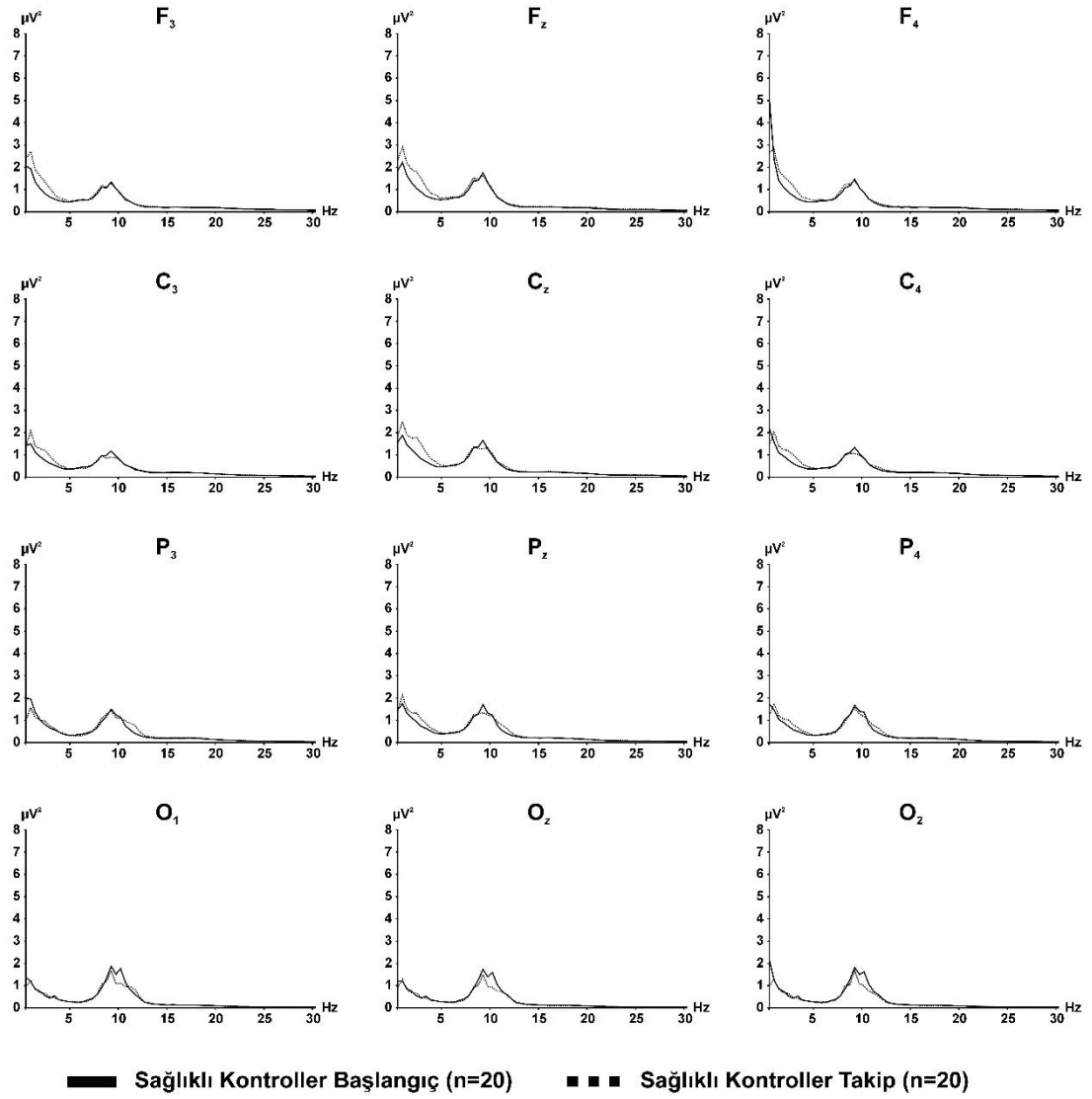
Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularına başlangıç ve takip ölçümlerine ait 0,5-30 Hz frekans bandına ait Büyük Grup ortalamaları Şekil 1 -4’de gösterilmiştir.



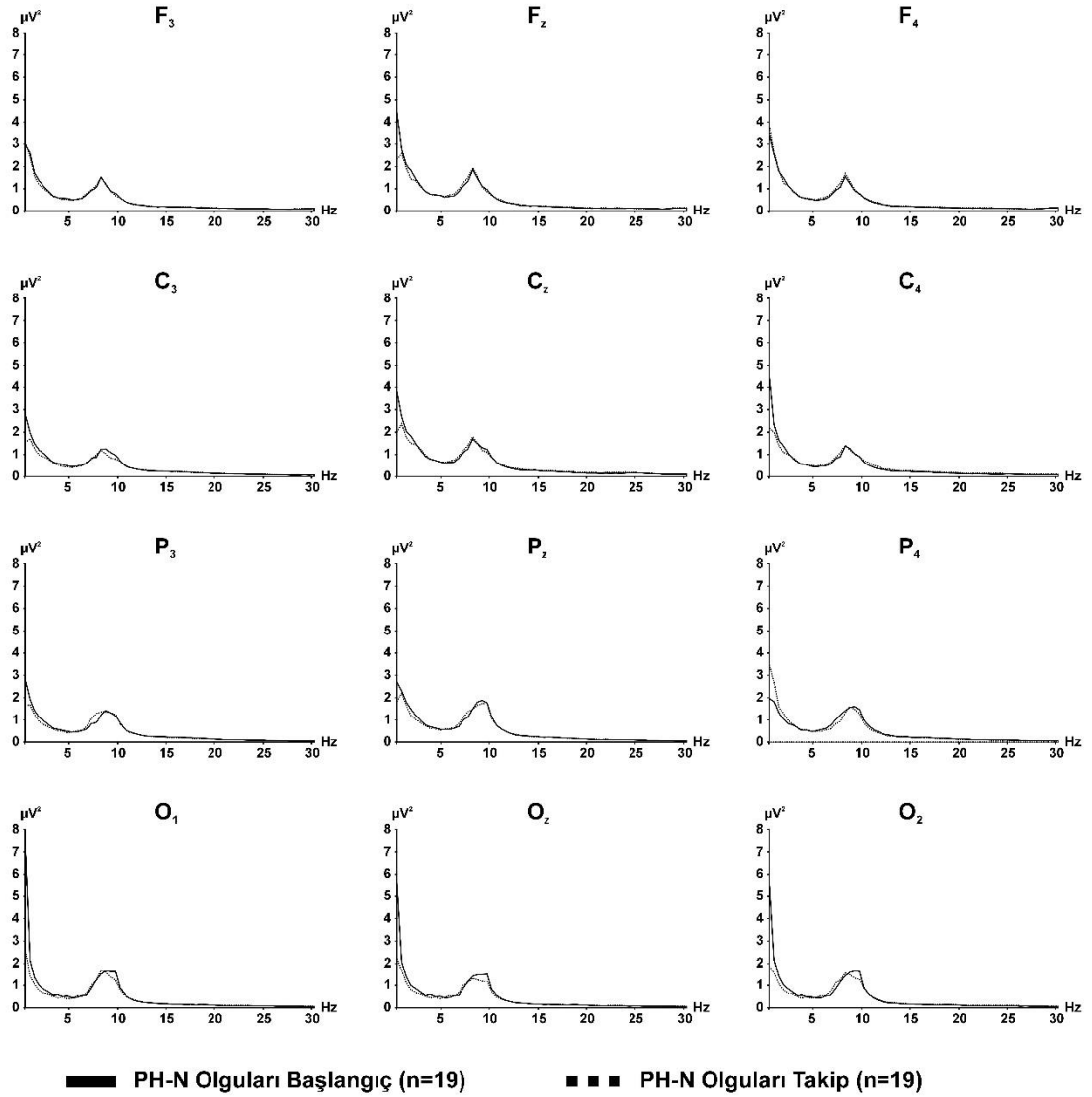
Şekil 1. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıçta frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.



Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.



Şekil 3. Sağlıklı Kontrollerin başlangıç ve bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.



Şekil 4. PH-N olgularının başlangıç ve bir yıllık takip sonrasında frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1(8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç ortalamaları.

4.2.1. Spontan Delta Gücü (0,5-3,9 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Delta Güç ölçümleri üzerinde AP ana etkisi [$F_{(3,111)}=41,059$, $p<0,001$] ile Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=3,670$, $p=0,038$] bulunmuştur. Zaman [$F_{(1,37)}=3,217$, $p=0,081$] ve Grup [$F_{(1,37)}=0,653$, $p=0,424$] ana etkileri ile

Zaman x Grup [$F_{(1,37)} = 0,649$, $p=0,426$], Grup x AP [$F_{(3,111)}=1,692$, $p=0,189$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=0,377$, $p=0,652$] etkileşim etkileri ise saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Delta gücünün Frontal, Santral, Parietal ve Oksipital elektrot yerleşimlerinin tümünde anlamlı olarak farklılaştığı; frontal elektrot yerleşimlerinden oksipital elektrot yerleşimlerine doğru delta gücünün anlamlı olarak düştüğü bulunmuştur (tümü için $p<0,12$). İleri analizlerde ayrıca sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç delta ölçümlerinin frontal ($p=0,022$), santral ($p=0,045$) ve parietal ($p=0,040$) elektrot yerleşimlerinde takip ölçümlerine kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur.

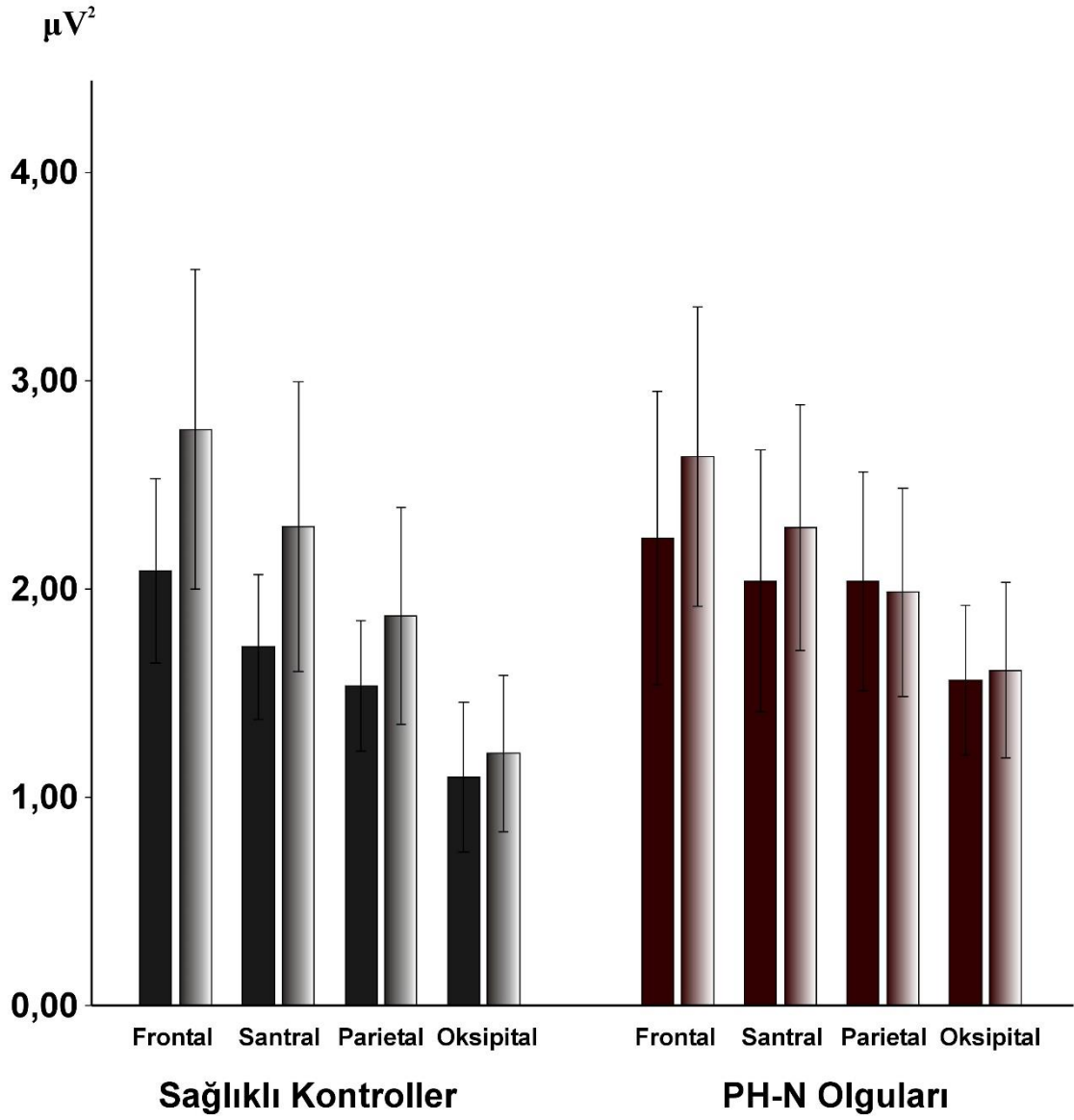
Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Delta güç ölçümleri Tablo 3 ve Grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Delta güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	2,09 ± 0,95	2,77 ± 1,64	2,25 ± 1,46	2,64 ± 1,49
Santral	1,72 ± 0,74	2,30 ± 1,49	2,04 ± 1,31	2,30 ± 1,22
Parietal	1,54 ± 0,67	1,87 ± 1,11	2,04 ± 1,09	1,99 ± 1,04
Oksipital	1,10 ± 0,77	1,21 ± 0,80	1,56 ± 0,74	1,61 ± 0,87

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 1. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Delta güç ortalamaları. -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.2. Spontan Teta Gücü (4-7,9 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Teta Güç ölçümleri üzerinde AP ana etkisi [$F_{(3,111)}=5,813$, $p=0,005$] bulunmuştur. Zaman [$F_{(1,37)}=0,302$, $p=0,586$] ve Grup [$F_{(1,37)}=3,638$, $p=0,064$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)}=0,103$, $p=0,750$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=0,434$, $p=0,615$], Grup x AP [$F_{(3,111)}=2,141$, $p=0,128$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=0,126$, $p=0,847$] etkileşim etkileri ise saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Teta gücünün Frontal elektrot yerleşimlerinde santral ($p<0,001$) ve oksipital ($p<0,001$) elektrot yerleşimlerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

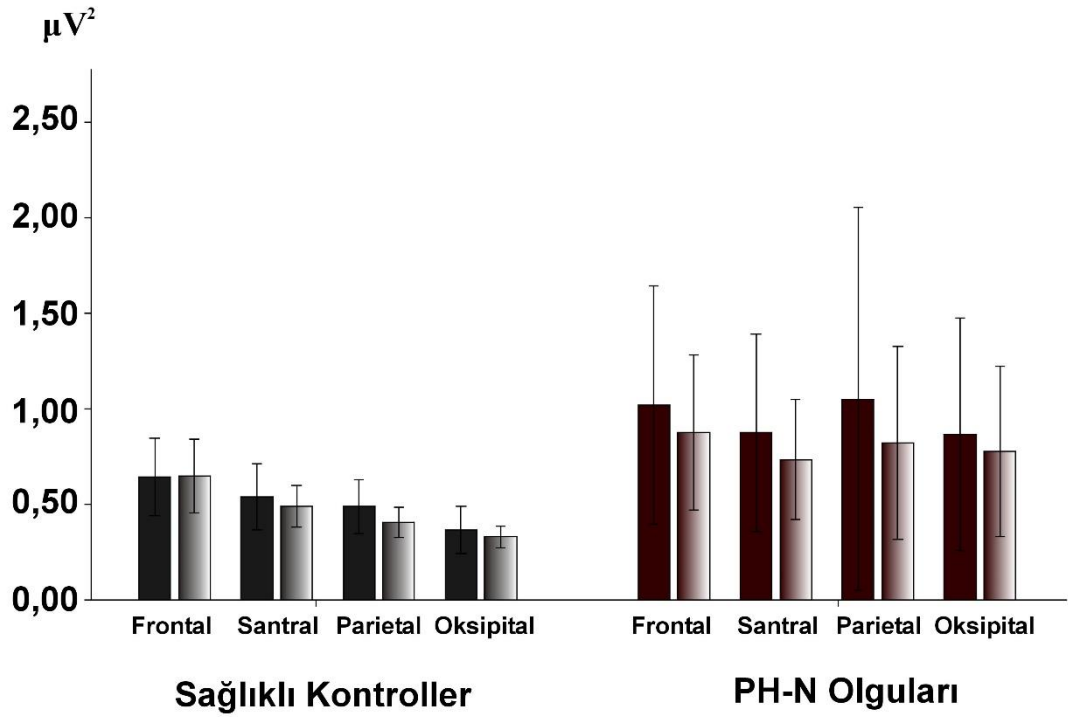
Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Teta güç ölçümleri Tablo 4 ve Grafik 2'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Teta güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	0,64 ± 0,44	0,65 ± 0,41	1,02 ± 1,29	0,87 ± 1,27
Santral	0,54 ± 0,37	0,49 ± 0,23	0,87 ± 1,07	0,73 ± 0,65
Parietal	0,49 ± 0,30	0,40 ± 0,17	1,05 ± 2,08	0,82 ± 1,05
Oksipital	0,36 ± 0,26	0,33 ± 0,12	0,87 ± 1,27	0,77 ± 0,92

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 2. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Teta güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.3. Spontan Alfa Gücü (8-13 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Alfa Güç ölçümleri üzerinde Zaman [$F_{(1,37)}=0,184$, $p=0,671$], Grup [$F_{(1,37)}=0,396$, $p=0,533$] ve AP [$F_{(3,111)}= 2,479$, $p=0,084$] ana etkileri ile Zaman $\times$ Grup [$F_{(1,37)}= 0,071$, $p=0,792$], Zaman $\times$ AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=3,431$, $p=0,060$], Grup $\times$ AP [$F_{(3,111)}=1,954$, $p=0,143$] ve Zaman $\times$ Grup $\times$ AP [$F_{(3,111)}=0,583$, $p=0,490$] etkileşim etkileri saptanmamıştır.

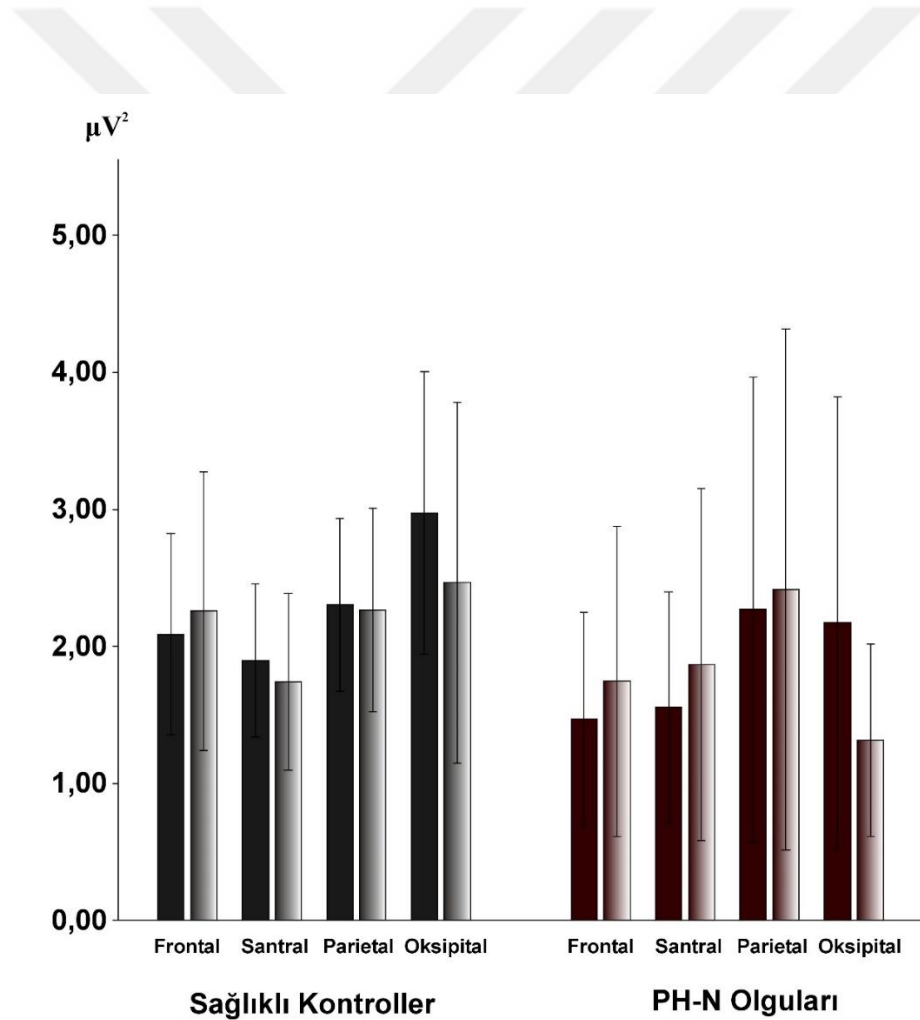
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa güç ölçümleri Tablo 5 ve Grafik 3'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	2,09 ± 1,57	2,26 ± 2,17	1,47 ± 1,61	1,75 ± 2,35
Santral	1,90 ± 1,20	1,74 ± 1,38	1,56 ± 1,75	1,87 ± 2,66
Parietal	2,30 ± 1,35	2,27 ± 1,59	2,27 ± 3,52	2,42 ± 3,94
Oksipital	2,97 ± 2,20	2,46 ± 2,81	2,17 ± 3,42	1,31 ± 1,46

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 3. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Alfa güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.4. Spontan Alfa1 Gücü (8-10,4 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Alfa1 Güç ölçümleri üzerinde Zaman [$F_{(1,37)}=0,173$, $p=0,680$], Grup [$F_{(1,37)}=0,157$, $p=0,694$] ve AP [$F_{(3,111)}= 1,975$, $p=0,141$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)}= 0,348$, $p=0,559$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=3,240$, $p=0,070$], Grup x AP [$F_{(3,111)}=1,660$, $p=0,194$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=0,605$, $p=0,473$] etkileşim etkileri saptanmamıştır.

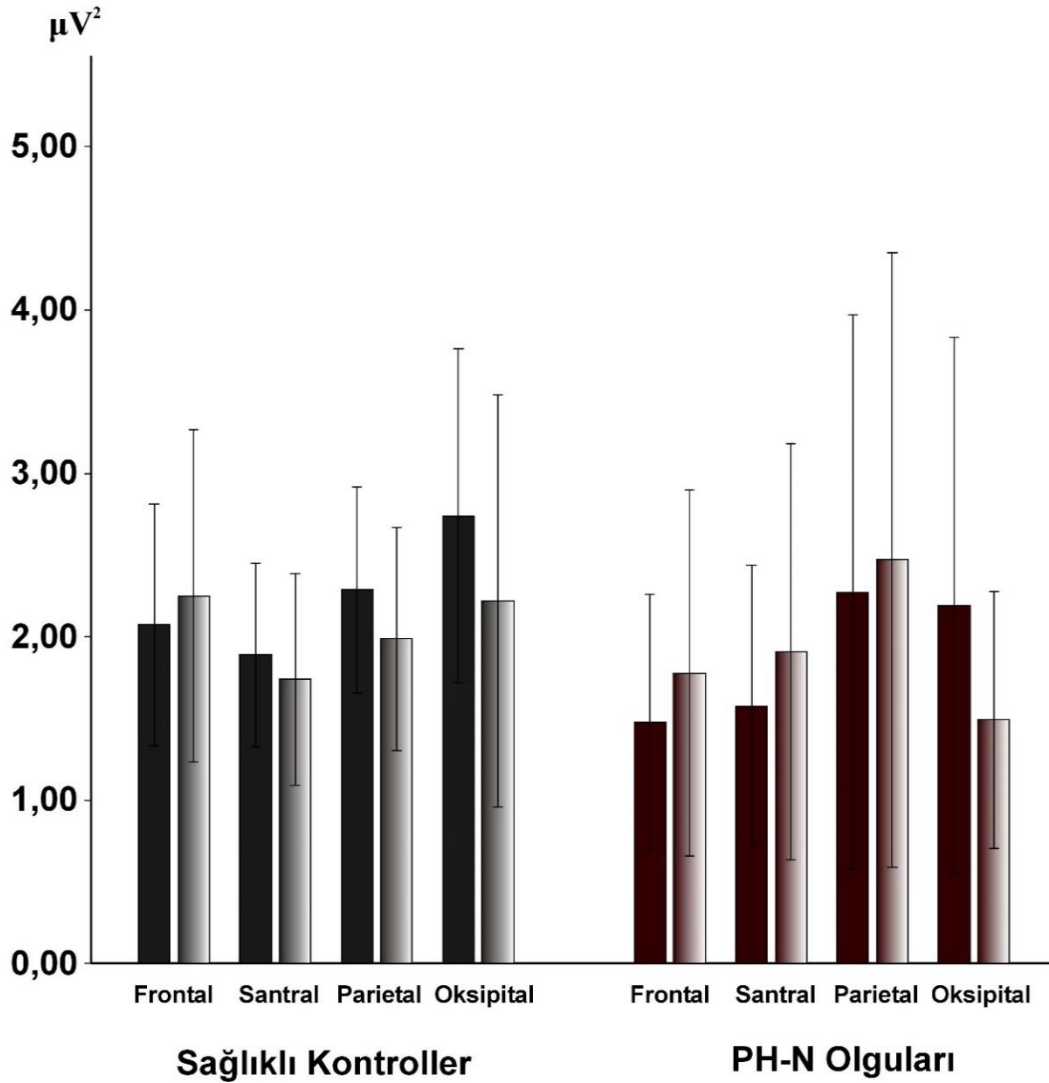
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa1 güç ölçümleri Tablo 6 ve Grafik 4'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa1 güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	2,07 ± 1,58	2,25 ± 2,17	1,47 ± 1,63	1,78 ± 2,33
Santral	1,89 ± 1,20	1,74 ± 1,38	1,58 ± 1,78	1,91 ± 2,64
Parietal	2,29± 1,35	1,99 ± 1,46	2,27 ± 3,52	2,47 ± 3,90
Oksipital	2,74 ± 2,18	2,22 ± 2,70	2,19 ± 3,41	1,49 ± 1,63

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 4. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Alfa1 güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.5. Spontan Alfa2 Gücü (10,5-13 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Alfa2 Güç ölçümleri üzerinde Zaman [$F_{(1,37)}=9,483$, $p=0,004$] ana etkisi saptanmıştır. Grup [$F_{(1,37)}=0,046$, $p=0,832$] ve AP [$F_{(3,111)}=1,586$, $p=0,217$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)}=0,328$, $p=0,570$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=2,489$, $p=0,105$], Grup x AP [$F_{(3,111)}=1,900$, $p=0,170$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=2,891$, $p=0,077$] etkileşim etkileri saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Alfa2 gücünün takip ölçümlerinde başlangıç ölçümlerine kıyasla anlamlı olarak arttığı bulunmuştur ($p=0,004$).

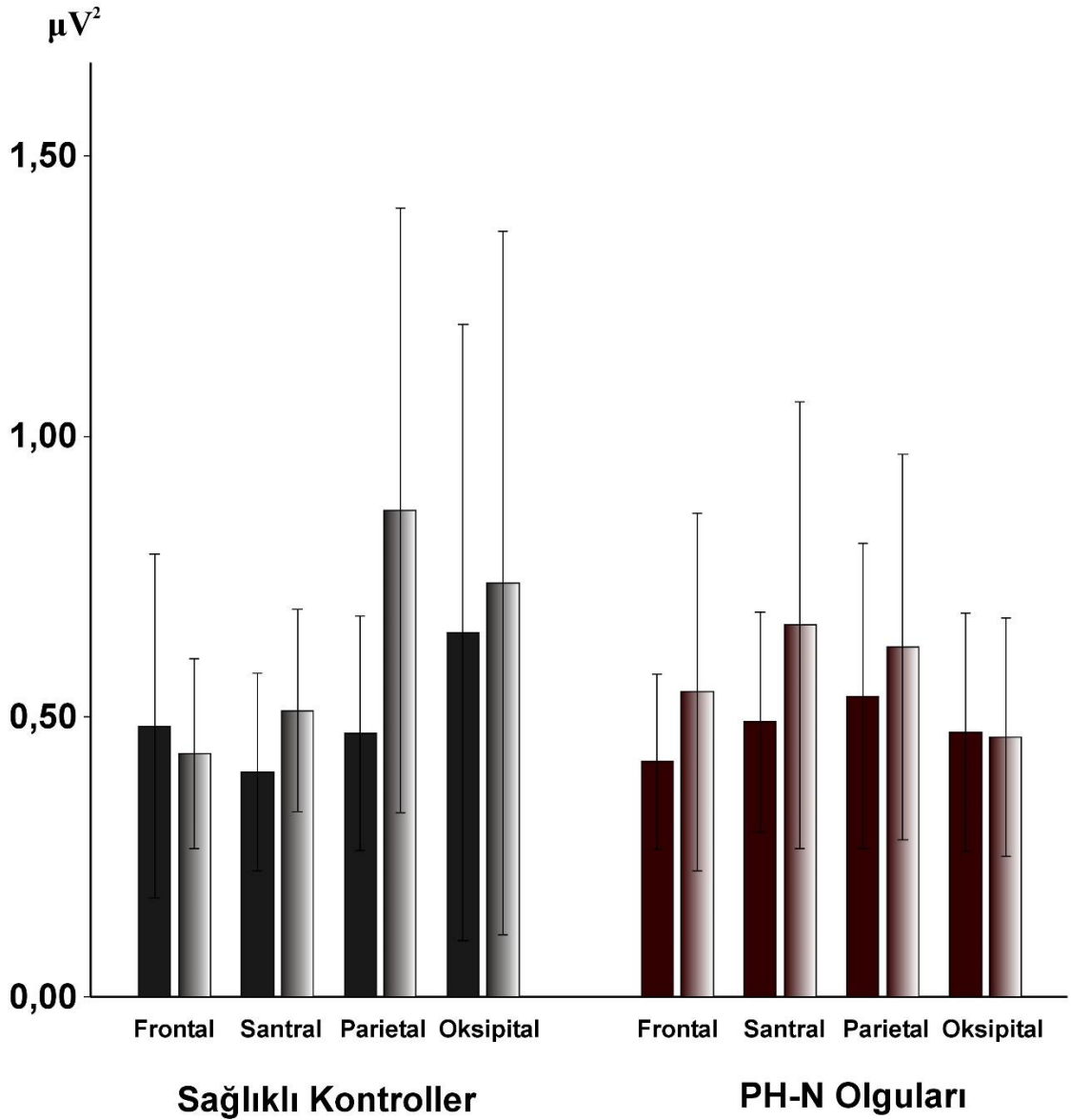
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa2 güç ölçümleri Tablo 7 ve Grafik 5’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Alfa2 güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	0,48 ± 0,66	0,44 ± 0,36	0,42 ± 0,33	0,54 ± 0,66
Santral	0,40 ± 0,38	0,51 ± 0,39	0,49 ± 0,41	0,66 ± 0,83
Parietal	0,47 ± 0,45	0,87 ± 1,15	0,54 ± 0,56	0,62 ± 0,71
Oksipital	0,65 ± 1,17	0,74 ± 1,34	0,47 ± 0,44	0,46 ± 0,44

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 5. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Alfa2 güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.6. Spontan Beta Gücü (13-30 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Beta Güç ölçümleri üzerinde AP [$F_{(3,111)} = 12,772$, $p < 0,001$] ana etkisi saptanmıştır. Grup [$F_{(1,37)} = 0,056$, $p = 0,814$] ve Zaman [$F_{(1,37)} = 0,164$, $p = 0,688$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)} = 0,015$, $p = 0,903$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)} = 1,370$, $p = 0,260$], Grup x AP [$F_{(3,111)} = 0,894$, $p = 0,405$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)} = 0,237$, $p = 0,754$] etkileşim etkileri saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Beta gücünün oksipital elektrot yerleşimlerinde frontal ($p=0,004$), santral ($p<0,001$) ve parietal ($p<0,001$) elektrot yerleşimlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, santral elektrot yerleşimlerinden ölçülen Beta gücü parietalden anlamlı olarak yüksektir ($p=0,004$).

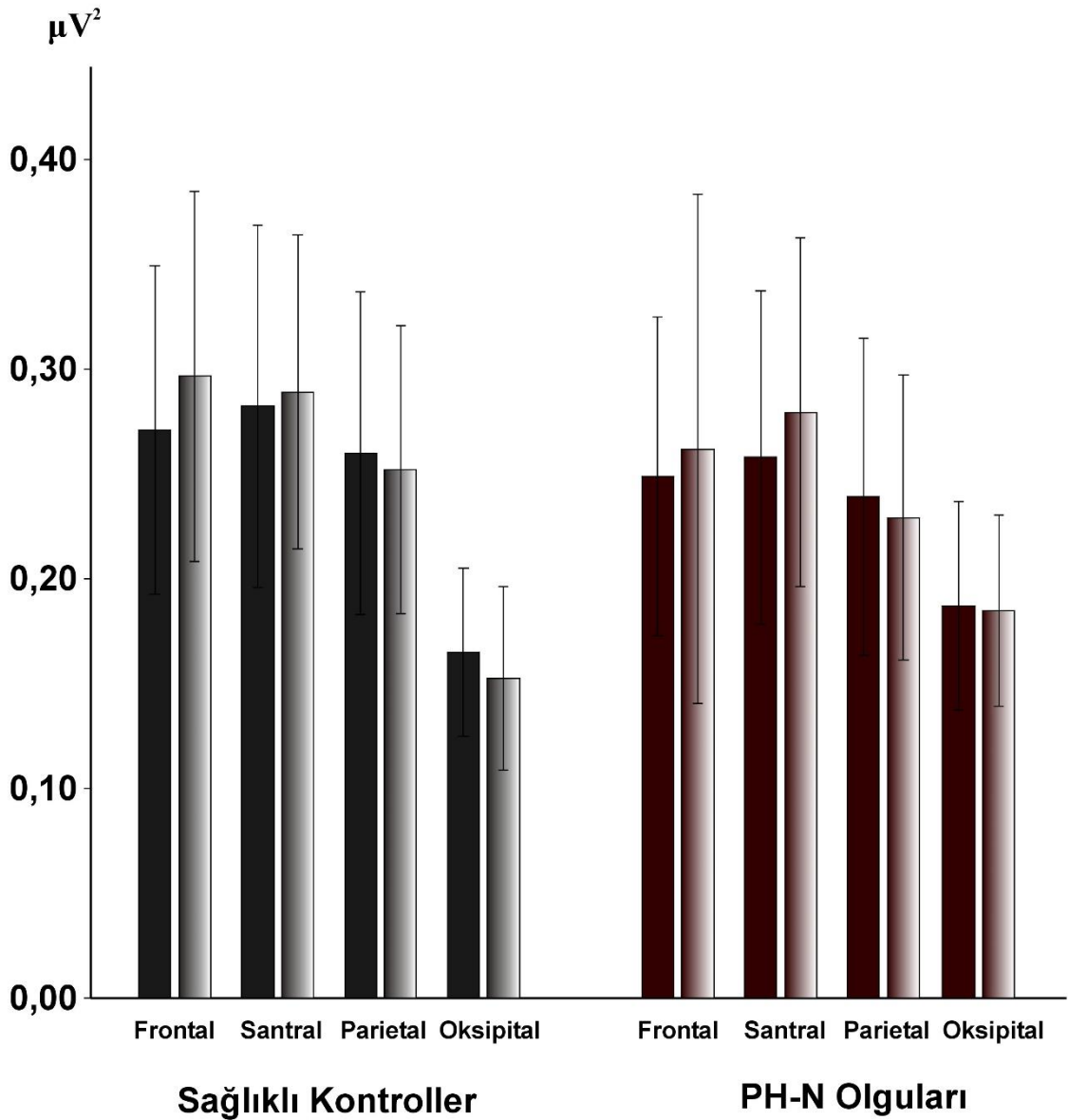
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta güç ölçümleri Tablo 8 ve Grafik 6'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	$0,27 \pm 0,17$	$0,30 \pm 0,19$	$0,25 \pm 0,16$	$0,26 \pm 0,25$
Santral	$0,28 \pm 0,18$	$0,29 \pm 0,16$	$0,26 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,17$
Parietal	$0,26 \pm 0,16$	$0,25 \pm 0,15$	$0,24 \pm 0,16$	$0,23 \pm 0,14$
Oksipital	$0,17 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,10$	$0,18 \pm 0,09$

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 6. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Beta güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.7. Spontan Beta1 Gücü (13-20 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Beta1 Güç ölçümleri üzerinde AP [$F_{(3,111)}= 15,924$, $p<0,001$] ana etkisi ile Grup x AP [$F_{(3,111)}=3,283$, $p=0,049$] etkileşim etkisi saptanmıştır. Grup [$F_{(1,37)}=0,089$, $p=0,767$] ve Zaman [$F_{(1,37)}=0,104$, $p=0,749$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)}= 1,219$, $p=0,277$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=1,270$, $p=0,288$], ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=1,556$, $p=0,213$] etkileşim etkileri saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Beta1 gücünün oksipital elektrot yerleşimlerinde frontal ($p=0,005$), santral ($p<0,001$) ve parietal ($p<0,001$) elektrot yerleşimlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, santral elektrot yerleşimlerinden ölçülen Beta gücü frontalden anlamlı olarak yüksektir ($p=0,044$). İleri analizlerde ayrıca sağlıklı kontrollerin beta1 ölçümlerinin frontal ($p=0,001$), santral ($p<0,001$) ve parietal ($p<0,001$) elektrot yerleşimlerinde oksipital elektrot yerleşimlerine kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. PH-N olgularının beta1 gücü ise frontal elektrot yerleşimlerinde santrale kıyasla daha düşüktür ($p=0,025$).

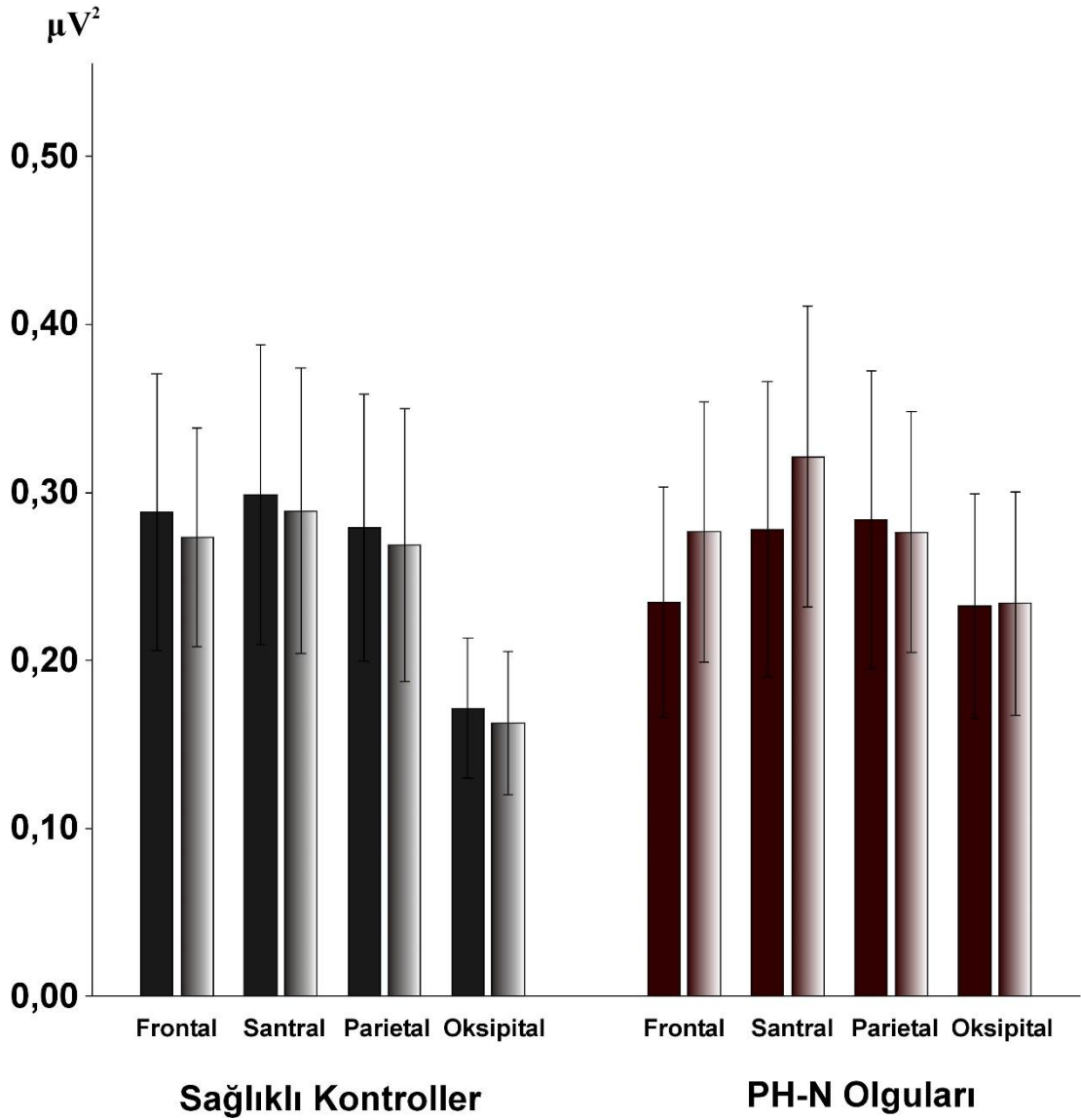
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta1 güç ölçümleri Tablo 9 ve Grafik 7’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta1 güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	$0,29 \pm 0,18$	$0,27 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,14$	$0,28 \pm 0,16$
Santral	$0,30 \pm 0,19$	$0,29 \pm 0,18$	$0,28 \pm 0,18$	$0,32 \pm 0,19$
Parietal	$0,28 \pm 0,17$	$0,27 \pm 0,17$	$0,28 \pm 0,18$	$0,28 \pm 0,15$
Oksipital	$0,17 \pm 0,09$	$0,16 \pm 0,09$	$0,23 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,14$

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 7. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Beta1 güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.8. Spontan Beta2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde spontan Beta2 Güç ölçümleri üzerinde AP ana etkisi [$F_{(3,111)}=9,446$, $p=0,002$] bulunmuştur. Zaman [$F_{(1,37)}=0,981$, $p=0,328$] ve Grup [$F_{(1,37)}=0,135$, $p=0,716$] ana etkileri ile Zaman x Grup [$F_{(1,37)}=1,087$, $p=0,304$], Zaman x AP etkileşim etkisi [$F_{(3,111)}=1,156$, $p=0,317$], Grup x AP [$F_{(3,111)}=1,176$, $p=0,296$] ve Zaman x Grup x AP [$F_{(3,111)}=0,117$, $p=0,872$] etkileşim etkileri ise saptanmamıştır.

İleri analizlerde, Beta2 gücünün oksipital elektrot yerleşimlerinde frontal ($p=0,018$) ve santral ($p=0,001$) elektrot yerleşimlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, parietal elektrot yerleşimlerinden ölçülen Beta2 gücünün frontal($p=0,033$) ve santral ($p=0,001$) elektrot yerleşimlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

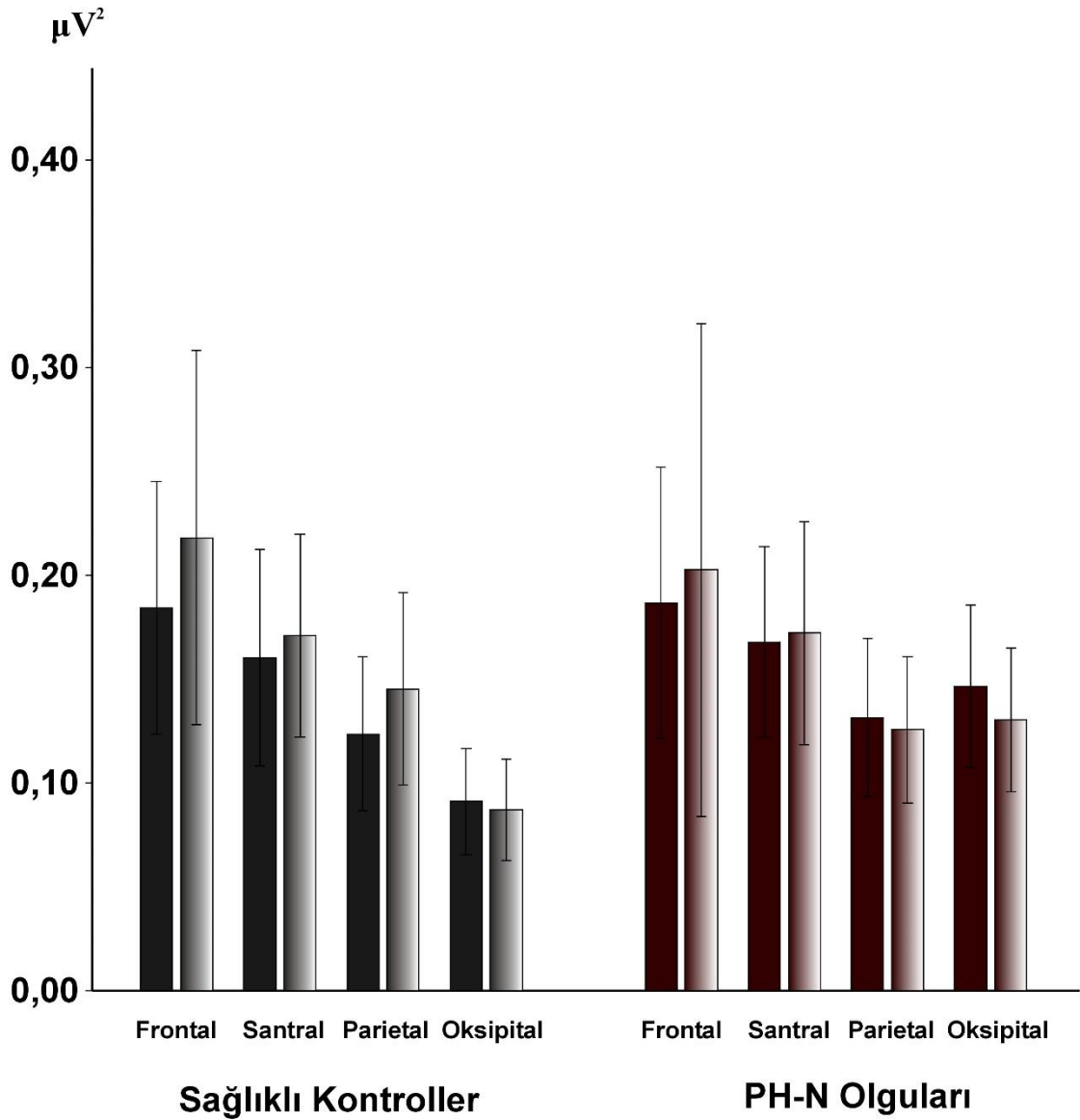
Sağlıklı kontroller v PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta2 güç ölçümleri Tablo 10 ve Grafik 8’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının başlangıç ve takip Beta2 güç ölçümleri

	Sağlıklı Kontroller Başlangıç	Sağlıklı Kontroller Takip	PH-N Olguları Başlangıç	PH-N Olguları Takip
Frontal	$0,18 \pm 0,13$	$0,22 \pm 0,19$	$0,19 \pm 0,14$	$0,20 \pm 0,25$
Santral	$0,16 \pm 0,11$	$0,17 \pm 0,10$	$0,17 \pm 0,10$	$0,17 \pm 0,11$
Parietal	$0,12 \pm 0,08$	$0,15 \pm 0,10$	$0,13 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,07$
Oksipital	$0,09 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,08$	$0,11 \pm 0,07$

PH-N Olguları: Kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalığı olguları

Veriler, mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.



Grafik 8. Sağlıklı kontroller ve PH-N olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden alınan başlangıç ve takip Beta2 güç ortalamaları -Siyah sütun: başlangıç, Gri sütun: 1 yıl sonraki izlem değerlerini yansıtmaktadır-

4.2.9. Alt Grup Analizleri

PH-N olguları bir yıllık izlem sonrasında UPDRS skoru artan ve artmayan olgular olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Analizler, UPDRS-artmayan (n=7) ve UPDRS-artan (n=12) alt grupları ve örneklemden rastgele seçilen sağlıklı kontroller (n=12) ile tekrarlanmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA’da, delta, alfa, alfa1, alfa2, beta, beta1 ve beta2 frekans bandı güç değerleri üzerinde grup ve zaman etkileri ile grup x zaman etkileşim etkileri saptanmamıştır. Teta güç değerlerinde ise yalnızca ana grup etkisi bulunmuştur [$F_{(2,28)}=3,448$, $p=0.046$]. İleri

analizlerde, UPDRS-artan alt grubunun teta gücü sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.015$). UPDRS-artmayan grubun teta güç değerleri ile sağlıklı kontroller ($p=0.481$) ve UPDRS-artan alt grubu ($p=0.143$) arasında ise fark saptanmamıştır.

4.3. Korelasyon Bulguları

PH-N olgularında hastalık süresi ile başlangıç UPDRS skorları ($r= .501$, $p=0.029$) ve başlangıç Hoehn ve Yahr ölçeği skorları ($r=.470$, $p=0.043$) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Başlangıç UPDRS skorları ile MMDT skorları arasında orta düzeyde negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-.610$, $p=0.006$).

Başlangıç ve bir yıllık izlem sonrasında delta, teta, alfa, alfa1, alfa2, beta, beta1 ve beta2 frekanslarından ölçülen güç değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında Bonferroni düzeltilmesi sonrasında anlamlılığını koruyan korelasyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı (PH) başlangıçta bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmıştır, ancak son yıllarda, PH hastalarında kognitif bozukluklar sıklıkla bildirilmektedir (Bodis-Wollner ve ark. 2003; Aarsland ve ark. 2005). Yapılan çalışmalarla, EEG'nin, PH'de kognitif bozulmanın patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Neufeld ve ark. 1988; Soikkeli ve ark. 1991; Pezard ve ark. 2001; Sinanovic ve ark. 2005; Caviness ve ark. 2007). Birkaç çalışmada, EEG'nin demansın erken prognozunda faydalı olabileceği bildirilmiştir (Fonseca ve ark. 2009; Klassen ve ark. 2011; Dubbelink ve ark. 2014; Gu ve ark. 2016). Dopaminerjik, kolinerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik sistem bozuklukları PH'de kognitif değişikliklerin oluşumunda rol oynamaktadır. EEG ile kaydedilen yavaş dalga aktivitesindeki artışın, PH'deki kolinerjik aktivitedeki düşüşle kısmen ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Fonseca ve ark. 2009).

Bizim çalışmamızda, demografik özellikleri uyumlu 19 PH-N ve 20 sağlıklı kontrolün istirahat EEG güç analizleri bir yıl arayla karşılaştırılmış, incelenen delta, teta, alfa, alfa1, alfa2, beta, beta1 ve beta2 bantlarının frekans güç değerlerinde sağlıklı bireylere göre başlangıçta ve bir yıllık izlem sonrası anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde boylamsal PH'de boylamsal EEG çalışması yapan az sayıda çalışma mevcuttur (Caviness ve ark. 2015a, Klassen ve ark. 2011, Cozac ve ark. 2016a, Bonanni ve ark. 2008, Arnaldi ve ark. 2017, Latreille ve ark. 2016). Caviness ve ark. (2015a) çalışmalarında, demansı olmayan PH olgularını yaklaşık dört yıl izlemiş ve izlem süresince demans geliştiren olgular ile demans geliştirmeyen olgular karşılaştırmıştır. Demans geliştiren olgularda delta gücünde anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgular aynı grubun daha önceki bir çalışmasında da bildirilmiştir (Caviness ve ark. 2007). Diğer bir boylamsal çalışma Klassen ve ark. (2011) tarafından 9 yıllık takiple demansı ve demansı olmayan gruplar arasında yapılmıştır. Çalışma sonucunda demans gelişim riski zemin ritmi düşük olanlarda, zemin ritmi yüksek olanlara göre 13 kat fazla saptanmıştır. Ayrıca PH tanılı demansı olmayan bireylerin 5 yılda demans insidansı %34 saptanmıştır. Arnaldi ve ark. (2017) 5 yıllık boylamsal çalışmasında önceki çalışmalardaki bulgular destekler nitelikte, PH-D olgularında düşük frekans bantlarında artış ve yüksek frekans bant gücünde azalma olduğu bildirilmiştir (Caviness ve ark 2007; Fonseca ve ark 2009; Babiloni ve ark 2011). Artmış delta aktivitesi, kortikal aktivitede ciddi bozulmaları temsil etmektedir ve kognitif gerileme ile daha yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Caviness ve ark. 2007), bu nedenle PH-D olgularında delta gücünde artış sık bildirilen bir bulgudur. Bu

çalışmada fark gözlenmemesi, PH-N olgularında henüz demansiyel süreçte gözlenen kortikal değişikliklerin olmaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda PH-N olguları ile sağlıklı kontrol arasında başlangıç nöropsikolojik test skorlarında (bellek, dikkat/yürütücü işlev, dil) anlamlı fark saptanmamıştır. Bir yıllık takip sonrasında PH-N olgularının izlem yürütücü işlevler testlerinde başlangıç testlerine oranla düşüş saptanmıştır. Ancak, skorlardaki bu düşüşe rağmen, bir yıllık takip sonrasında sağlıklı kontrollerden farklı değildir. Geçmiş çalışmalarda yürütücü işlev bozuklukları PH'de sıklıkla bildirilmiştir (Emre 2003; 2007; Litvan ve ark. 1991; Pillon ve ark. 1986; 2001).

Yürütücü işlev ve EEG ilişkisi ele alındığında, PH'de frontostriatal döngünün bozulmasından kaynaklanan frontal disfonksiyona bağlı olarak, frontal bölgede yavaş dalga aktivitesinde bir artış ve alfa veya hızlı dalga aktivitelerinde bir azalma saptanmıştır ve bunun yürütücü işlev bozukluğunda rol aldığı öngörülmüştür (Kamei ve ark. 2010). Bu çalışmada, bir yıllık izlem sonrasında herhangi bir frekans bandından ölçülen güç değerlerinde değişiklik gözlenmemiş ve dikkat/yürütücü işlev kompozit skorları ile herhangi bir frekans aralığında ölçülen güç değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulguların, örnekleme yalnızca PH-N olgularının yer alması ve nöropsikolojik test skorlarının henüz sağlıklı bireylerden farklı olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Serizava ve ark. (2008) çalışmasında, belirgin demansı olmayan PH olguları ve yaş uyumlu normal kontrollerin EEG ile beyin dinamiği incelenmiş, PH olgularında patolojik değişiklikler ile uyumlu yaygın yavaşlama rapor edilmiştir. Bu bulgular pek çok çalışma ile desteklenmiştir; PH olgularında EEG ile kaydedilen beyin aktivitesinde kayda değer düzeyde yavaşlama olduğu bildirilmiştir (Soikkeli ve ark. 1991; Primavera ve Novello, 1992; Tanaka ve ark. 2000). Bu çalışmalarda demansı olmayan PH olguları hem PH-N hem de PH-HKB olgularını içermektedir. Çalışmamızda yalnızca PH-N olguları incelenmiş PH-HKB ve PH-D olguları dışlanmıştır. PH-N olgularında, literatürde yer alan EEG'deki yavaşlama bulguları gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, PH-N olguları ile sağlıklı kontrollerin başlangıç ve bir yıllık izlem sonrasında delta gücünde fark gözlenmemiştir. Literatürde, PH-HKB olguları ile PH-D olguları arasında delta gücünün farklı olduğu; PH-D olgularının delta gücünün anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Fonseca ve ark. 2009). Literatürde, beyin aktivitesinde bu değişikliklerin özellikle PH-D olgularında belirginleştiği bildirilmiştir (Caviness ve ark. 2007; Neufeldt ve

ark. 1994). Bizim olgularımızda PH-HKB ve PH-D grupları içermediğinden bu değişiklikler gözlenmemiştir.

Bu çalışmada, PH-N olguları ile sağlıklı kontrollerin başlangıç ve bir yıllık izlem sonrasında teta gücünde fark gözlenmemiştir. Literatürde, PH-N olguları ile sağlıklı kontroller arasında herhangi bir frekans bandından ölçülen güç değerlerinde fark bulunmayan çalışmalar mevcuttur (Fonseca ve ark. 2009). Aynı çalışmada, PH-N olguları ile PH-HKB olguları arasında yalnızca teta gücünde fark gözlenmiştir (Fonseca ve ark. 2009). Teta gücündeki artışın, gelecekte kognitif bozukluk geliştirecek olguları öngörebileceği bildirilmiştir (Caviness ve ark. 2015b; Klassen ve ark. 2011; Bousleimen ve ark., 2014). Normal teta aktivitesi bellek fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve hipokampus ve talamusun teta aktivitesinin jeneratörleri olduğu düşünülmektedir (Colgin, 2013). Anormal teta aktivitesi, çeşitli etiyolojilerden kaynaklanan hafif diffüz serebral fonksiyon bozukluğunda da görülmektedir ve muhtemelen normal teta aktivitesinden farklı bir patofizyolojiye sahiptir (Amzica ve Lopes Da Silva. 2009). Farklı çalışmalarda dikkat eksikliği bozukluğunda artmış teta gücü gözlenmiştir ve demansı olmayan PH'li hastaların dikkat eksikliği gösterdiği de bilinmektedir (Caviness ve ark., 2007, Becker ve Holtmann, 2006, Barry ve ark., 2003).

Neufeldt ve ark. (1994) çalışmasında PH-D olgularının alfa güç değerleri kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda teta artışı ile beraber düşük alfa güç değerlerinin PH-D ile PH-N olgularını ayırt edebileceği bildirilmiştir (Caviness ve ark., 2007, 2016; Cozac ve ark., 2016b; Arnaldi ve ark., 2017). PH-D olgularında delta frekans bandında gücü artış ve alfa ve beta gücünde düşüş saptanmıştır (Cozac ve ark., 2016b). Yüksek delta ve düşük alfa gücünün ilerleyen yıllarda demans gelişme riski için duyarlı olduğu rapor edilmiştir (Caviness ve ark., 2007). Alfa ritmi gözler kapalı dinlenme durumunda oksipital alanlarda, talamokortikal ve kortikokortikal devrelerin jeneratörü olduğu normal zemin ritmi aktivitesidir (Steriade ve ark., 1990). Bununla birlikte, bu sistemler sırayla diğer nöronal devreler ve diğer bağlantılardan da etkilenebilir. Bu nedenle, normal alfa ve beta ritimleri hem sağlam neokortikal fonksiyona hem de ilişkili devrelere bağlıdır. Bununla birlikte çalışma grubumuzda PH-N olguları değerlendirildiğinde alfa gücünde fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada, PH-N olguları ile sağlıklı kontroller arasında beta güç değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer bulgular demansı olmayan PH olguları ve PH demans olgularının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da bildirilmiştir (Neufeld ve ark., 1994). Ancak, Pezard ve

ark. (2001), ilaç etkisini incelemek amacıyla yaş uyumlu normal kontroller ile L-DOPA tedavisi almayan PH olgularını karşılaştırmış ve tedavi almayan PH olgularında beta gücünün anlamlı olarak azaldığını raporlamıştır. Neufeld ve ark. (1994) çalışmasında, demansı olmayan olgular arasında PH-N ve PH-HKB olguları yer almaktadır. Çalışma örnekleminde bu olgular arasındaki dağılım bildirilmemiştir. Kognitif bozuklukların şiddeti arttıkça beyin aktivitesindeki değişimlerin yaygınlığı artmaktadır. PH-D olgularında da beta gücünde değişim saptanmamıştır (Neufeld ve ark. 1994). Pezard ve ark. (2001) çalışmasında, beta gücünde fark saptaması, olguların tedavi almaması ile açıklanabilir. Beta ritimlerinin öncelikle neokortikal aktiviteyi yansıttığı düşünülmektedir, ancak beta aktivitesinin PH-D'nin erken belirleyicisi olması konusunda yeterli bulgu bildirilmemiştir (Kozelka ve Pedley, 1990; Ray ve Cole, 1985; Nakamura ve ark., 1999).

Han ve ark. (2013) erken başlangıçlı (<5 yıldan az hastalık süresi, MMSE 27-30 arası) PH hastaların ve sağlıklı kontrollerin EEG'lerini kaydetmiş ve alfa, beta bant güçlerinin azaldığını gözlemlerken delta, teta bant güçlerinde artış tespit etmişlerdir. Cozac ve ark. (2016a) bir çalışmada, PH-D da global delta ve teta güç artışı ve zemin ritmi yavaşlığının PH-N'e göre daha fazla olduğu, alfa zemin ritmi azalması ve teta gücü artışının PH-HKB'de PH-N grubuna karşı daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, EEG frekanslarının yavaşlaması kognisyonun azalması ile ilişkilidir. Buna göre, yavaş frekans bant güçlerinin artması ve hızlı frekans bantlarında güç azalması PH ile ilgili kognitif gerilemenin belirleyicileri olduğu belirtilmiştir (Cozac ve ark. 2016b). Bizim çalışmamızda PH-N olarak başlayan ve bir yıllık izlemde nöropsikolojik test skorlarına göre 19 olgu arasında PH-HKB'ye dönen yalnızca bir olgu bulunmaktadır. EEG değişikliğinin olmamasının bundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Türkiye ekibi tarafından yapılmış başka bir kesitsel çalışmada 45 kognitif yakınması olmayan PH ile 39 sağlıklı kontrol arasında kantitatif EEG'de, hasta grubunda beyin biyoelektrik aktivitesinde delta, teta ve beta frekanslarında anlamlı artış ve alfa frekans bandında düşüş olduğunu saptanmıştır. Aynı zamanda PH olgularının frontal yürütücü işlevler, sözel bellek süreçleri, dikkat süresi ve görsel uzamsal işlevler için test puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Güner ve ark., 2017). İlgili çalışma incelendiğinde kognitif durum değerlendirilmesinin Litvan 2012 kriterlerine göre yapılmadığı dikkati çekmiştir. Bu

nedenle örneklemede PH-HKB olgularının da yer aldığı düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızdan farklı sonuçların farklı kriterler nedeni ile olabileceği öngörülebilir.

Çalışmamızda PH-N olgularının, izlemde UPDRS skoru artan bireylerinde teta bant gücünde artış saptanmıştır. Bazı çalışmalarda da PH'de motor kötüleşme ile kognitif bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiş, ancak anlamlı belirleyicilik saptanmamıştır (Neufeld ve ark., 1988; Caviness ve ark., 2007). Dopaminerjik disfonksiyondan kaynaklanan motor kötüleşmenin, EEG'de saptanan delta veya teta aktivitesindeki artışla bir ilişkisi bulunamamış, bu durum motor kötüleşme ve kognitif bozukluğun farklı mekanizmalar üzerinden olduğu sonucunu desteklemiştir (Fonseca ve ark., 2009). Çalışmamızda her ne kadar ilişki saptandıysa da UPDRS skoru ilaç etkisi ile değişebileceği için izlemdeki UPDRS skorlarına göre EEG ilişkisi kurmak çok güvenilir bir sonuç olmayabilir. Caviness ve ark.'ın (2007) yaptığı çalışmada artan kognitif bozulma ile PH süresi ve UPDRS motor skoru arasında anlamlı pozitif eğilimler bulunmuştur. Bazı raporlar motor UPDRS ve EEG frekans anormallikleri arasında bir korelasyon olduğunu belirtmiş ve bu yazarlar hem artan motor güçsüzlüğü hem de EEG anormalliklerini hesaba katan benzer alt kortikal sistemler olduğunu öne sürmüşlerdir (Neufeld ve ark., 1988). Bununla birlikte, her iki fenomen de çok farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir ve her ikisi de farklı beyin merkezlerinde hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir (Braak, 2005).

İlaç etkileri yönünden, Levodopa ve dopaminerjik ilaçların hastaların EEG aktivitesi üzerine etkileri belirsiz sonuçlar vermiştir: Bazı araştırmacılar ilaçlı ve ilaçsız bir durumdaki hastaların dopamin replasman tedavisinin frekans özellikleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir (Stoffers ve ark., 2007, Moazami-Goudarzi ve ark., 2008). Araştırmalar, PH'de levodopa tedavisinin alfa ve beta bantlarında artış ile teta ve delta bantlarında azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (Gironell ve ark. 1997). Babiloni ve ark. (2019) çalışmasında sağlıklı grup ile dopaminerjik tedavi alan PH-N, PH-HKB ve PH-D olguları karşılaştırılmıştır. PH'nin her üç grubunda (oksipitalde düşük alfa gücü, yüksek yaygın delta gücü saptanmıştır. Ayrıca kronik dopaminerjik rejimin altında olan PH subgrubun günlük levodopa dozu alan grubunda kortikal delta ve alfa güç değerlerinde yaygın düşüşü indüklemektedir (Babiloni ve ark. 2019). Bu nedenle, beta gücünün inceleneceği çalışmalarda dopaminerjik uyarıma göre ayarlamalar gerektireceği, alfa ve teta aktivitesinin inceleneceği çalışmalarda bulgular büyük ölçüde dopaminerjik etkiden bağımsız olacağı düşünülebilir (Cozac ve ark., 2016b).

Son zamanlarda Parkinson hastalığı hastalarında kognitif bozulmaya giderek artan ilgi vardır. PH'nin klinik seyri sırasında erken evrelerde kognitif bozuklukların görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, kantitatif EEG analizinin, kognitif bozukluğu olmayan PH olgularının serebral biyoelektrik aktivitelerindeki değişiklikleri göstermekte yeterli olmadığı görülmüştür. Ancak kanıtlar, PH'nin hem kortikal hem de subkortikal patolojisinin, kognitif etkilenmesi olan PH olgularında EEG ritm anormalliklerine neden olduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmalarda, bu hastalarda kognitif bozulmayı saptamak için boylamsal izlem süresinin uzatılması ve çalışmaya Litvan kriterlerine göre PH-HKB ve PH-D tanısı olan olguların da dahil edilmesi ile daha kapsamlı bilgi elde etmek mümkün olabilecektir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

a) PH-N ve sağlıklı kontrollerde bir yıllık boylamsal izlemde istirahat EEG kayıt güç ölçümlerinde delta, teta, alfa, alfa1, alfa2, beta, beta1 ve beta2 bandlarında Zaman x Grup etkileşim etkisi gözlenmemiştir.

b) PH-N olguları UPDRS skorlarındaki artan ve artmayan olarak iki gruba bölündüğünde, bir yıllık izlemde UPDRS skoru artan bireylerin teta gücünün sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda gelecekte yapılacak çalışmalar için öneriler aşağıda sunulmuştur;

a) Çalışmamızda sadece PH-N ve sağlıklı kontroller karşılaştırmış olup, daha geniş örneklem sayısı ile tekrarlanabilir.

b) Bu çalışmada iki grup karşılaştırılmıştır. Daha büyük örneklem ile ileride Litvan-2012 kriterlerine göre PH-HKB ve PH-D gruplarının da araştırılması uygun olacaktır

c) İleride yapılabilecek boylamsal çalışmalar ile çalışmamızın bulgularının, daha uzun süreli izlemler sonucunda nasıl değişebileceği araştırılabilir.

e) PH-N olgularının bir yıllık izlemde UPDRS skoru artan bireylerin teta gücünün sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Gelecek çalışmalarda ilaç etkisinin elektrofizyolojik bulgular üzerine etkisi açısından tedavi öncesi (hastalığın başlangıcında) ve sonrası veya tedavinin en etkili süresinde UPDRS ve EEG kaydı değerlendirilerek yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. Asystematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1255-1263.
2. Amzica F, Lopes Da Silva F. Cellular substrates of brain rhythms. In: Shomer D, Lopes Da Silva F, eds. *Electroencephalography*, 6th edn. Lippincott, Williams and Wilkins: New York, 2009: 33–63.
3. Arnaldi D, De Carli F, Famà F, Brugnolo A, ve ark. Prediction of cognitive worsening in de novo Parkinson's disease: clinical use of biomarkers. *Movement Disorders*. 2017;32(12):1738-1747.
4. Babiloni, C. De Pendis, M, F. Vecchio, F. Buffo, P. ve ark. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 2011;122(12), 2355-2364
5. Babiloni C. Del Percio C. Lizio R. Noce G. ve ark. Levodopa May Affect Cortical Excitability In Parkinson's Disease Patients With Cognitive Deficits As Revealed By Reduced Activity Of Cortical Sources Of Resting State Electroencephalographic Rhythms. *Neurobiology of Aging*. 2018
6. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: In: qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003;114:171–183.
7. Bayram E, Bluett B, Zhuang X, Cordes, D. ve ark. Neural correlates of distinct cognitive phenotypes in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 2019;399:22–29.
8. Becker K, Holtmann M. Role of electroencephalography in attention-deficit hyperactivity disorder. *Exp Rev Neurother* 2006;6:731–739.
9. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 83-89.
10. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, ve ark. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008;131(3):690-705.
11. Bousleiman H, Zimmermann R, Ahmed S, Hardmeier M, ve ark. Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014;1(11), 884–890.

12. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, ve ark. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 2004;318(1), 121–134.
13. Braak H, Rub U, Steur ENHJ, Del Tredici KD, ve ark. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:1404–10.
14. Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley E, ve ark. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2007;13(6), 348–354.
15. Caviness JN, Utianski RL, Hentz JG, Beach TG, ve ark. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts. *European Journal of Neurology*, 2015b;23(2), 387–392.
16. Caviness JN. Hentz JG, Christine M, Belden CG, ve ark. Longitudinal EEG Changes Correlate with Cognitive Measure Deterioration in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2015a;5, 117–124.
17. Chaturvedi M, Hatz F, Gschwandtner U, Bogaarts JG, ve ark. Quantitative EEG (QEEG) measures differentiate Parkinson's disease (PD) patients from healthy controls (HC). *Frontiers in aging neuroscience*, 2017; 9,3.
18. Colgin LL. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 295–312.
19. Cozac VV, Chaturvedi M, Hatz F, Meyer A, ve ark. 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*. 2016a;8:284.
20. Cozac VV, Gschwandtner U, Hatz F, Hardmeier M, ve ark. Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2016b;2016.
21. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-535.
22. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, ve ark. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):939-953.
23. Dubbelink KT, Hillebrand A, Twisk JW, Deijen JB, ve ark. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*. 2014;82(3):263-270.

24. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener G, Öktem Ö. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlilik ve Norm Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, basım aşamasında.
25. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn D, ve ark. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007;22(12), 1689–1707.
26. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:229–237.
27. Fahn S, Elton RL. UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*. 1987;2:153-63.
28. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1981;44:534.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
30. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(3):550-560.
31. Fonseca, L. C. Tedrus, G. M. A. S. Letro, G. H. ve Bossoni, A. S. Dementia, Mild Cognitive Impairment and Quantitative EEG in Patients with Parkinson's Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2009;40(3), 168–172.
32. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1996;55(3), 259–272.
33. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75(14):1270-1276.
34. Gironell A, Barbanoj M, Anderer P, Antonijoan R, ve ark. EEG effects of levodopa in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1997;1(103):199.
35. Gu Y, Chen J, Lu Y, Pan S. Integrative frequency power of EEG correlates with progression of mild cognitive impairment to dementia in Parkinson's disease. *Clinical EEG and neuroscience*. 2016 Apr;47(2):113-117.
36. Guner D, Tiftikcioglu BI, Tuncay N, Zorlu Y. Contribution of quantitative EEG to the diagnosis of early cognitive impairment in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clinical EEG and neuroscience*. 2017;48(5):348-354.

37. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R ve ark. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. Turkish Journal of Psychiatry. 2002;13(4):273-281.
38. Han CX, Wang J, Yi GS, Che YQ. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. Cognitive neurodynamics. 2013;7(4):351-359.
39. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17:427.
40. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. In Parkinson's Disease and Related Disorders 2006 (pp. 9-15). Springer, Vienna.
41. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55,181-184.
42. Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. Mov Disord 1990; 5:71.
43. Hünerli D. Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Hastalığı, Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrollerde Olaya İlişkin Potansiyeller ve Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İncelenmesi. 2017, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, yayımlanmamış yüksek lisans tezi.
44. Jackson AF, Bolger DJ. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. Psychophysiology. 2014;51(11):1061-1671.
45. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. Journal of geriatric psychiatry and neurology. 2005;18(3):149-154.
46. Kamei S, Morita A, Serizawa K, Mizutani T, ve ark. Quantitative EEG Analysis of Executive Dysfunction in Parkinson Disease. Journal of Clinical Neurophysiology, 2010;27(3), 193–197.
47. Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, Seah SH, Au WL, Tan LC. Cognitive decline in early Parkinson's disease. Movement Disorders. 2009;24(4):605-608.
48. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

49. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Sabbagh MN, Adler CH, Caviness JN. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2011;77(2):118-124.
50. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1989; 12:98.
51. Koller WC, Melamed E. Parkinson's Disease and related disorders. Parts I & II. *Handbook of clinical neurology*. 2007;83.
52. Kozelka JW, Pedley TA. Beta and mu rhythms. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:191–207.
53. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2006;59(4):591-596.
54. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, ve ark. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*. 2012;27(3):349-356.
55. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1991;54(1):25-29.
56. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, ve ark. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(12):2257-2264.
57. Marder K, Tang MX, Mejia H, ve ark. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 1996; 47:155.
58. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47(5):1113-1124.
59. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, ve ark. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):188-194.
60. Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, ve ark. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Human brain mapping*. 2014;35(4):1681-1690.

61. Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R. ve ark. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients, *NeuroImage*, 2008;41(3):985–997.
62. Mollahasanoğlu A (2002) Normal Deneklerde Bir Grup Görsel ve Sözel Bellek Tersleri Performansına Yaş ve Eğitimin Etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.
63. Nakamura S, Sadato N, Oohashi T, Nishina E, ve ark. Analysis of music-brain interaction with simultaneous measurement of regional cerebral blood flow and electroencephalogram beta rhythm in human subjects. *Neurosci Lett* 1999;275:222–226.
64. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S ve ark. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
65. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1994;5(1):23-28.
66. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta neurologica scandinavica*. 1988;78(1):1-5.
67. Olejniczak, P. Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2006;23(3), 186–189.
68. Öktem, Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992;29:196-206.
69. Özdeniz E (2001) Bir Grup Sağ Hemisfer ve Dikkat Testleri Performansına Yaş ve Eğitim Değişkenlerinin Etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.
70. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology* 2016; 86:1400.
71. Palavra NC, Naismith SL, Lewis SJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurology research international*. 2013;1-8.
72. Pezard L, Jech R, Ruzicka E. Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 38-45.
73. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier 2001;6:311-72.

74. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1986;36:1179–1185.
75. Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2011;17(8):579-586.
76. Primavera A, Novello P. Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. *Neuropsychobiology*. 1992;25(2):102-5.
77. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29:1583.
78. Ray WJ, Cole HW. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science* 1985;228:750 -752.
79. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology* 1970; 20:710.
80. Selekler K, Cangoz B, Uluc S. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Turkish Journal Of Geriatrics*. 2010;13(3):166-171.
81. Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M. ve ark. Comparison of Quantitative EEGs Between Parkinson Disease and Age-Adjusted Normal Controls. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2008;25(6), 361–366.
82. Sinanovic O, Kapidzic A, Kovacevic L, Hudic J. ve ark. EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh* 2005; 59: 286-287.
83. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28:14.
84. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Pääkkönen A. ve ark. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991;79(3), 159–165.
85. Spreen O, Benton AL. *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual of directions*. Victoria, BC: Neuropsychology Laboratory, University of Victoria; 1977.
86. Steriade M, Gloor PL, Llinas RR, Da Silva FL. ve ark. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1990;76(6):481-508.

87. Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, Wolters EC, et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain*. 2007;130(7):1847-1860.
88. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968-975.
89. Tanaka H, Koenig T, Pascual-Marqui RD, Hirata K, Kochi K, Lehmann D. Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2000;11(1):39-45.
90. Trojanowski JQ. In Dickson DW, ed. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Pres, 2003: 11-13.
91. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, van Hilten JJ. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(11):1182-1187.
92. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697.
93. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York, NY: Psychological Corporation. 1987.

8. EKLER

EK-1 Veri Kayıt Formu

Adı Soyadı:	Tarih:
Yaşı: Doğum Tarihi:	Protokol No:
Eğitim Durumu:	Mesleği:
Adres:	Medeni Hali:
Sosyal Güvence: ES SSK BAĞKUR YK Yok	Tel:
Gönderen Hekim:	Cinsiyeti: K E
Tanı (ön tanı):	El tercihi: Sağ Sol

EK-2 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ
(B Listesi)

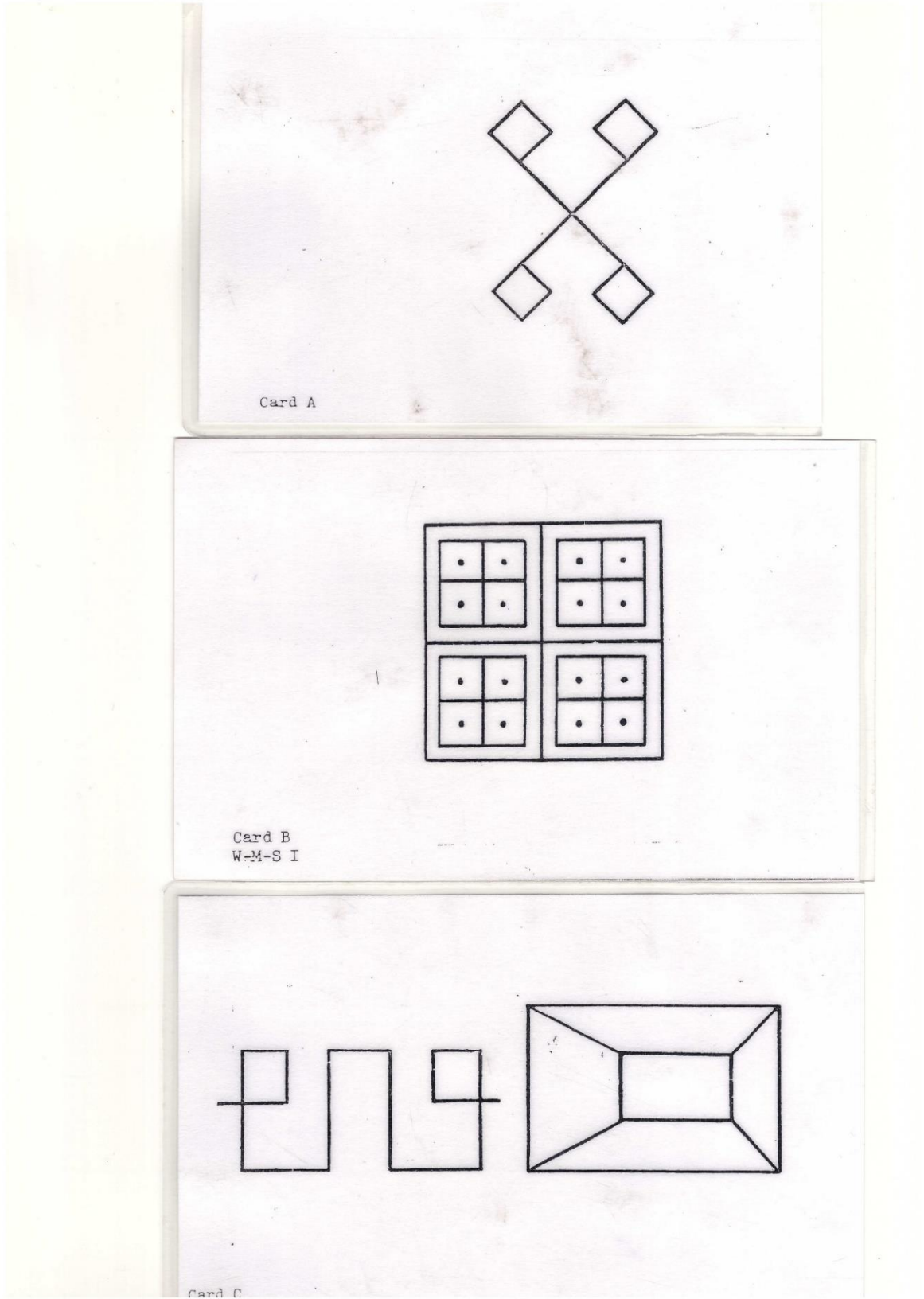
An.Bel :
Öğ. P :

EYÖ :
Ken.Hat :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kitap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top.Hat :															

Form:Ne620c - 12/98

EK-3 WMS Görsel Üretim Alt Testi



EK-4 WMS Sayı Dizileri Alt Testi

DÜZ

Skor:

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

TERS

Skor:

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

EK-5 Sözel Akıcılık Testleri

Kategorik Sözel Akıcılık (HAYVAN)

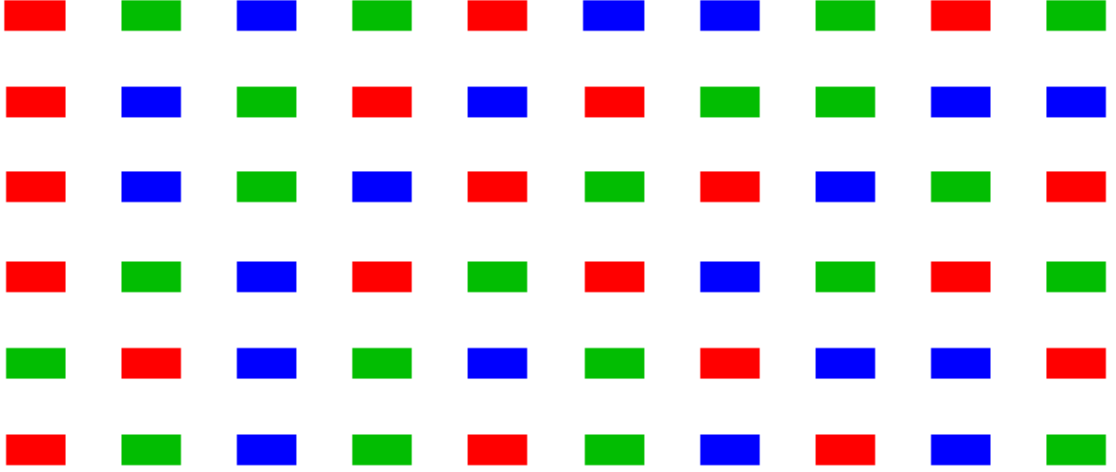
0-15 sn	15-30 sn	30-45 sn	45-60 sn

Leksikal Sözel Akıcılık (K-A-S)**K****Toplam:****Pers:**

A**Toplam:****Pers:**

S**Toplam:****Pers:**

EK-6 Stroop Testi Çapa Formu

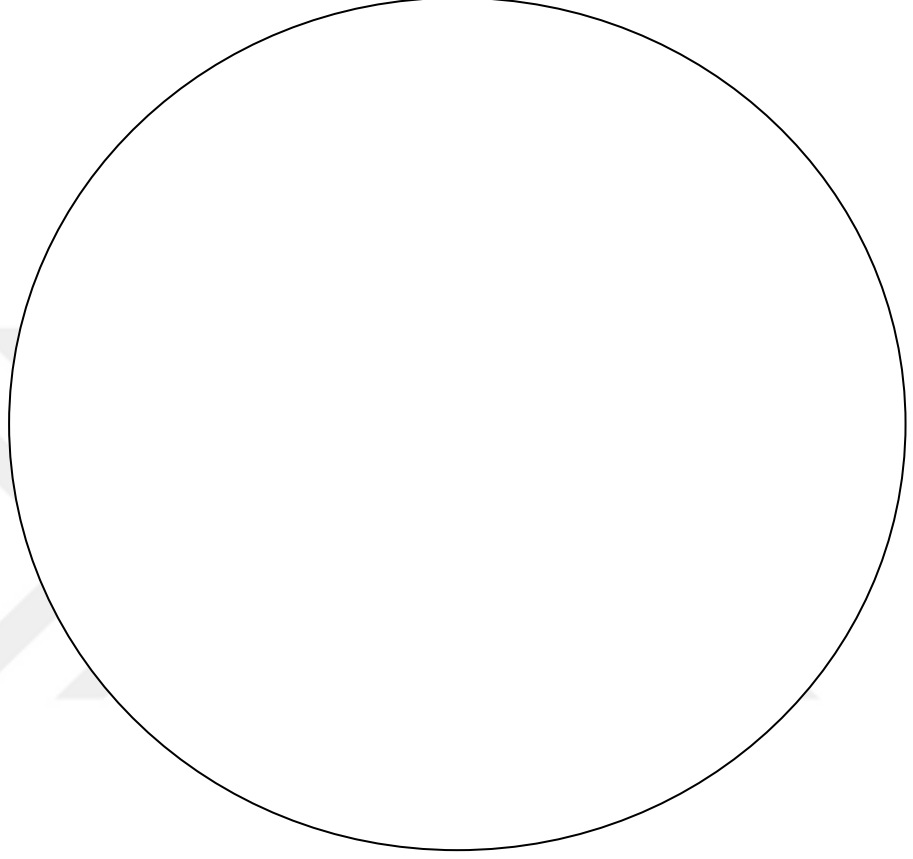


1

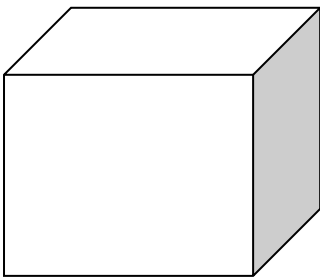
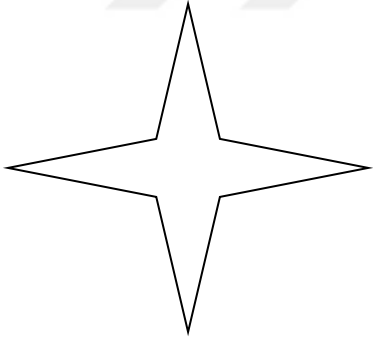
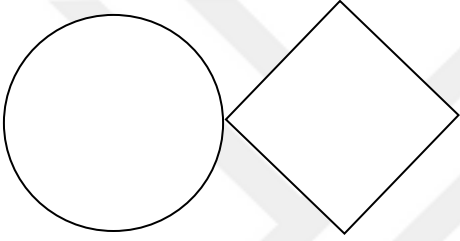
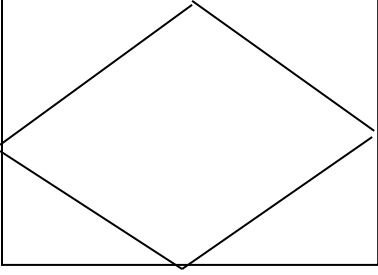
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ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

2

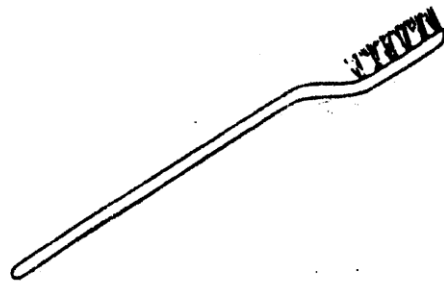
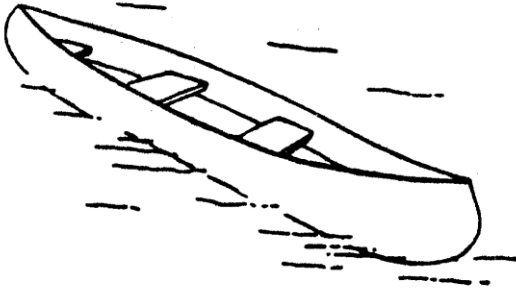
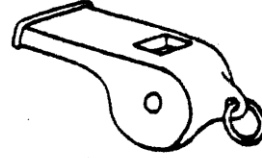
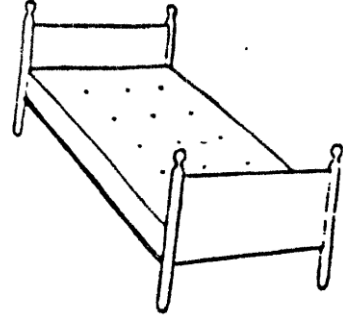
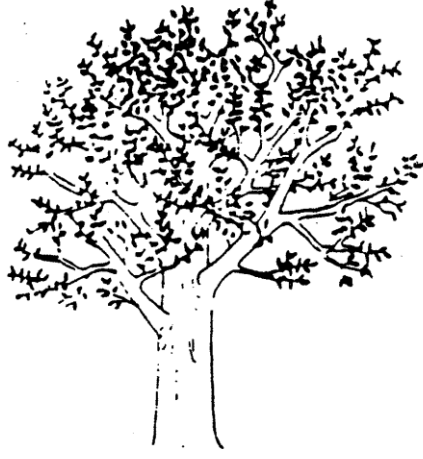
EK-7 SAAT ÇİZME TESTİ



EK-8 Basit Şekil Kopyalama Testi



EK-9 Boston Adlandırma Testi



EK-10 Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi

1. İlk olarak tarih sorulur: "Bugünün tarihi ne?" eğer eksik ya da gelmiyorsa her bir item tek tek sorulur.

Şimdi ☐ ayın kaç ☐ hangi yıldayız ☐ hangi aydayız
☐ haftanın hangi günü ☐ hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz? ☐ hangi hastanedeyiz ☐ kaçınca kattayız ☐ hangi sınıftayız
☐ hangi şehirdeyiz ☐ hangi ülkede yaşıyoruz?

3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cismi soracağım. (İlk tekrar skora belirlir. Hasta üçüncü tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlanır)

☐ divan ☐ patates ☐ yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'er 7'er sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer hasta yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor alırsa o skor puanlamaya eklenir. Örneğin "geriye 7 saymadan" 3, "DÜNYA'dan 5 puan alırsa 5 puan verilir.)

☐ 65 ☐ 66 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 (veya ☐ A ☐ Y ☐ N ☐ Ü ☐ D)

5. Daha önce tekrarladığınızı istediğim 3 cismi hatırlayabilecek misiniz?

☐ divan ☐ patates ☐ yeşil

6. Sonun adı nedir? (Göstererek)

☐ kalem ☐ saat

7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar edemezse puan verilmaz.)

☐ bugün hava çok güzel değil

8. Söylediğini aynı yapıp (Yalnız 1 defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklenmesi söylenir. Hasta tamamen söylenene uyuyorsa puan alır. Ancak eğer kağıdı sağ eli yerine sol eliyle alırsa veya kağıdı 2 yerine 4'e katlırsa veya yere atacağı yerde masaya koyarsa puan almaz.)

☐ bu kağıdı sağ elinizle alın ☐ iki elinizle ikiye katlayın ☐ sonra yere atın

9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözünlü yumarsa puan alın)

☐ GÖZÜNÜ YUM

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Griner kataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir) ☐

11. Şu şekli aynı çiziz (Her iki şeklin 5 kenarı varsa ve iki şeklin birer açları içiçe geçiyorsa puan verilir) ☐



SKOR= /30

EK-11 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN			
	Küp Kopyalama						
[]	[]	Çevresi	Rakamlar	Kollar			
[]	[]	[]	[]	[]			
___/5							
ADLANDIRMA							
[]	[]	[]					
___/3							
BELLEK		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun		1. deneme					
		2. deneme					
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [] 2 1 8 5 4					
		Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [] 7 4 2					
		___/2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKBFAKDEAAAJAMOFaAB					___/1
100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.					___/3
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.					___/2
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[] _____ N ≥ 11 kelime					___/1
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel					___/2
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	
Kelimleri İPUCU OLMADAN hatırlama		[]	[]	[]	[]	[]	
SEÇMELİ		Kategori ipucu					
		Çoklu seçmeli ipucu					
		Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin					___/5
YÖNELİM		[] Gün	[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir
		[]	[]	[]	[]	[]	[]
		___/6					

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004

www.mocatest.org

Normal 21 / 30

TOPLAM

___/30

Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz

EK-12 BİRLEŞİK PARKINSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle başetmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da delirler (hezeyanlar), içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, delirler veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz.

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (GYA)

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde On ve Off dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. On ve Off dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır.

Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çoğu zaman anlaşılamaz.

6. Salivasyon

0- Normal

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

7. Yutma

0- Normal.

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

8. Yazı

0- Normal

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

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

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

10. Giyinme

0- Normal.

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

11. Kişisel Temizlik

0- Normal

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

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal

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

13. Düşme (Donma ile ilişkisiz)

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

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- İlmli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınlıklar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağırlı duyular.
- 4- İzdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlmli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlmli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur

- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

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

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

0- Yoktur

- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlüklerle gerçekleştirilir

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

0- Normal

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

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

0- Normal

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

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

0- Normal

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

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

0- Normal

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

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

0- Normal

- 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
- 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.
- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.

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

29. Yürüme

0- Normal

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

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

0- Normal.

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

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

0- Yoktur

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

EK-13 Modifiye Hoehn / Yahr evrelemesi:

Evre 1: Tek taraflı bulgular.

Evre 1.5: Tek taraflı ve aksiyel bulgular.

Evre 2: Bilateral bulgular, denge bozukluğu yok.

Evre 2.5: Çekme testinde düzelme ile birlikte bilateral ılımlı bulgular.

Evre 3: Hafif-orta derecede bilateral bulgular ve kısmi postural instabilite, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre 4: Ağır disabilite, hala desteksiz yürür ve ayakta durur ancak günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.



EK-14 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.
Sayı : 201

01.03.2018

Sayın Prof.Dr.Görsev YENER,

Kurulumuz tarafından 01.03.2018 tarih ve 3821-GOA protokol numaralı 2018/06-04 karar numarası ile görüşülen “Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Olguları, Parkinson Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ile Sağlıklı Kontrollerde EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller, Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar, Olaya İlişkin Osilasyonlar ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Verleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3821-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☒ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Olguları, Parkinson Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ile Sağlıklı Kontrollerde EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller, Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar, Olaya İlişkin Osilasyonlar ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER Nöroloji A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/06-04	Tarih:01.03.2018
	Prof.Dr.Gürsev YENER'in sunumu olduğu "Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Olguları, Parkinson Hafif Kognitif Bozukluk Olguları ile Sağlık Kontrollerinde EEG-Ölçüye İlişkin Potansiyeller, Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar, Ölçüye İlişkin Osilasyonlar ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Biyolojik Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Berra ONVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejan SARIOĞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Süleyman SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Bülge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sefa KIZILTAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U. Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	