



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA YÜRÜME BOZUKLUĞU VE DONMANIN BİLİŞSEL FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didem YÜKSEL

Antalya, 2016



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA YÜRÜME BOZUKLUĞU VE DONMANIN BİLİŞSEL FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didem YÜKSEL

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sehur Sibel ÖZKAYNAK

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2014.04.0103.009 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen başta tez hocam Prof. Dr. Sehur Sibel ÖZKAYNAK ve Doç. Dr. Ebru BARÇIN olmak üzere, uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatımda ve uzmanlık eğitimim boyunca koşulsuz desteklerini sunan aileme,

Her zaman yanımda olan değerli eşim Mustafa'ya ve son olarak hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım sevgili kızım Eylül'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı	3
2.1.1. Tanımı ve sıklığı	3
2.1.2. Risk faktörleri	3
2.1.3. Parkinson hastalığı nöropatoloji	5
2.1.4. Tanı	5
2.1.5. Ayırıcı tanı	7
2.1.6. Klinik bulgular	8
2.1.6.1. Parkinson hastalığının motor bulguları	8
2.1.6.2. Parkinson hastalığının non-motor bulguları	12
2.1.7. Parkinson hastalığında yürüme bozukluğu	16
2.1.7.1. Yürüme analizinin önemi	19
2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar	19
2.2.1. Kognitif bozuklukların klinik özellikleri	20
2.2.2. Kognitif bozukluklarda nörotransmitter sistemindeki değişiklikler	22
2.2.2.1. Dopamin	22
2.2.2.2. Asetilkolin	23
2.2.2.3. GABA	25
2.2.2.4. Serotonin	25
2.2.2.5. Noradrenalin	25
2.2.3. Parkinson hastalığı demansı (PHD)	26
2.2.4. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk	31
2.3. İşitsel Olaya İlişkin Potansiyeller - P300	35
2.4. 6 Dakika Yürüme Testi	38
2.5. FOG-Q Testi	40
2.6. Beck Depresyon Envanteri	40
3. YÖNTEM VE GEREÇ	41
3.1. Hasta Seçimi	41
3.1.1. Örneklem	41

3.1.2. Dahil edilme kriterleri	41
3.1.3. Hariç tutulma kriterleri	41
3.2. Veri Toplama Araçları	42
3.2.1. Nöropsikolojik testler	42
3.2.1.1. Bellek testleri	42
3.2.1.2. Dikkat ve çalışma belleği testleri	44
3.2.1.3. Görsel - mekansal işlev testleri	45
3.2.1.4. Yönetici işlev testleri	46
3.2.1.5. Dil işlevi testleri	48
3.2.2. Nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesi	49
3.2.3. Donma ve yürümenin değerlendirilmesi	49
3.2.4. İşitsel P300 testi	50
3.3. İstatistiksel Yöntem	51
4. BULGULAR	52
4.1. Demografik Veriler	52
4.2. P300 Sonuçları	55
4.3. Fog-Q Testi ve 6 Dakika Yürüme Testi Arasındaki İlişkilerin Tespit Edilmesi	68
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	89
10. EKLER	115
Ek 1. Katılımcı Değerlendirme Formu	115
Ek 2. Mini Mental Durum Testi	116
Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği	117
Ek 4. WMS Mantıksal Bellek Alt Testi	120
Ek 5. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi	121
Ek 6. Sayı Menzili Testi	122
Ek 7. İz Sürme Testi	123
Ek 8. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	124
Ek 9. Benton Yüz Tanıma Testi	125
Ek 10. Sözel Akıcılık Testi	126
Ek 11. Boston Adlandırma Testi	127
Ek 12. Cevap Olarak Adlandırma Testi	128
Ek 13. FOG-Q Testi	129
Ek 14. UPDRS-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği	130
Ek 15. Hoehn and Yahr Evrelemesi	136

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BAT	Boston Adlandırma Testi
BDS	Beck Depresyon Skalası
ÇYBT	Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
FOG-Q	Freezing Of Gait Questionnaire
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
GPe	Globus Pallidus Eksternus
GPI	Globus Pallidus İnternus
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
HYE	Hoehn And Yahr Evrelemesi
İPH	İdyopatik Parkinson Hastalığı
İST	İz Sürme Testi
MDS	Hareket Bozuklukları Derneği
MMSE	Mini Mental Durum Muayenesi
MPTP	1-Metil-4-Fenil 1,2,3,6 Tetrahidropiridin
OİEP	Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller
PH	Parkinson Hastalığı
PHD	Parkinson Hastalığı Demansı
RUDB	REM Uykusu Davranış Bozukluğu
SÇT	Saat Çizme Testi
SNpc	Substantia Nigra Pars Compacta
SNpr	Substantia Nigra Pars Retikulata
STN	Subtalamik Nükleus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. PH-Normal Olan Bir Hastanın P300 Trasesi	56
4.2. PH-HKB Grubunda Olan Bir Hastanın P300 Trasesi	56
4.3. PH-Demans Grubunda Olan Bir Hastanın P300 Trasesi	57
4.4. PH-Normal Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi	57
4.5. PH-HKB Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi	58
4.6. PH-Demans Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi	58
4.7. Katılımcıların Fz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	63
4.8. Katılımcıların Cz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	64
4.9. Katılımcıların Pz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	65
4.10. Katılımcıların Fz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	66
4.11. Katılımcıların Cz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	67
4.12. Katılımcıların Pz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	68
4.13. 6 Dakika Test Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	70
4.14. FOG-Q Test Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	70

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	6
2.2. Parkinsonizm Sınıflaması	7
2.3. 2007-HKS-Parkinson Hastalığı Demansının Özellikleri	30
2.4. 2007 HKB - Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri	31
2.5. 2012 MDS PH-HKB Tanı Kriterleri	35
3.1. FOG-Q Testi	50
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	52
4.2. Parkinson Hastalarının Hastalık İle İlişkili Özellikleri	53
4.3. Parkinson Hastalarının Hastalık Süresi Özelliği	53
4.4. H and Y Evre Özellikleri	53
4.5. Çalışma Gruplarının Parkinson Hastalığına Yönelik Almakta Oldukları Tedavi Özellikleri	54
4.6. Parkinson Hastalarının Dopamin Agonisti Kullanım Özellikleri	55
4.7. Katılımcıların Fz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları	59
4.8. Katılımcıların Cz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları	60
4.9. Katılımcıların Pz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları	61
4.10. Katılımcıların Pz 300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	62

4.11.	Katılımcıların Cz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	63
4.12.	Katılımcıların Pz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	64
4.13.	Katılımcıların Fz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	65
4.14.	Katılımcıların Cz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	66
4.15.	Katılımcıların Pz Amplitüdləri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	67
4.16.	6 Dakika Testi - Fog-Q Testi Arasındaki İlişkilerin Tespit Edilmesi	69
4.17.	6 Dakika Testi - Fog-Q Testi Sonuçlarının Gruplara Göre İncelenmesi	69
4.18.	P300 Elde Edilmeme Durumuna Göre 6 Dakika Testi, FOG-Q Testi ve H and Y Evresi Karşılaştırması	71
4.19.	P300 Elde Edilmeme Durumuna Göre MMT Karşılaştırması	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) tipik klinik özellikleri bradikinezi, tremor, rijidite ve postural reflekslerin kaybı olan dejeneratif bir hastalıktır (1). Genel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmakla birlikte günümüzde hastalarda sadece motor değil, non-motor (otonom, psikiyatrik, bilişsel, duysal) bulguların da olduğu bilinmektedir (2).

Non-motor bulgulardan olan kognitif bozukluklar Parkinson hastalığında oldukça sık görülmektedir. Kognitif bozukluğun derecesi hafif düzeyden demansa kadar değişik derecelerde olabilmektedir. Tipik klinik özellikler ön planda bir yönetici işlev bozukluğuyla birlikte dikkatte ve görsel-mekansal işlevlerde erken dönemlerden itibaren bozulma, genelde tanınmanın korunduğu daha hafif bir epizodik bellek bozukluğu, kelime akıcılığı ve kelime bulma zorluğu dışında görece korunmuş temel dil işlevlerini içerir (3).

PH'de hafif kognitif bozukluk oldukça sık olarak görülmektedir. Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler (4). Bununla birlikte PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, çünkü bu hastalar uzun dönemde izlendiklerinde %80'e kadar yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (5,6).

Yürüme temel olarak otomatik bir motor fonksiyon olarak bilinse de, yüksek mental fonksiyonlara gereksinim duyar. Son zamanlardaki çalışmalar yürümede kognisyonun önemini vurgulayıcı sonuçlar vermektedir (7). Kognitif etkilenim ve yürüme bozuklukları arasında ilişki bilinmektedir, ancak fiziksel performansta azalma dolayısıyla gelişen yürüme bozuklukları ile kognitif bozukluk gelişme sıklığı henüz netlik kazanmamıştır (8). Kognitif görevin yürümeyi motor görevlerden daha çok etkilediği bildirilmiştir (7).

Bir laboratuvar yöntemi olarak kognitif olaya ilişkin potansiyeller psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu olan hastalarda kognitif fonksiyonlar için belirteç olarak kullanılmıştır. Özellikle P300 potansiyeli demans ve normal yaşlanması olan kişilerde uygulanmıştır. P300 dikkat ve bellek ile ilgili yollar hakkında bilgi verir ve kognitif disfonksiyonun ciddiyeti arttıkça P300 amplitüdünün düştüğü ve pik latansının arttığı bulunmuştur. Parkinson demansında klinik ve nöropsikolojik

testlerle elde edilen bulgularla demansın varlığı ve tipinin incelenmesine ek olarak elektrofizyolojik bir değerlendirme yöntemi olan P300 testi ile de demansın varlığı ve kısmen şiddetinin derecesi değerlendirilebilmektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğu görülmüştür (9-24).

Bu çalışmalarda Parkinson hastalığında kognitif durum ile P300 değişiklikleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Çalışmamızda H and Y evre 2-4 PH olan hastaların yürüme ve donma özellikleri değerlendirilip kognitif durumlarına göre normal, hafif kognitif bozukluk ve demans olan hastaların yürüme ve donma özelliklerine kognitif durumlarının etkileri incelenecektir. Ayrıca hastaların P300 potansiyeli değerlendirmeleri yapılarak kognitif durumları elektrofizyolojik olarak da incelenerek yürüme ve donma özellikleri ile ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve sıklığı

İdiyopatik Parkinson Hastalığı en sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. İlk olarak James Parkinson tarafından ‘titrek felç’ olarak tanımlanmıştır.

Kardinal bulguları bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. Patolojik olarak en fazla substansiya nigradaki (SN) pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eosinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimlerinin (Lewy intranöronal inklüzyon cisimleri) varlığı ile karakterizedir (25).

Hastalığın başlangıç yaşı 40-60 yaş arası olup, sıklıkla 60 yaş sonrasındır, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerlemektedir. Ancak hastaların %5-10’unda semptomlar 20-40 yaş arası başlar ve erken başlangıçlı Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır (26). Yirmi yaşından önce başlayanlarda juvenil Parkinsonizm adını alır. Hastalığın görülme sıklığı erkeklerde biraz daha sıktır. İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Hastalığın insidansı değişik toplumlarda 4,5-21/100.000 arasında değiştiği bilinmektedir (27,28). Prevalansı ise 100-200/100.000 olarak bildirilmiştir (29).

Eskişehir’de yapılan bir çalışma da Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir (30). Avrupa’da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (EUROPARKINSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde PH prevalansı %1.6 olarak bulunmuştur (31).

2.1.2. Risk faktörleri

Parkinson hastalığının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Ayrıca erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünüldüğünde hastalık açısından cinsiyette risk faktörü olarak sayılabilir. Tarihsel gelişim sürecinde hastalıkla ilgili bazen genetik bazen de çevresel faktörlerin etkili olduğu ile ilgili görüşler hakim olmuştur. Parkinson hastalığında genetik ve çevresel risk faktörleri bildirilmekle birlikte gen-çevre etkileşimi hakkındaki bilginin oldukça sınırlı olduğu düşünülmektedir (32).

Çevresel faktörlerin nasıl etkili olduğu henüz net olarak anlaşılmamakla birlikte, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı, herbisit ve pestisidlerin hastalık için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (33).

Parkinson hastalığının etiyojine yönelik ileri sürülen hipotezlerin büyük bir kısmında, genetik profilleri nedeniyle toksinleri metabolize etme yetersizliği ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (34).

1982 yılında Kaliforniya’da genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik Parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, PH’na yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP’ye bağlı Parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, PH’nın anatomik ve klinik özelliklerini taklit etmesi şeklindedir (35).

Boksörlerde tekrarlayan kafa travmasından yıllar sonra Parkinsonizm gelişmesiyle kafa travmasının PH için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (36).

Bazı çalışmalarda kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki gösterilmekle beraber bazı araştırmacılar tarafından da belirgin bir artış olmadığı belirtilmiştir (37).

Çevresel risk faktörleri çeşitli şekillerde araştırılmaktadır, bugün hastalığın motor belirtiler başlamadan çok önce başladığı bilinmektedir, bu açıdan bakıldığında hastalar çevresel risk faktörlerine hastalıkları başlamadan çok uzun yıllar önce maruz kalmış olabilirler.

Genetik faktörler de diğer bir risk faktörüdür. Parkinson hastalarının %85’i sporadik olmakla birlikte, %10-15’i ailesellik göstermektedir ve bunun da %5’lik kısmı Mendel tipi kalıtım göstermektedir (38). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalık öyküsü daha sık bildirilmektedir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında, PH olanların monozigot ikizlerinde PH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (39).

Hastalığın genetik formlarındaki patolojiler çeşitlilik göstermektedir. Otozomal dominant genler olarak alfa-sinüklein mutasyonları-SNCA (PARK 1 ve PARK 4), Lösin-zengin tekrarlayan kinaz 2-LRRK2 (PARK 8), MAPT (FTDP-17), Ataksin3 (SCA3), Ataksin2 (SCA2), VPS35 (PARK 17) ve EIF4G1 (PARK 18) tanımlanmıştır. Otozomal resesif genler olarak Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6),

DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK 15) ve Spatacsin (SPG11) tanımlanmıştır (40,41,42).

2.1.3. Nöropatoloji

İdyopatik Parkinson hastalığının patolojisi, dopaminerjik nigrostriatal yolağın nörodejenerasyonu sonucu, bazal ganglionların fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterizedir (43). Klinik bulgular substantia nigra pars compacta'daki nöronların yaklaşık %60-70'inin dejenere olmasından sonra ortaya çıkmaktadır (44).

Hastalığıdaki patolojik değişiklikler substantia nigranın pars compacta'sındaki melanin içeren dopamin hücrelerinin kaybı ve diğer hücrelerin içinde de alfa-sinüklein başta olmak üzere pek çok proteini içeren Lewy cisimciklerinin saptanması şeklindedir (45).

PH patolojisinde substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinin varlığı hastalığın tanımlanmasındaki en önemli kriterlerdendir ve patolojik evreleme de bu cisimciklerin dağılımına göre yapılmaktadır (46).

Patolojik bulgular sadece substantia nigra ile sınırlı değildir ve başka beyin bölgelerini de etkiler (47).

Lewy cisimciği oluşumunun ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölgeler arasında locus ceruleus, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus, meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglion yer almaktadır (48).

2.1.4. Tanı

PH'de tanı koymak için muayene bulguları ve anamneze ihtiyaç vardır. Bunlar doğrultusunda hastaya klinik olarak tanı konulmaktadır (49). Günümüzde tanı kriterleri için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri kullanılmaktadır (Çizelge 2.1) (50). Diğer Parkinsonizme neden olan hastalıklar sıklıkla PH ile karıştırılabileceği için dahil edilme kriterleri ve destekleyici kriterler kullanılmaktadır.

Hastalarda tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azalması, istemli hareketlere başlamada yavaşlık şeklinde bradikinezi varlığı ile birlikte kas rijiditesi, 4-6 Hz istirahat tremoru ve postural instabiliteden oluşan 3 bulgudan en az birisinin eşlik etmesi PH'de dahil olma kriteridir. Bununla birlikte

hastalığın asimetrik başlaması, istirahat tremorunun varlığı, progresif seyir, L-Dopa'ya olumlu yanıt vermesi destekleyici bulgulardandır. Halen tanı koydurucu biyolojik bir marker bulunamamıştır. PH'da kesin tanı nöropatolojik inceleme ile konur.

Çizelge 2.1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.

Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri	Destekleyici kriterler
• Bradikinezi (istemli harekete başlamada yavaşlama, hareketin tekrarlamasında hız ve amplitüdde progresif azalma) -aşağıdakilerden en az biri: • Rijidite • 4-6 Hz istirahat tremoru • Postural dengesizlik (vizuel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)	• Basamaklı seyir ve tekrarlayan inme anamnezi • Tekrarlayan kafa travması öyküsü • Kesin ensefalit öyküsü • Okülojirik krizler • Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü • Birden fazla akrabada hastalık öyküsü • Sürekli remisyon • 3 yıldan sonra bulguların hala unilateral olması • Supranükleer bakış felci • Serebellar bulgular • Erken evrede ağır otonomik tutulma • Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans • Babinski bulgusu • BT'de beyin tümörü veya kommunikan hidrosefali olması • Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt • MPTP'ye maruz kalma	• Unilateral seyir • İstirahat tremor varlığı • Progresif seyir • Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri • Levodopaya çok iyi yanıt(%70-100) • Levodopaya bağlı ağır kore • Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi • Klinik seyrin 10 yıl ve daha uzun sürmesi

2.1.5. Ayırıcı tanı

İdyopatik Parkinson hastalığı (IPH) dejeneratif ve semptomatik Parkinsonizm tabloları arasında en sık görülenidir, tüm Parkinsonizm vakalarının %80'ini oluşturur. Parkinsonizme neden olan hastalıklar primer Parkinsonizm (idyopatik), sekonder Parkinsonizm (edinsel, semptomatik), Parkinson artı sendromlar ve Heredodejeneratif Parkinsonizm başlıkları altında sınıflanmaktadır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Parkinsonizm Sınıflaması.

I- Primer (İdyopatik) Parkinsonizm - Parkinson Hastalığı
II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm - Enfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS - İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetraabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin - Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS ₂ , metanol, etanol - Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger hastalığı - Travma: Boksör ensefalopatisi - Hipoksi - Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon - Hemiparkinsonizm-hemiatrofi - Strüktürel: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali
III- Parkinson Artı Sendromlar - Progresif supranükleer paralizi (PSP) - Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon - Multisistem Atrofiler (MSA) • Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-a) • Striatonigral dejenerasyon (SND/MSA-p) • Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-c) - Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi - Parkinsonizm-primer demans kompleksi - Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon - Pallidopiramidal hastalık
IV-Heredodejeneratif Parkinsonizm - Huntington hastalığı - Wilson Hastalığı - Hallervorden- Spatz hastalığı - Familyal Olivopontoserebellar atrofi - Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı) - Seroid-lipofuksinoz - Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı - Otozomal dominant serebellar ataksiler (Machado-Joseph hastalığı) - Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm - Nöroakantositozis - Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu) - Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

2.1.6. Klinik

PH'nin kardinal motor özellikleri tremor, bradikinezi ve rijiditedir. Kardinal özelliklerden bir diğeri olan postural instabilite hastalığın sıklıkla ileri evrelerinde ortaya çıkması nedeniyle tanı kriterleri içinde yer almamaktadır (51,52,53).

Hastalık sıklıkla asimetrik olarak, vücudun bir yarısında başlar. Belirtiler sinsi başlayıp yavaş yavaş ilerler ve zamanla hastalık vücudun diğer yarısına geçer. Başlangıç evresinde bu bulgular asimetrik olarak görülmektedir ve bu belirtilerin hepsinin aynı anda olması gerekmez (54).

Parkinson hastalığında motor bulgularla birlikte nöropsikiyatrik ve non-motor manifestasyonların da bulunduğu bilinmektedir (55).

2.1.6.1. Parkinson hastalığının motor bulguları

Bradikinezi

iPH'da bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. BKPDBB tanı kriterlerine göre iPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır (52). Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuken zamanla bradikinezi ve akinezi de (hareketin olmaması) tabloya eklenir. Başlangıçta hareketler sadece distal kaslarla kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) zamanla tüm kas grupları etkilenir (56).

Son zamanlardaki deneysel bulgulara ve teorik hesaplara göre bradikinezi motor yavaşlamanın (harekete başlama ve hareket hızı) basit bir göstergesi olmaktan çok striatumun güdüsel enerjiyi işlemedeki spesifik bir defisitini yansıtır olabilir. Buna örnek olarak 2007 yılında yapılan bir çalışmada, iPH hastalarının kontrol grubuna göre hareketleri benzer hız ve doğrulukta yapabildikleri ancak bunu çok seyrek yaptıklarını ve hızlı hareket etmeye karşı üstü kapalı bir direnç ya da gönülsüzlük gösterdikleri sonucuna varılmıştır (57).

Rijidite

iPH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasıdır. Dişli çark ve kurşun boru rijiditesi şeklinde saptanabilir. Hareketin hız ve şiddetinden büyük ölçüde etkilenmez ve bu durum hıza bağlı tonusun arttığı, ayrıca hareket genliği boyunca direncin değişkenlik gösterdiği spastisiteden rijiditeyi ayırt ettirir. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar ve bu durum Froment manevrası olarak bilinir (58).

Rijidite bazal ganglionları da içeren çeşitli patolojilerin bir göstergesi olabilir ve istirahat hali süresinde değişiklikler gösterebilir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda rijidite iPH'da genel olarak patognomonik kabul edilmez (59,60).

iPH'daki rijiditenin altında yatan mekanizma çok az anlaşılabilmiştir ve dopamin eksikliği ve rijidite arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır. Bu da klasik model olan bazal ganglion patofizyolojisi ile açıklanmasını zorlaştırır (61). iPH'da bazal ganglion aktivitesinin klasik tanımına göre subtalamik nükleus (STN) ve internal globus pallidus (GPi)'teki artmış nöronal aktivite ve bunun talamokortikal projeksiyonlarda yarattığı inhibisyon kas aktivitesinde azalmaya, gerilmeye azalmış yanıtı yol açmalıdır, gerçekte ise tam tersi görülür (62). PH hastalarında gözlenen rijiditenin çok geniş dağılımlı bir kortikal/subkortikal ağla ilişkili olması, iPH patofizyolojisindeki değişken fonksiyonel bağlantıların önemini daha çok vurgulamaktadır (63).

Tremor

iPH'nın en özgün bulgusudur. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan bulgudur. Hastalık sırasında tremor saptanma sıklığı %85'dir (64). Tremor gün içinde değişen şiddetlerde aralıklı olarak ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres varlığında şiddetlenir (56). En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. iPH'da ses ve baştremoru seyrektr. Tremor; stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (58). Tremor, farmakolojik

tedaviye daha az yanıt verdiğinden psikososyal dizabiliteye daha fazla neden olabilir (65).

iPH'da görülen klasik tremor tipi istirahat tremorudur. iPH'nın istirahat tremorundan ağırlıklı olarak santral mekanizmalar sorumludur, çünkü periferik mekanizma bunu baskılayamamaktadır (66,67).

PH tremorunun patofizyolojisi akinezi/rigidite'yi oluşturan patofizyolojiden farklıdır. Akinezi/rigidite dopamin eksikliği ile ilişkilidir ve dopamin tedavisine tipik olarak yanıt verir. Bazal ganglionlardaki striatal dopamin eksikliği ve disfonksiyonu akinezi/rigiditede tremorda olduğundan daha ön plandadır (68,69).

Postür ve yürüyüş bozuklukları

Yürüme güçlüğü iPH'nın kardinal bulgularından biridir. Hareketlerde yaygın yavaşlama ve ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme ile karakterizedir (70,71). iPH'da dopaminerjik tedaviye en dirençli bulgudur (72). iPH'lılar düşmelerin en sık etkeni olan postural reflekslerin kaybı nedeniyle öne eğik bir postür edinme eğilimindedirler (49,73,74).

Bazı vakalarda bu postürü ekstrem anterior trunkal fleksiyon izleyebilir (kamptokormia). Parkinson yürüyüşü yavaştır, adım aralıkları kısadır, dar tabanlı durur ve yürürler. Öyle ki dışardan bakan kimseye hasta kendi ağırlık merkezini takip ediyormuş hissi uyandırır. Kolların sallanma hareketi azalmıştır, kendi etrafında dönüş yavaşlamıştır, birden fazla küçük adımla dönerler, bu sırada donma gerçekleşebilir. Özellikle dar veya kalabalık yerlerde bu durum görülebilir (73,74).

Bazı durumlarda art arda hızlı adımların görüldüğü, hastanın sadece bir engelle karşılaşılarak durabildiği yürüyüş şekli görülür (festinasyon). Yürümek ve dönmek zorlaşmıştır ve ek bir kognitif yükü olan iPH'lılarda imkansız hale dahi gelebilir, yürürken mental aktivite veya ikinci bir eylem yapmaları yürümeyi kötüleştirir (73,75,76).

Donma

iPH'nın en özürleyici belirtilerindendir, ani geçici hareket edememe halidir (77). Tipik olarak yürümeyi başlatma sırasında zorluk olur. Hasta eşiği geçerken, dar geçitlerde ayağını adeta yere yapışmış gibi hareket ettiremez. Locus ceruleus

dejenerasyonu sonucu noradrenarjik eksikliğe bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (78).

Donma iPH'ya spesifik değildir. Progresif supranükleer palsi, multisistem atrofi veya Lewy cisimcikli demans'ta görülebileceği gibi, birçok beyin yapısının fokal lezyonlarında da görülebilir (beyin sapı, bazal ganglionlar, supleментар motor alan ve frontal lob subkortikal bölgeleri) (79).

DATATOP çalışmasında donma sıklığı erken evre iPH'da düşük (%7.1) bulunmuş ve nadiren düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. 18 aylık gözleminden sonra sıklık %23,6'ya çıkmıştır. Hastalığın yürüme bozukluğu ile başladığı hastalarda donma gelişim riski yüksek bulunmuş ve postürel instabilite, rijidite, bradikinezi ve monoton konuşma skorları da yüksek bulunmuştur. Tam tersi olarak tremor başlangıçlı hastalıkta daha sonra donma gelişmesi riskinin düşük olduğu görülmüştür. İzlem sonunda donmanın akinezi ve hipertoni ile değil, orta hat bulguları (konuşma ve denge bozukluğu) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış ve bu semptomların akineziden en azından kısmen bağımsız olduğu düşünülmüştür. 6-10 yıllık bir gelişim sürecinden sonra donma geriye dönük olarak iPH hastalarının %48-70'inde bildirilmiştir (80).

Diskinezi

iPH'da kronik dopamin replasman tedavisi genellikle istemsiz hareketlerin görüldüğü, levodopa kaynaklı diskinezi olarak bilinen bir komplikasyona yol açar (81,82).

Levodopa kaynaklı diskinezinin nöral mekanizması hala kısmen belirsizdir. Ancak striato-talamo-kortikal döngüdeki anormal bir aktivite paterninin talamokortikal nöronlarda aşırı bir disinhibisyona ve kortikal motor alanlarda aşırı aktivasyona yol açması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (83,84,85).

Hiperkinetik veya diskinetik bozukluklar normal hareket kontrolünü engelleyebilen aşırı artmış kas aktivitesi ile karakterizedir. Diskineziler koreballismus, distoni, myoklonus, tik ve tremor gibi değişik tipte hareket bozukluklarını kapsar. iPH'da kronik levodopa tedavisi çok çeşitli diskinetik hareketlere yol açabilir. Bu hareketlerin sınıflandırılması fenomenolojiye göre ve levodopa etkisi ile ilişkili olarak bunların zamansal ortaya çıkışlarına göre yapılır (86).

2.1.6.2. Parkinson hastalığının non-motor bulguları

Anksiyete bozuklukları

Anksiyete bozuklukları, %30-40 insidans ile İPH'da 2. sıklıkta görülen psikiyatrik hastalıktır, ancak anksiyete bozuklukları konusunda yapılan çalışmalar depresyon kadar detaylı değildir. Anksiyete bozukluklarının, depresyondan farklı olarak, daha çok ON-OFF fenomeni ve kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (87, 88).

Eşlik eden anksiyete bozuklukları, yaşam kalitesi ile ilişkili olsa bile, etki büyüklüğü depresyon kadar değildir (89).

Depresyonun eşlik ettiği İPH hastalarında 5 kat daha fazla görülür (90).

Nörobiyoloji araştırmaları, sol anterior putamendeki düşük dopamin taşıyıcısı miktarının anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (91).

Distoni hastaları ile karşılaştırıldığında distoni sonrasında yaygın anksiyete bozukluğu daha sıklıkla, İPH sonrasında panik bozukluk daha sıklıkla gözlenmektedir (92).

Uyku bozuklukları

İPH hastalarında görülen uyku bozuklukları, insomni, gün içi fazla uykululuk, sirkadien ritm bozuklukları, REM davranış bozukluğu ve huzursuz bacak sendromudur (93).

İnsomni: Çoğunlukla yatakta dönememe, katılık, nokturi, distonik hareketler, kramplar, komorbid depresyon ya da demans, REM davranış bozuklukları, OFF dönemleri, obstrüktif uyku apnesi gibi İPH'ya eşlik eden diğer fiziksel ve psikiyatrik hastalıklara bağlıdır. İnsomniyi İPH'daki dejeneratif süreçle ilişkili gösteren direkt bir çalışma yoktur. Antiparkinson ilaçların uyku üzerine etkileri değişken olmakla birlikte, L-Dopa'nın genellikle insomniye neden olduğu söylenmektedir. İnsomni durumunda tedavi için uyku hijyeni önerileri, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların tedavisi, dopaminerjik ajanların dozlarının ayarlanması ve lüzum halinde ketiapiin önerilmektedir (93).

Gün içi fazla uykululuk: İPH hastalarında %20-50 sıklıkta görülmektedir. Uykululuk, narkolepsi benzeri ataklar ile kendini gösterir. Engellilik, depresyon ya da demans varlığı, hem dopaminerjik ilaçların hem de L-Dopanın yüksek doz verilmesi, hastalık süresi ve belirtilerinin ciddiyeti risk faktörleridir. Hipokretin nöronlarında dejenerasyon, ventral tegmental alan dejenerasyonu ile ilişkili olarak serebral pedikül dejenerasyonu patolojisinde rol almaktadır (93).

Tedavide metilfenidat, dekstroamfetamin, modafinil ve amantadin önerilmektedir (94).

REM uyku davranış bozukluğu: Yaşlı erkeklerde daha sıktır. %50'si 10 yıl içinde İPH, lewy cisimcikli demans ya da multi sistem atrofiye dönüşmektedir. Bilişsel yıkım genellikle 2 yıl içinde başlar. Yaşlı olma, uzun hastalık süresi, engellilik, uzun antiparkinson ilaç kullanımı öyküsü, düşük tremor skorları, düşmelerin çok sayıda olması ve tedavi için verilen ilaçlara daha düşük yanıt risk faktörleri arasındadır. Gündüz görülen psikotik belirtiler, narkolepsi benzeri REM davranış bozuklukları şeklinde kendini gösterebilir. Klonazepam, melatonin, zopiklon, alprazolam tedavide önerilen ajanlardır (93).

Huzursuz bacak sendromu: %2-12 sıklığında görülür ve kadınlarda daha sıktır. Son dönem böbrek hastalığı, demir eksikliği, multipl skleroz, antidepresan ya da antipsikotik kullanımı ve diyabet ile ilişkilidir. İPH'da sık olsa da predispozan bir faktör olduğu yönünde güçlü kanıtlar yoktur. Tedavide davranışçı önerilerde bulunulması, dopaminerjik ajanlar, L-Dopa, benzodiazepinler, opioidler, gabapentin ve pregabalin önerilmektedir (93).

Dürtü kontrol bozuklukları

İPH'da çok çeşitli dürtü kontrol bozuklukları (DKB) görülmektedir. %10 DKB görülen İPH tanısı almış hasta grubunda; punding %4.2, kompulsif yeme %3.4, hiperseksüalite %2.8, kompulsif alışveriş %2.5, patolojik kumar %1.3 sıklıkta saptanmıştır. Hastaların %28.8'inde birden fazla DKB görülebilmektedir (95).

Dopamin disregülasyon sendromu ise %3-4 sıklığındadır (96).

Hastalar genellikle eşlik eden dürtü kontrol bozukluklarını bir hastalık olarak görmediğinden bu şikâyetlerin hekimler tarafından sorgulanması ve hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. Dopamin agonisti kullananlarda risk L-Dopa'ya göre 3 kat daha fazladır (95).

Belirtiler genellikle tedavinin ilk 1 yılında görülür (96).

Genç olmak, erkek cinsiyet, uykusuzluk, eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların mevcudiyeti (97,98), erken hastalık başlangıcı, bekar olmak, sigara kullanımı, yüksek eğitim seviyesi (99), diskinezi varlığı (95), dopamin D3 reseptörüne daha çok bağlanan ilaçların kullanımı riski artırmaktadır. Eşlik eden duygudurum bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu, alkol/madde kullanımı olanlarda risk yüksektir (100,101).

Dopamin agonistlerinin ise risk açısından birbirinden farkı yoktur (102). Amantadin de bu hastalıkta dürtü kontrol bozukluğuna neden olabilmektedir (99). Kadınlarda prognoz daha iyidir (103).

Parkinson psikozu

Parkinson psikozu, en az 1 ay süre ile devam eden, sürekli ya da aralıklı olan psikotik belirtiler olarak tanımlanmaktadır (104,105). Her zaman demans ya da antipsikotik kullanımı eşlik etmez. Daha çok pozitif belirtiler ön plandadır. Görsel varsanılarda canlı, tehditkâr olmayan, bazen tanıdık kişilerin görülmesi sıktır. Şizofreniden farklı olarak taktıl varsanılar, koku ve tat varsanıları sıktır (105).

Paranoid sanrılar görülebilir. Belirtiler gece kötüleşir ve bakım veren için büyük bir stres kaynağı oluşturur. İPH psikozu, bakım evlerine yatırılmanın en büyük sebebidir ve kötüye gidişin ve ölümün yakın olduğunun göstergesidir. Patofizyolojinde ventral temporal bölgelerdeki lewy cisimcikleri (106), mezolimbik/mezokortikal dopaminerjik nöronlardaki denervasyon hipersensitivitesi, glutamaterjik sistem ve frontal hipermetabolizma suçlanmaktadır (107).

Kesitsel çalışmalara göre varsanılar %16-75, sanrılar %1-35 sıklıktadır (108,109).

12 yıllık izlemde hastaların %60'ında varsanı görülmektedir (110). Hastalığın ileri yaşta başlaması, yüksek L-Dopa eşdeğeri dozda ilaç kullanımı, zeminde REM

davranış bozukluğu olması, demans olması, işlevselliğin düşük olması, uzun izlem süresi, gün içi uykululuk risk faktörleridir (111).

Riski en fazla artıran, 3,5 kat ile REM davranış bozukluğudur. Erken antipsikotik tedavisi kötü ilerleyişi azaltabilir (110).

Varsanılar sadece kullanılan dopaminerjik ajanlara bağlı olmayıp, eşlik eden bilişsel bozulmaların da göstergesidir. Dopaminerjik ajanların dozları azaltılarak varsanılar düzeldikten 1 sene sonra ilaç dozları değişmemesine rağmen görsel varsanıların tekrarlayabilmesi de bunun bir kanıtıdır (109,112).

Amerikan Nöroloji Akademisi kanıta dayalı olmadığını da belirtilerek İPH psikozunda ilk antipsikotik seçeneği olarak ketiapin, ikinci sırada klozapin, 3. sırada aripiprazol kullanılmasını önermektedir (113).

Otonomik bulgular

Otonomik bulgular nörodejenerasyon sonucu otonom sinir sisteminin etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, üriner inkontinans, noktüri, cinsel işlev bozuklukları, ağızda salya birikmesi gibi otonom bulgular hastalığa eşlik edebilir (114,115).

Ortostatik hipotansiyon Parkinson Hastalığında %58'lere varan sıklıkta görülebilmektedir (115,116).

Antiparkinson ilaçların kullanımı bu bulguya yol açabilmekte ya da kötüleştirebilmektedir.

Ağrı ve duysal belirtiler

İPH'li hastaların %46'sında ağrılı duysal semptomlar bildirilmiştir (117). Ağrı genellikle ilk semptomun başladığı ekstremitede tanımlanır (118, 119).

Ağrı, yanma, acıma, üşüme, sızlama şeklinde nevraljiform karakterde, yaygın ve ya lokalize kramp tarzında olabilir. Parkinson hastalığında ağrı, rijidite ve akineziye bağlı ağrılar, kas-iskelet ağrıları, radiküler ve ya nöropatik ağrı, distoniye ilişkin ağrı, akatizik rahatsızlık ve ya primer parkinsoniyen ağrılar olarak gruplara ayrılabilir. Ayrıca motor defisitinin şiddetiyle ilişkisiz uyuşma, yanma ve ya karıncalanma hissi şeklinde parestezilere de oldukça sık rastlanır.

2.1.7. Parkinson hastalığında yürüme bozukluğu

Parkinson hastalığında yürüme paterni hastalığın değişik evrelerinde farklı olduğu gibi hastadan hastaya değişen derecede etkilenir. Tipik olarak, adım uzunluğunda kısalma, dakikadaki adım sayısında azalma görülür. Böylece hastalar ufak adımlı, yavaş ve ayaklarını sürüyerek yürürler. İleri evredeki hastalarda ise yürümeyi başlatmada güçlük, yürürken donakalma (motor bloklar) ve postüral dengesizlik sık gelişen semptomlardır (120-124).

Günümüzde PH'nın etyopatogenezi bilinmediği gibi, hastalıktaki yürüme bozukluğunun patofizyolojisi de tam olarak anlaşılamamış ve farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Hastalarda normal adımlama paterni bozulmadığı için, yürüme hipokinezisinin motor kontrol sistemi aktive etmedeki bir aksamayı yansıttığı düşünülmüştür. Nitekim dikkat stratejileri ve görsel ipuçları kullanılınca, hastalar normal adım uzunluğu oluşturabilmektedir (125).

Hastaların normalden daha yavaş yürümeleri, ek motor bölge ile bazal gangliyonlar arasındaki etkileşim süreçlerinin yetersiz düzenlenmesi sonucunda, adım uzunluğunu otomatik olarak düzeltme yeteneğindeki defisiti (126) ve hastalığa bağlı özürüllülüğe, zaten mevcut olan hareket hızındaki azalmaya ve kas gücündeki kısıtlılığa bağlı olabilir (124). Bazı hastalarda yürüme bozukluğunun dopaminerjik ilaçlarla düzelmesi, striyatal dopamin yetmezliğinin rolü olabileceğini düşündürür. Ancak, her hastada ilaçlarla düzelme görülmemesi, nondopaminerjik sistemin, olasılıkla noradrenerjik sistemdeki yetmezliğin ve/veya PPN'de özellikle kolinerjik nöronların kaybı ya da nöron aktivitesinin supresyonunun da katkısının bulunabileceğini akla getirir (121,122,127,128,129)

PH'de hastalık evrelerine göre yürüme özellikleri de değişir ve kötüleşir.

Hastalığın ilk yıllarında, yürürken asosiye kol hareketlerinde tek yanlı veya asimetric azalma dışında yürüme hızı, adım mesafeleri ve dönüşler genellikle normaldir. Bir çok hastada diğer PH semptomları ilerlerken, yürüme paterni yıllarca bu şekilde kalabilir ve hastalar yürüme bozukluğundan yakınmazlar. Bununla birlikte, yürüme dinamiği analizleri ile minimal bozukluklar saptanabilir (130,131).

Kantitatif ölçümün yapıldığı bir çalışmada, erken evrede bulunan *de novo* PH hastalarında, kontrollere kıyasla daha kısa adımlı ve yavaş yürüme, adımlama

süresinde uzama, salınım zamanlarında azalma ve yürüme zamanlamasında sebatlılık saptanmıştır (131).

Kinematik ve kinetik multifaktöryel analizlerin kullanıldığı başka bir çalışmada, erken evredeki Parkinson hastalarının yürümeyi başlatmaları ve bir engel etrafında dönüşleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yavaş ve gecikmeli bulunmuştur (132).

Aynı merkezde, daha sonra miyoelektrik ölçümlerle yapılan bir diğer kantitatif çalışmada, erken evredeki PH hastalarında dönüşler sırasında başın yeni bir yöne doğru yönelmesinin kontrollerden yine anlamlı olarak geciktiği, baş ve vücudun üst bölümünün rotasyonel stratejisinin değiştiği, dönüşü tamamlamak için daha fazla sayıda adım attıkları ve yürüme sırasında yürüme yönünde sapmaların olduğu dikkati çekmiştir (133).

Hastalık ilerledikçe, öne eğik postürdeki hastalarda ayakları sürüyerek hipokinetik yürüme gelişir ve adım mesafeleri kısalmıştır (120,130).

Bu evredeki hastalar aynı anda iki işi yapamadıkları için yürürken konuşmaları gerekince durmak zorunda kalabilirler (134).

Dönüşler yavaşlamış, çok adımlı ve blok şeklindedir. Asosiyel kol hareketleri ilk semptomun başladığı tarafta belirgin olmak üzere bilateral azalmıştır (120).

Hastalık ilerledikçe motorbloklar (“freezing”) sıklaşır. Bazı hastalar iskemleden kalktıklarında, yürüme başlangıcında, özellikle kapı eşiği, turnike gibi dar yerlerden geçerken veya dönüşler sırasında, ayakları yere yapışmış gibi kalırlar ve kısa bir süre (birkaç sn, nadiren >30 sn)) adım atamazlar. Kimi hastada bu sırada gövde öne doğru gider ve ağırlık merkezi denge alanı dışına çıkarak düşme ve yaralanmalara yol açabilir (130).

Motor bloklar, doz-sonu kötüleşmesi yaşayan Parkinson hastalarında “açık” ve “kapalı” dönemlerde görülebilir. Kapalı dönemdekiler levodopaya yanıt verirse de, açık dönemde olanların tedavisi daha güçtür (54,135).

Motor bir fenomen olmakla birlikte, motor blokların oluşmasında stres, anksiyete ve depresyonun önemli ölçüde rolleri olduğu anlaşılmıştır (136,137).

Bu sorun antiparkinson ilaçlarla tam olarak düzelmediği için, böyle hastalara bazı motor, duysal veya mental manevralar önerilir; örneğin önünde basamak varmışçasına yüksek adım atma, yerde ufak bir obje varmış gibi üzerinden atlama,

yüksek sesle sayı sayma veya “L” harfi şeklinde yaptırılmış bir bastonun alttaki yatay çubuğu üzerinden yüksek adım atma vb. (54,125,138).

Ayrıca, STN’ye veya palliduma (122,128) daha yakın yıllarda ise yeni hedef olarak PPN’ye (139,140) yapılan derin beyin stimülasyonu ameliyatlarıyla motor blokların büyük ölçüde düzeldiği gözlenmiştir. Bildirilen hasta sayıları fazla olmamakla birlikte, yine yakın yıllarda yüksek doz metilfenidatın (141) da yararlı etkilerinden söz edilmektedir.

Motor bloklar PH dışında, dejeneratif veya vasküler kökenli Parkinsonizm tablolarında, normal basınçlı hidrosefalusta, nadiren ilaçlara bağlı Parkinsonizm hastalarında da görülür (142,143).

Ayrıca, PPN’yi bilateral etkileyen iskemik vasküler hastalıklarda da ortaya çıkabilir (144).

Festinasyon: İleri evrede bulunan kimi hastada yürümede giderek hızlanma, ufak ve seri adımlarla, kontrolsüz biçimde koşarcasına yürüme söz konusudur. Hastalar arkalarından adeta itildiklerini ifade ederler. Böyle hastalar bir yere tutunmazlarsa sıklıkla öne doğru düşerek yaralanırlar (130,143).

Postüral dengesizlik, düşmeler: PH’daki yürüme bozukluğunun en ağır komplikasyonudur ve hastalığın progresyonunu yansıtır. Böyle hastalarda postüral reflekslerin bozulmasına bağlı olarak dengenin kontrolünün güçleşmesi ve düşmelerin ortaya çıkması hastaları başkalarına bağımlı olacak şekilde daha da özürlü konuma getirir. Ağır yaralanmalara yol açabilen düşmeler her yöne doğru olabilir (120,130,134).

Düşmeler postüral denge bozukluğu ve yürüme güçlüğü-dominan olan PH hastalarında tremor-dominan olanlara göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Oysa, düşmeleri olan ve olmayan hasta gruplarında yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti ve süreleri farklı bulunmazken, diskinezi ve flüktüasyonlar ilk grupta daha sık görülmüştür (145).

Hastalık ilerledikçe yürüme daha yavaş hale gelir, kol sallama ve aksiyel hareketler azalır. Bu durum da yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bazal ganglionlar devresinde dopamin üreten hücrelerin kaybı motor disabiliteye sebep olur. Bu nedenle Parkinson hastalarında yürümeyi incelemek hastalığın progresyonunu ve tedavilere cevabını değerlendirmek için önemlidir.

2.1.7.1. Yürüme analizinin önemi

Deneyimli hekimler bile yürümei gözle değerlendirmekte güçlük çekerler. İnsan gözü saniyede 12-14 adet görüntü algılayabildiği için yürüme sırasında milisaniyeler içinde oluşan hareketler tam olarak değerlendirilemez. Ayrıca yürüme sadece eklem hareketlerinden ibaret olmayıp gözle anlaşılamayacak kuvvet, moment ve kas aktivitelerini de içerir. Doğru tanı ve başarılı bir tedavi için normal yürüme bilinmeli, anormal olandan ayırt edilmeli, yürümeyi bozan ana neden ve bu nedeni kompanse etmek için yapılan hareketler anlaşılmalıdır. Bunun için yürümenin tüm bileşenlerini eksiksiz kaydedecek, sayısal veriye dönüştürecek, kıyaslamaya ve tekrar incelemeye, tedavi girişimleri sonrası veya zaman içinde oluşan değişiklikleri değerlendirmeye olanak sağlayacak sistemler gereklidir.

Yürüyüş değişkenliği çevresel koşullar sabit olsa bile adımdan adıma dalgalanmayı ifade eder. Lokomasyonu değerlendirirken değişkenliği ölçmek tamamlayıcı bir çalışmadır. Değişkenlik çocukluk çağından erişkinliğe doğru giderek azalır, ileri yaşlara doğru tekrar artar. Sağlıklı erişkinlerde adımdan adıma değişkenlik fazla değildir. Kognitif bozukluklarda da yürüyüş değişkenliği artar. PH, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda değişkenlik fazladır. L-dopa tedavisi değişkenliği azalttığı için dopaminerjik yolların bozulmuş yürüyüş ritminde rolü olduğu anlaşılmıştır (146).

2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar

Nöropsikiyatrik semptomlar motor semptomlar kadar özürlülüğe neden olabilir.

Sydney çok merkezli çalışması gösterdi ki, hastaların %84'ünde kognitif kötüleşme olup, bu hastaların %48'i 15 yıl sonra demans geliştirmektedir (147).

Diğer toplum-tabanlı prospektif çalışmada, PH'da altı kat artmış demans riski bulunduğu gösterilmiştir (148).

PH'da kognitif tutulumun ortaya çıkmasındaki faktörler: yaş, hastalığın başlangıç yaşı, ilaç yan etkileri, tremordan ziyade bradikinezinin ön planda olması ve genetik yatkınlık olarak sıralanabilir.

Hastalığın erken dönemlerinde bile yürütücü işlev bozukluğu görüldüğü bilinmektedir.

2.2.1. Kognitif bozuklukların klinik özellikleri

PH'da bilişsel yavaşlama ile birlikte bellek, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu ve vizyospasyal becerilerde bozukluk olur (149,150).

PH ilişkili demans, vizyospasyal disfonksiyon ve önde giden davranış semptomları ile ilişkili diseksekütif bir sendromdur (151,152).

Niteliksel olarak demansı olan ve olmayan hastaların nöropsikolojik profilleri, aynı tipte defisitleri kapsar, fakat demansı olan olgularda bulgular daha ciddidir (153).

Dikkat: PH nörodejenerasyonu, alt beyin sapından başlayarak global dikkat, vijilans, uyku-uyanıklık ritminden sorumlu retiküler formasyon yapılarını etkileyerek PH'da genel uyanıklık durumunun, dikkat kapasitesi ve bundaki dalgalanmaların, diüurnal ritm bozukluklarının temelini oluşturur (154). Reaksiyon zamanında gecikme, düşünce süreçlerinde yavaşlama olarak bilinen bradifreni, PH'nın karakteristik özelliğidir. Hastalık ilerledikçe Lewy cisimcikli demansa benzer şekilde fluktuasyon gösteren dikkat dalgalanmaları ve uyku bozuklukları gelişmeye başlar (155).

Bellek: PH'da bellek bozukluğu, Alzheimer Hastalığındaki gibi doğrudan bilginin edinilme mekanizmalarının bozulduğu limbik tipte olmayıp, kaydedilmiş bilgiye ulaşmada güçlüğüne bağlıdır (156,157). PH'da yeni bilgi depolanır ancak öğrenme sırasında kullanılması gereken planlama, organizasyon ve kaydedilmiş bilgiye ulaşarak geri getirme yeteneklerinin, frontostriatal tutulum nedeniyle bozulmasından dolayı kolayca geri çağırılamaz, tanıma testlerindeki performans serbest çağırmadan daha iyidir (158).

İşleyen belleği ve prosedüral (motor yetenek öğrenme) öğrenme bozukluğu, yürütücü işlev bozukluğuyla korele bulunmuştur (159,160).

Yürütücü işlevler: PH'da temel nöropsikolojik defisit yürütücü işlev bozukluğudur. Yürütücü işlevler, genel olarak planlama, soyutlama, işleyen belleği, uygunsuz enterferansın inhibisyonu gibi özellikleri temsil eder (152). Planlama,

soyutlama, zihinsel esneklik dorsolateral prefrontal sistemle ilişkili olup, uygunsuz enterferansın inhibisyonu orbitofrontal sistemin denetimindedir. PH'nın erken döneminde bile frontal lob disfonksiyonuyla ilişkili testlerde bozukluk saptanmıştır.

Prefrontal beyin bölgelerinin hasarı veya bazal gangliyonlarla anatomik veya strüktürel bağlantıların bozukluklarında görülür (152).

Görsel-mekansal işlevler: Bu işlevler geleneksel sağ hemisferin heteromodal assosiasyon alanlarını temsil eden geometrik şekilleri, açıları algılama, yüz tanıma, bir cismin parçalarını birleştirerek bütün oluşturma, üç boyutlu küplerden desen oluşturma, şekil kopyalama gibi becerileri içerirler. Saf görsel testler sağ hemisferin posterior yapılarının bütünlüğüne bağlı iken küp desenleri, şekil kopyalama gibi manipülasyonu da içeren, planlama ve organizasyonu da içeren ödevler sağ hemisferin frontal yapılarını da içerir (154). PH'da en belirgin ve diğer demanslardan ayıran özellik, vizyospasyal yetilerde azalmadır (161). Levin ve arkadaşları, PH'nın erken döneminde saptanan vizyospasyal yetilerde bozukluğun, saf görsel-mekansal algı bozukluğundan ziyade, yürütücü işlev bozukluğuna sekonder olduğunu ileri sürmüşlerdir (162).

Dil: Bu işlevler PH'da, Alzheimer hastalığına oranla daha az etkilenir. Sözel akıcılıkta bozulma, kelime bulmakta güçlük (dilimin ucunda fenomeni) PH'da temel dil bozukluklarıdır. Boston isimlendirme testinde kofrontasyon adlandırmasında bozulma gözlenmezken, sözel akıcılıkta kategori akıcılığının korunduğu, buna karşılık leksikal akıcılığın bozulduğu gözlenmiştir (154). PH'da bozulmuş sözel akıcılık, isimlendirme güçlükleri gibi tanımlanmış dil defisitleri, daha çok yürütücü fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (156).

Davranış Değişiklikleri: Depresyon, PH'da en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluktur. Slaughter ve arkadaşlarının 1984 ile 2000 yılları arasında yapılmış çalışmaları sonucunda, Parkinson hastalarının %22,5'inde distimi, %36,6'sında minör depresyon ve %24,8'inde major depresyon saptamıştır (163). PH'ların %12-37'sinde depresyon motor semptomlardan önce ortaya çıkar (164). Bu bulgu etyolojinin reaktif olmasından çok biyolojik olduğuna bir işaret olarak sayılmaktadır.

PH ilişkili demans, birçok nöropsikiyatrik komorbidite ile birliktelik gösterir. PH demanslı 537 hastada, depresyon (%58), apati (%54), anksiyete (%49) ve halüsinasyonlar (%44) bildirilmiştir (165). PH tanılı hastada yapılan çalışmada ortalama 14,6 aylık takipte, %27,6 oranında depresyon saptanmıştır (166). PH’da kognitif ve afektif hastalıklara ek olarak aşırı yeme, hiperseksüalite, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş yapma ve amaçsız, repetitif davranışlar şeklinde obsesif kompulsif ve impulsif davranışlar izlenebilir (167). Bu davranışsal semptomlar ‘hedonistik homeostatik disregülasyon’ olarak adlandırılır ve özellikle dopamin agonistleri gibi dopaminerjik ilaçların kullanımı ile ilişkili dopamin disregülasyon sendromuna atfedilir ama bu anormal davranışların mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

2.2.2. Kognitif bozukluklarda nörotransmitter sistemindeki değişiklikler

Parkinson hastalarında postmortem striatal dokuda dopamin konsantrasyonlarının azaldığı ilk kez 1960 yılında Hornykiewicz ve Ehringer tarafından yayınlanmıştır (168) ve 1998’de İngilizce olarak tekrar basılmıştır (169). Replasman tedavisi ile ilgili çalışmalar yine o yıllarda yapılmaya başlanmıştır (170,171).

2.2.2.1. Dopamin

Presinaptik dopaminerjik ölçümler

PHD’de dopamin ve homovanillik asit konsantrasyonları PH’ye göre daha düşüktür (168,169).

Substantia nigra (SN) ki nöron kaybını dopamin kaybı izlemektedir (172). Dopamin transporter yoğunluğu dopamin konsantrasyonundaki azalmayı yansıtır. Bu, PHD hastalarında in vivo ve in vitro olarak ölçülmüş ve PH hastalarındaki seviyelerden daha düşük bulunmuştur (173).

Dopamin transporter yoğunluğu ve substantia nigra çift taraflı anlamlı kayıp olduğu halde başlangıçta iki hemisfer arasında simetrik değildir ve semptomların tek taraflı başlangıcı bu durumu yansıtmaktadır (174,175).

PHD’ye ilerledikçe dopamin belirteçlerinin çift taraflı benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir (176).

Nigrostriatal kollateraller yolu ile dopamin alan talamusda da PH hayvan modellerinde dopamin transporter immunoreaktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Yine benzer şekilde nigrotalamik dopaminin PHD'de azaldığı gösterilmiştir (177). Düşük dopamin transporter yoğunluğu ile (özellikle nukleus accumbensde) kognisyondaki azalmaya eğilim olduğu görülmüştür. F-dopa pozitron emüsyon tomografi (PET) görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada striatal dopaminerjik azalmanın PH hastalarında kognitif bozulmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (178). Yine başka bir çalışmada da PHD, PH ve DLB hastalarında dopamin transporter yoğunluğundaki ilerleyici azalmanın kognitif yıkım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (179).

Postsinaptik dopaminerjik ölçümler

Postmortem analizlerde demansı olmayan PH hastalarında D2 reseptör yoğunluğunun striatumda %70'den fazla upregüle olduğu gösterilmiş (180), yine bu çalışmada kognitif problemi olan PH hastalarında kognitif problemi olmayan PH hastalarına göre düşük striatal D2 bağlama düzeyleri tespit edilmiştir. Talamusda PH hastalarında kontrol grubuna kıyasla tüm bölgelerdeki D2 reseptörlerinde 2 kat upregülasyon görülmüş, fakat PHD hastalarında bu upregülasyonun anlamlı olarak sadece motor talamik ventrointermedius çekirdekte olduğu tespit edilmiştir (181). Striatum ve talamusdan sonra en çok D2 yoğunluğu kortekte, özellikle temporalde mevcuttur. Temporal kortekte PHD ve DLB hastalarında D2 reseptörleri anlamlı olarak %40'dan fazla azalmış olduğu gösterilmiş ki bu azalma AH hastalarında gösterilmemiştir (181).

D2 reseptör değişikliklerinin klinik semptomlar üzerine etkisi bulunmaktadır. Azalmış temporal kortikal D2 yoğunluğu, kognitif yıkım ile ilişkili olmakla beraber bunun halüsinasyon ve delüzyonlarla ilişkisi bulunmamıştır (182).

2.2.2.2. Asetilkolin

PHD'e bir diğer major nörotransmitter sistem kolinerjik sistemdir. Beyinde 3 temel kolinerjik kaynak mevcuttur. Kortikal kolinerjik girdilerin başlıca kaynağı bazal önbeyin kompleksidir (183).

2. kaynak pedinkulopontin nukleus; talamusa, serebelluma ve birçok beyinsapı çekirdeğine girdileri bulunmaktadır (184). 3. olarak striatumda kolinerjik

internöronlar vardır, striatal kolinerjik internöronlar striatal nöronların küçük bir kısmını içermektedir (%1-2) (185). Asetilkolinin ve kolinerjik eksikliğinin demans ve kognitif bozuklukdaki önemi 30 yıl önce tanınmaya başlanmıştır (186). Bundan birkaç yıl sonra da PH'de de fark edilmiştir (187,188).

İlk yıllarda PH'de kolinerjik eksiklik olmadığı savunulmuş (189), daha sonraları dopaminin yanında diğer transmitterlerinde eksikliği anlaşılmıştır (190). Birçok çalışmada kolinerjik bazal önbeyin nöronlarında (191), kortikal kolinasetiltransferaz (ChAT) ve asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinde anlamlı azalmalar olduğu vurgulanmıştır (188,192).

PHD'de kortikal loblarda ChAT'ın büyük oranlarda azaldığı, AChE'nin daha az oranlarda azaldığı tespit edilmiştir (193). Yine aynı çalışmada PHD'de ChAT'ın azalması kognitif bozulma ile ilişkili bulunmuşken, plak veya yumaklarla ilişki bulunmamıştır. PH'de azalmış neokortikal ChAT (özellikle temporal), Meynert çekirdeğindeki nöron sayısı ile orantılı bulunmuş. Bu da, PH'deki kognitif yıkımdan bu kolinerjik nöronların primer dejenerasyonunun sorumlu tutulabileceği fikrini desteklemektedir. Başka çalışmalarla da bu bilgileri doğrulanmıştır. Temporal, prefrontal korteks ve hipokampustaki ChAT aktivitesinin PH'deki kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu fakat bunun AH patolojisi ile ilişkili olmadığı, kortikal Lewy cisimciklerinin sayısı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (194).

In vivo PET ölçümleri ile AChE'nin PHD'lerde tüm kortekste azaldığı rapor edilmiştir (195). PHD'de talamusta uzun Parkinsonizm ve demans süresi ile ilgili olarak retiküler, mediodorsal ve sentromedian nükleuslarda ChAT'ın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (196). Genel olarak PHD'de AH'ye göre hem presinaptik kortikal aktivitelerde, hem de striatum ve pedinkulopontin nükleusdan talamusa olan projeksiyonlarda kolinerjik kaybın daha fazla olduğu anlaşılmıştır. AH'de de olduğu gibi Lewy cisimcik patolojisi ve geniş hücre kayıpları ile beraber Meynert çekirdeğinin tutulumu gösterilmiştir (197).

Tek-foton emisyon komputere tomografi (SPECT) çalışmalarında PHD'de korteksin her tarafında veziküler ACh transportunun azaldığı, PH'de ise bu azalmanın sadece parietal ve oksipital kortekste olduğu gösterilmiştir (198).

Benzer şekilde PET çalışmalarında da AChE aktivitesinin AH'ye göre PHD'de daha fazla azaldığı rapor edilmiştir (199).

Bohnen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada çalışma belleği, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarla orantılı olarak kortikal AChE aktivitesinin PHD’de %21, PH’de %13 azaldığı görülmüş, fakat motor semptomların şiddeti ile ilişki bulunamamıştır (200).

Kolinerjik ölçümlerde büyük oranlarda azalmaların görüldüğü PHD ve DLB hastalarında görsel halüsinasyonların daha çok olduğu tespit edilmiştir. Görsel halüsinasyonu olan DLB hastalarında ChAT defisitinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (201).

Asetilkolindeki azalmanın göreceli olarak serotonerjik sistemi baskın hale getirdiği ve bunun görsel halüsinasyonlara eğilimi arttırdığı düşünülmüştür.

2.2.2.3. GABA

Anksiyete, insomni ve artmış gündüz uykusu PHD ve DLB’de sıkça olan şikayetlerdir ve bunlar GABAerjik mekanizmalar üzerinden etki eden benzodiazepin veya modafinil gibi ilaçlara cevap verirler. PHD’de bazal ganglia devresinin GABAerjik bileşenleri muhtemelen etkilenmektedir. İleri dönem PH’de striatumdaki GABAerjik nöronların selektif dentritik düzensizliği rapor edilmiş ve yürütücü fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (202,203,204).

2.2.2.4. Serotonin

Depresyon PHD ve DLB’de sık görülen semptomlardandır. Bir çalışmada PH’de raphe nukleusun etkilendiği (204) ve DLB’de raphe nukleusta Lewy cisimcik patolojisi ve nöron kaybı bildirilmişken (205), bir diğer çalışmada anlamlı nöron kaybı bulunmamıştır (206). Demansı olan ya da olmayan PH hastalarında striatum, pallidum ve kortekste raphe nöron kaybı ve azalmış serotonin konsantrasyonları açısından fark bulunmamıştır (207). Daha çok transmitter sistemlerdeki dengenin önemli olabileceği söylenmektedir (208).

2.2.2.5. Noradrenalin

PH’de lokus coeruleus dejenerasyonu bildirilmiş ve duygudurum bozukluğu ve silik kognitif değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (207,208,209).

Remy P, D Dopamin ve noradrenalin terminallerinin işaretlendiği PET çalışmasında depresyonu olan PH hastalarında olmayanlara göre singulat korteks, amigdala, talamus ve lokus coeruleusda sinyal azalması gösterilmiş (210).

PHD'de PH'ye göre noradrenerjik kaybın daha fazla olduğu rapor edilmiş (209,210,211).

Yine PHD'de PH'ye göre noradrenerjik kaybın kognitif yıkım ve lokus coeruleusda sinapslardaki morfolojik değişiklikler ile orantılı olduğu daha fazla bildirilmiştir (212).

2.2.3. Parkinson hastalığı demansı (PHD)

Demans, başlangıçta düşünüldüğünden çok daha sık şekilde Parkinson hastalarında görülen ve artık hastalığın non-motor bulgularından birisi olarak kabul edilen bir durumdur (213,214).

Epidemiyolojisi: Araştırmalar Parkinson Hastalığındaki demans görülme oranıyla ilişkili değişik bilgiler içermektedir. Yapılan bir araştırmaya göre her yıl 1000 hastadan 100 tanesinde demans geliştiği gösterilmiştir (148).

8 ila 15 yıl arasında takip edilen hastaların demans geliştirme riski %48-78 oranları arasındadır. Cummings, 4.336 hastadan oluşan 27 tane çalışmayı değerlendirmiş ve demans sıklığını %40 olarak hesaplamıştır (215).

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada yeni tanı almış hastalar izlenmiştir. Hastaların 3-5 yıl sonra %26-28 oranında bir kısmının demansa dönüştüğü gözlenmiştir (216).

15 yıl sonrasında bu oran %48'e yükselmiştir. Geri kalan %36 HKB, %15 ise kognitif bozukluğu olmayan şekilde değerlendirilmiştir (147).

Prevelans çalışmaları özetlendiğinde %30 oranında demans görüldüğü, 8-15 yıllık takipler yapıldığında bu oranın kümülatif olarak %48-78 arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PH'de demans görülme insidansının 4-6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (3).

Risk faktörleri: Özellikle ileri yaş, şiddetli Parkinsonizm, rijidite, postüral instabilite, yürüme bozukluğu ve başlangıçtaki hafif kognitif bozukluk demans için risk faktörleri arasında sıralanmaktadır (3).

Beş yıllık boylamsal çalışmada, genetik faktörler (tau haplotip durumu), non tremor motor belirtilerin şiddeti, ilerleyen yaş hem daha hızlı kognitif bozulma hem de demans ile ilişkilendirilmektedir (217).

Bir çalışmada 70 yaşından sonra Parkinson belirtileri gösteren hastaların demans geliştirme oranının gençlere oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (218).

Görsel halüsinasyonu olan hastaların özellikle yüzlerle ilişkili görsel belleklerinin ve görsel-mekansal algılarının etkilendiği, bu hastalar halüsinasyonu olmayan hastalar ile kıyaslandığında daha hızlı oranda kognitif bozulma görüldüğü bulunmuştur (219). Bu hastaların %45'inde bir yıldan sonra demans gelişmiştir ve %70'inde birçok kognitif alanda bozulma görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada yine halüsinasyonu olan hastalar otuz aylık bir sürede izlenmiştir ve bunların %75'inde demans geliştiği, halüsinasyon olmayan hastaların ise demans kriterleri doldurmadığı görülmüştür (220).

Kognitif bozukluklarla ilişkili yapılan bir çalışmada tek bir kognitif alanı bozulmuş olan amnestik-tek alan HKB hastalarının %40'ının demansa dönüştüğü, birden fazla kognitif alanın bozulduğu ve nonamnestik-tek alan HKB hastalarının %60'ının demansa dönüştüğü bildirilmiştir (221).

Nörokimyasal bozukluklar: PH'de nörokimyasal bozulmanın sebeplerinden birisi olarak dopaminerjik kayıplar gösterilmektedir. Hastalığın motor semptomlarından birisi olan akinezi, dopaminin azalması ve entelektüel bozulma ile güçlü derecede korelasyon göstermektedir. Bu nedenle motor semptomlara neden olan subkortikal yapılardaki lezyonların kognitif bozulmaların da nedenini oluşturabileceği (nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki lezyonlar) önerilmektedir (222).

Substantia nigranın medyal bölümünün, demanslı hastalarda daha fazla hücre kaybına uğradığını gösteren çalışmalar vardır (223).

Yapılan başka çalışmalarda ise substantia nigradaki nöral kayıplarda demansı olan ve olmayan hastalarda fark olmadığı ve striatal dopamin konsantrasyonunun her iki grupta da benzer şekilde düştüğünü göstermektedir (224,225).

Neokortikal bölgelerde, demansı olan hastalarda dopamin konsantrasyonu daha fazla azalmaktadır bu da bize mezokortikal dopaminerjik sistem dejenerasyonunun demans gelişmesinde etkili olabileceğini göstermektedir (207).

Noradrenerjik ve serotonerjik yolların da hastalıkta kognitif bozulmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında locus coeruleus ciddi şekilde hasarlanmıştır ve norepinefrin azalması ve nöral kayıplar demans hastalarında daha fazladır (209,226).

Buna karşılık bazı çalışmalar; serebral neokorteks ve hippocampusta norepinefrinin azaldığını, Raphe çekirdeği, hippocampus ve frontal kortekste de serotonin konsantrasyonunun azaldığını fakat her ikisinde de demanslı hasta ve demansı olmayan hastalar arasında fark görülmediğini belirtmektedir (207).

Kolinerjik yollardaki kayıpların PH'de demans ve kognitif bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Parkinson hastalarında Meynert'in bazal çekirdeğindeki hücre kayıpları ve serebral kortekste kolinerjik kayıplar tarif edilmektedir (227,228). Bu kayıplar kognitif bozulma ve demansın varlığı ile korelasyon göstermektedir (48,192).

Kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik kayıpların demans ve kognitif bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dopaminerjik kayıplar daha çok diseksekutif semptomlarla, kolinerjik kayıplar bellek, dikkat ve frontal fonksiyonlarla, noradrenerjik kayıplar dikkat bozukluğuyla ve serotonerjik kayıplar da depresif semptomlarla ilişkilendirilmektedir (156,229).

Patoloji: Parkinson hastalığında demansın gelişmesinden sorumlu olarak üç patolojiden bahsedilmektedir. Bunlar: Subkortikal çekirdeklerin dejenerasyonu, Alzheimer hastalığı tipindeki patoloji ve Lewy cisimciği tipi dejenerasyondur. PH'de en temel patoloji nigral dopaminerjik nöronlarda olduğu için bunun aynı zamanda kognitif bozulma ile de ilişkili olacağı düşünülmektedir. Limbik döngüdeki talamik hasarlanma kognitif, otonomik ve emosyonel belirtilerle ilişkilendirilmektedir (230).

Son yıllarda alfa-sinüklein immunohistokimyası kullanılarak yapılan çalışmalarda ana patolojinin kortikal ve limbik alanlarda hücre kaybı ve LC olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte LC'lerin varlığı her zaman demans varlığı anlamına gelmemelidir. Demansı olmayan Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında limbik ve kortikal LC görülmektedir (3).

Yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında demanslı hastaların hippocampal volümlerinde azalma olduğu belirtilmektedir (231,232).

Tanı

PHD tanısı için önce hastanın PH tanısı alması gereklidir. Hastaların büyük kısmında kognitif bozukluk başlangıçta göze çarpmamakta, yıllar içinde belirginleşmektedir. Yapılan bir çalışmada PH tanısı alan bir hasta grubunda tanıdan 3,5 sene sonra bu hastaların %10'unda demans geliştiği görülmüş; yıllık insidans 1000 insan yılında 30 olarak hesaplanmıştır (233). Prospektif başka bir çalışmada hasta grubunda demans prevelansı %16 iken (216), 15 yıl içinde bu hastaların %84'ünde kognitif bozukluk tespit edilmiş, %48'i ise demans tanısı almıştır (147). Aynı çalışmada 20 yıl sonra hastaların %83'ünün demans tanısı aldığı tespit edilmiştir (5).

Parkinson hastalığı demansı sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyicidir. Tanı koyarken ilk aşamada demansı taklit edebilecek durumların elenmesi gerekmektedir. Klinik özelliği itibariyle PHD, ön planda yönetici işlev bozukluğu ile seyretmektedir. Bununla birlikte dikkatte ve görsel-mekansal işlevlerde erken dönemden itibaren bozulma ve dikkat bozukluğuna sekonder tipte görülen tanının korunduğu bellek bozukluğu görülmektedir. Dil işlevleri göreceli olarak korunmaktadır. Kognitif işlevlerdeki bu tip bozulmaların yanı sıra hastalarda apati, halüsinasyon ve hezeyanlar gibi davranışsal bozukluklarda görülmektedir (3,234).

Tipik bir nörogörüntüleme bulgusu yoktur, yapısal görüntülemelerde ön planda posterior atrofiler dikkat çekicidir.

Hareket Bozuklukları Derneği 2007 yılında, Parkinson Hastalığı Demansı'nın klinik tanı kriterlerini yayınlanmıştır. Çizelge 2.3'de Parkinson Hastalığı Demansı'nın özellikleri, Çizelge 2.4'de Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı demansı tanı kriterleri yer almaktadır (3).

PHD tanısı alan hastalarda, Birleşik Beyin Bankası kriterlerine göre birden fazla kognitif alanda bozulma, bu alanlarda premorbid duruma göre düşüş, bu kognitif bozuklukların günlük yaşam aktivitelerini motor ve otonom bozukluklardan bağımsız olarak etkilemesi ve kliniğin sinsi başlayıp yavaş ilerliyor olması gerekmektedir. Bununla birlikte apati, anksiyete, depresyon, halüsinasyon ve hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklamaları gibi davranışsal özellikler de eşlik edebilir (3).

Tablo 2.3. 2007-HKS-Parkinson Hastalığı Demansının Özellikleri.

I. Temel Özellikler
1. Tanısı 'Birleşik Beyin Bankası' kriterlerine göre konulmuş Parkinson Hastalığı'nın varlığı
2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tamsı, öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı: - Birden fazla kognitif alanda bozulma - Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş - Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)
II. Eşlik eden klinik özellikler
1. Kognitif özellikler - Dikkat: Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir - Yönetici işlevler: Bozulmuş. Bozukluk başlama, planlama, kavramlaştırma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde saptanabilir; yavaşlamış mental hız (bradifreni) - Görsel-mekansal işlevler: Bozulmuş. Bozulma görsel-mekansal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir - Bellek: Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipucuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir - Dil: Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir.
2. Davranışsal özellikler - Apati: Spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların azalması - Kişilikte ve duygudurumda, depresif özellikler ve anksiyeteyi içeren değişiklikler - Halüsinasyonlar; çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri - Hezeyanlar; genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı (evde istenmeyen misafirlerin varlığı) gibi hezeyanlar - Aşırı gündüz uyuklamaları
I. Parkinson hastalığı demansını dışlatırmayan, ancak tanıyı kuşkuda bıraktıran özellikler - Demansın sebebi oldukları düşünülmeyen, ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örn. görüntülemeye anlamlı vasküler hastalık varlığı - Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi
II. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozuklukların mevcudiyeti, bunların varlığında Parkinson Hastalığı Demansı tanısını koymak mümkün olmaz - Kognitif veya davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması: - a- Akut konfüzyon . Sistemik hastalıklar veya anormallikler . İlaç intoksikasyonu - b- DSM IV'e göre majör depresyon - NINDS-ARIEN kriterlerine göre "Muhtemel Vasküler Demans" ile uyumlu özellikler

Tablo 2.4. 2007 HKB - Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri.

Muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı	
A-	Temel Özellik: Tablo 1’de belirtilen her iki temel özellik de bulunmalı
B-	Eşlik eden klinik özellikler
-	Dört kognitif alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanan bozulma, yönetici işlevlerde bozulma, görsel-mekansal işlevlerde bozulma ve serbest hatırlama belleğinde bozulma-genellikle ipucu ile düzelme)
-	Davranışsal semptomlardan (apati, depresif ve anksiyöz duygudurum, halüsinasyonlar, bezeyanlar, aşırı gündüz uyuklaması) en az birinin varlığı muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı tanısını destekler, ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlatmaz
C-	Grup III’de yer alan özelliklerin olmaması
D-	Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması
Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı	
A.	Temel Özellik: Tablo 1’de belirtilen her iki temel özellik de olmalı
B.	Eşlik eden klinik özellikler:
-	Birden fazla alanda var olan kognitif bozukluğun atipik profili; örn. dikkat korunmuş iken saf depohasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleri ile düzelmiyor) veya reseptif tipte (akıcı) afazi
-	Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir
VEYA	
C.	Grup III’de yer alan özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı
D.	Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması

2.2.4. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk

Klinik olarak HKB, subjektif bellek bozukluğu, yaşa ve eğitime göre objektif olarak bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki bozukluğu tanımlar, fakat bu bozukluk kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemez, demans tanısı için kriterleri karşılamaz (NINCDS–ADRDA, DSM-IVTR) (235,236).

Demansın prodromal bir dönemi gibidir. Demansa dönüş faktörleri konusunda çok az şey bilinir. Bu yaşlılarda kognitif olarak normal olmayan ve açık bir şekilde demansın olmadığı AH veya diğer demans klinik kriterlerini tam doldurmayan klinik durumdur (237).

PH’de hafif kognitif bozukluk oldukça sık olarak görülmektedir. Parkinson hastalarının %27’si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler (4).

Yakın zamanlarda 196 kişi ile yapılan 22 epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında HKB’nin iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bellek, görsel-mekansal işlevler, dikkat-yönetici işlev alanlarından en az bir tanesinde hasta eğitim ve yaşa göre hesaplanmış ortalamalardan 1,5 standart sapma altında performans göstermiş ise HKB olarak

tanımlanmıştır. %18,9 hastanın HKB kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Bunların hem amnestik, hem de amnestik olmayan tipte oldukları bildirilmiştir (238).

MDS yaptığı çalışmada HKB'nin hastalığın süresi, hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (4).

Bununla birlikte PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, çünkü bu hastalar uzun dönemde izlendiklerinde %80'e kadar yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (5,6).

Klinik pratikte PH-HKB tanısı koymak oldukça güçlük yaratmaktadır. Çünkü kısa tarama testleri hastaların kognitif durumlarını tam olarak değerlendirememektedir. Ayrıca detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında da hangi kriterlere göre bu tanının belirleneceği tartışma konusu olmaktadır.

Literatürde PH-HKB tanı kriterleri ile ilgili değişik çalışmalar vardır. Oysa ki tek bir tanı kriterinin olması; en erken aşamadaki PH'nin kognitif bozukluk profilinin belirlenmesinde, demansa dönüşümü en çok etkileyen faktörlerin belirlenmesinde, HKB'nin hastalardaki hayat kalitesine olan etkilerinin araştırılmasında, düzgün bir şekilde tanımlanmış hasta popülasyonunun oluşturulmasında ve hasta bakımı araştırmalarının geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır. MDS 2012 yılında yeni tanı kriterleri yayınlamıştır (239).

PH-HKB; klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterlerle tanımlanan bir sendromdur. MDS'nin önermiş olduğu kriterler daha önce belirlenmiş olan HKB kriterlerine bağlıdır ama PH'ye özgü durumları ifade etmesi için düzenlenmiştir. Kriterler aynı zamanda MDS'nin sunduğu PHD kriterleriyle uyumlu olacak şekilde düzenlenmiştir ve bu sayede normal kognisyon, HKB ve demans kategorileri arasında geçiş de izin vermektedir (3,240).

Nöropsikolojik testlerin kapsayıcılığına bağlı olarak iki aşama önermektedir. I. aşama ve II. aşama her ikisi de PH-HKB'yi temsil eder, ama değerlendirme metodu, koyulan tanının kesinliği ve klinik nitelendirmenin kapsamı bakımından farklılık gösterir.

Bu kriterler, farklı etnik kökenden gelen ve farklı eğitim düzeylerine sahip geniş bir popülasyona da uygulanabilir olacak şekilde düzenlenmiştir (240).

Dahil edilme kriterleri

Öncelikle, PH tanısının klinik ortamda konulmuş olması gerekmektedir (50).

PH-HKB, altta yatan hastalık sürecinden kaynaklanan ve sinsi bir şekilde ilerleyen kognitif becerilerdeki düşüşle karakterizedir. Kognitif yıkım hastanın kendisi, bir yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından dile getirilebilir ki bu da kognitif becerilerdeki düşüşü belirlerken daha hassas olunmasına da yardımcı olur. Kognitif bozulmalar hastanın test performansında da görülmelidir. Son olarak da; kognitif işlevlerdeki bozulma hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını etkilememelidir. Özetle dahil edilme kriterlerini şu şekilde maddeleyebiliriz:

- 1) Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak,
- 2) PH tanısı almış kişinin kognitif becerilerinde hastanın kendisi, yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından rapor edilen sürekli bir düşüşün varlığının olması,
- 3) Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerde ya da bir tarama ölçeğiyle tespit edilmesi,
- 4) Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların kişinin günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması gerekmektedir.

Dahil edilmeme kriterleri

İdiyopatik Parkinson dışında Parkinsonizm belirtileri olanlar ve MDS'nin Parkinson Demansı kriterlerine göre demans tanısı alanlar HKB olarak sınıflandırılmayacaktır. Bununla birlikte kognitif bozuklukları başka sebeplerle açıklayabilecek durumların var olması ve bilişsel hasarı açıklayan diğer açıklamaların var olduğu durumlar, klinisyenin kognitif testlerdeki performansı etkileyebileceğini düşündüğü PH ile alakalı diğer komorbid durumlar dışındaki başka sebeplerin var olması yine HKB tanısını dışlayacaktır. Özetle dahil edilmeme kriterlerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1) MDS'nin yayınladığı kriterler göre PH demansı tanısının varlığı,
- 2) Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (örn; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb),

- 3) Klinisyenin görüşüne göre kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumların var olması (örn; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi uykululuk hali, psikoz).

MDS ayrıca I. aşama ve II. aşama için çeşitli yönergeler belirlemiştir. Bu yönergelerde her iki aşamada kullanılacak olan testlerin nasıl değerlendirileceği belirtilmiştir. Kısaltılmış klinik değerlendirme olan I. aşamada PH için kullanılan bir tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak ya da sınırlı bir nöropsikolojik batarya uygulanmışsa, bu bataryanın en az iki testinde yeterli olamama (örn; beş kognitif alanın her birinin ikiden az testle ölçüldüğü ya da beş kognitif alandan daha azını değerlendiren bataryada) durumunda PH-HKB tanısı konulabilmektedir. Detaylı değerlendirme için II. aşamada beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirme (örn; dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler) bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması durumunda PH-HKB tanısı konulabilmektedir.

Nöropsikolojik testlerdeki uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans ya da arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün görülmesi, tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması başarısızlık olarak değerlendirilmelidir.

Amacın araştırma olduğu durumlarda PH-HKB için alt sınıflama yapılması önerilir. Bunun için beş bilişsel alanın her birinde en az iki testin olması gerekir. PH-HKB tek alan olarak sınıflandırma yapılabilmesi için tek bir bilişsel alanı değerlendiren iki testte birden bozulma görülmesi gerekir ve hangi alanın bozuk olduğu belirtilmelidir. Diğer alanlarda ise sorun yoktur. PH-HKB çok alan olarak sınıflandırma yapılabilmesi için iki ya da ikiden fazla kognitif alana ait testlerde en az bir teste bozulma görülmelidir (bu alanların hangileri olduğunu belirtilir).

Tablo 2.5. 2012 MDS PH-HKB Tanı Kriterleri.

I. Dahil Edilme Kriterleri
• Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak • Hastanın kendisi, yakını ya da klinisyen tarafından kognitif becerilerde azalma saptanması • Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerle ya da bir tarama ölçeğiyle gösterilmesi (III kısımda detaylandırılmıştır) • Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması
II. Dahil Edilmeme Kriterleri
• MDS tanı kriterlerine göre PH demansı varlığı • Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (ör; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb) • Kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumların var olması (ör; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi uyku bozukluğu hali, psikoz)
III. PH-HKB tanısında I. Aşama ve II. Aşama için yönergeler
A. Aşama (kısıtlı değerlendirme) • PH için kullanılan bir tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak • Sınırlı nöropsikolojik batarya uygulanmışsa, bu bataryanın en az iki testinde yeterli olamama (ör; beş kognitif alanın her birinin ikiden az testle ölçüldüğü ya da beş kognitif alandan daha azını değerlendiren bataryada) B. Aşama (kapsamlı değerlendirme) • Beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirme (dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler) • Bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması • Nöropsikolojik testlerdeki başarısızlık; - uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans - arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün görülmesi - tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması
IV. PH-HKB’de Alt Grup Sınıflaması (opsiyonel, beş bilişsel alanın her biri en az iki testle değerlendirilmeli, amacın araştırma olduğu durumlarda önerilir)

2.3. İşitsel Olaya İlişkin Potansiyeller – P300

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP) duyuşsal, bilişsel ve motor olaylar sonucunda beyinde oluşan elektrofizyolojik yanıtlar olarak tanımlanmıştır (241).

Uyarıyı ayırt etme, dikkati toplama ve yönlendirme gibi bilişsel işlevlerle ilişkisinden dolayı OİP, bilişsel hastalıkları değerlendirmede bir klinik tanı aracı olarak düşünülmekte ve incelenmektedir. Bu yüzden bellek ve dikkat süreçlerinin yıkıma uğradığı Alzheimer ve HKB hastalarında OİP’nin ayırt edici yönü üzerindeki çalışmalar halen sürmektedir. Günümüzde N2, P3a, P3b, N400 gibi OİP’nin birçok alt bileşeni tanımlanmıştır. Fakat P300 halen en çok araştırılan bileşen olma özelliğini korumaktadır çünkü araştırmalar göstermiştir ki diğer bileşenlerin görece düşük olan genlikleri, hedef uyarana verilen yanıtın EEG arka plan aktivitesinden

ayırt edilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca diğer bileşenlerin latanslarının daha kısa sürede gerçekleşmesi hedef uyarana verilen yanıtın somatasensoriyel yanıtla karıştırılmasına sebep olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı P300 araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir (242). Hedef olan uyarana karşı verilen pozitif P300 yanıtını oluşturmak için klasik oddball paradigması düzeneği kullanılmaktadır. Klasik oddball paradigmasında, kişiye belli aralıklarla sık gelen uyarana onun arasına rastgele serpiştirilmiş seyrek gelen bir uyarana verilmekte ve kişiden zihinsel olarak bunların içinden seyrek olanını ayırt etmesi istenmektedir. Bu düzenekle uyarının verildiği andan itibaren 300. ms'den başlayarak 600. ms'ye uzanan süre içinde pozitif bir yanıt olan P300 elde edilmektedir ve ilk olarak 1965'te Sutton tarafından tanımlanmıştır (243).

OİEP komponentleri iki kategoriye ayrılabilir;

1. Ağırlıklı olarak uyarının fiziksel özelliklerine bağlı olan eksojen komponentler (N100, P200),
2. Uyarı ile ilişkili verilen görev sırasındaki kognitif süreçten köken alan geç endojen komponentler (N200, P300).

Sensorial süreci yansıtan erken komponentlerin jeneratörlerinin kortiko-talamokortikal bağlantılar ile primer sensorial ve assosiasyon korteksi olduğu düşünülmektedir (244). Geç komponentlerin ise multiple farklı kortikal ve subkortikal jeneratör bölgelerden köken aldığı düşünülmektedir. Örneğin P300 jeneratörü frontal ve temporal loblarda, hipokampus, amigdala ve talamik nükleuslarda tespit edilmiştir (245-249).

En önemli ve üzerinde en çok çalışılmış olan P300 komponenti, hedef uyarının algılanması ve ayrımının yapılmasının altında yatan nöral olayların zamanlamasını gösterdiği düşünülen göstergedir, karşılığı uyarıyı kategorize etme, karar verme ve bellek süreçlerinin toplamıdır. Bundan dolayı P300 latansı, relatif olarak motor seleksiyon ve yanıt vermeden bağımsız olarak, uyarıyı değerlendirmek için gereken süreyi ve uyarının sınıflandırılma hızını yansıtır. Dikkatin paylaşılması ve yakın bellek oluşumunun altında yatan nöronal aktivitenin zamansal ölçümünde latans duyarlı bir parametredir (250,251,252).

P300 amplitüdü verilen görevdeki ayırım için dikkati oluşturan nöronal kaynakların görevini ne kadar yaptığı ile orantılıdır, ayrıca verilen uyaran ile o uyarının bellekteki kaydına ait bilginin karşılaştırılması işlemi sırasındaki santral sinir sistemi aktivitesini yansıtır. P300 amplitüdü bilgi iletimi, subjektif olasılık ve uyarı anlamlandırma gibi birçok faktörden etkilenir (252,253).

Kişinin yaşı, dikkat derecesi, görevin göreceli uzunluğu gibi bireye ait faktörler, uyarının şiddeti, modalitesi, probabilitası, yinelenme sıklığı ve randomizasyonu gibi uyarana ait faktörlerle kullanılan frekans filtreleri, analiz zamanı, elektrod yerleşim yerleri, göz devinimlerinin monitorizasyonu gibi teknik faktörler P300 latans ve amplitüdünü değişik derecelerde etkiler (254). Şaşırtmalı uyaran düzeneği ile oluşturulan OİEP kayıtlamalarında P300 dışında elde edilen diğer potansiyeller N100, P200 ve N200'dür (254). N100 ve P200 eksojen kökenli olduğu kabul edilen potansiyeller olup hedef dışı uyarılarla daha belirgin olarak kayıtlanır. N100 frontal ve santral alanlarda daha yüksek amplitüdedir ve uyaran probabilitasından etkilenmez. N100 potansiyeli uyarandan sonraki 90-200 ms içerisinde tepe yapan negatif bir defleksiyondur ve 33 genellikle 200 ms'de ortaya çıkan pozitif bir dalga olan P200 bileşeni ile birlikte oluşur. P200 endojen bileşenler de içerir. N100 habitüasyon gösteren bir potansiyel olduğundan uyarının tekrarlama durumunda amplitüdü azalır, uyaran özelliklerindeki herhangi bir değişim habitüasyon etkisinin ortadan kalkmasına ve amplitüdün tekrar artmasına yol açar. Deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N100 amplitüdünde bir artışa yol açarken P200 genliğinde bir azalmaya yol açar. P200 bileşeninin uyarıların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesi ve seçici dikkat ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (254). N200 potansiyeli ise iki ayrı komponenti yansıtmaktadır, biri kontrollü işlev diğeri otomatik işlevdir. Başka bir deyişle şaşırtmalı uyaran dizisindeki sık yineleyen uyarılarla nadir uyarılar arasındaki karşılaştırmanın bir belirtisidir. Bazı araştırmacılar N200 ile P300'ün erken komponentlerinin aynı nöral olaylardan kaynaklandığını ama N200'ün görevden bağımsız olarak uyaran probabilitasını yansıtırken P300'ün uyaran probabilitasıyla görev arasındaki etkileşime bağımlı olduğunu belirtmektedir (254). P300 bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Bu nedenle şizofreni, demans, otizm, çocukluk çağı dikkat bozuklukları, alkolizm, depresyon,

obsesif kompulsiv bozukluk, epilepsi ve multiple skleroz gibi kognitif süreçlerin etkilendiği birçok hastalıkta P300 değişiklikleri incelenmiştir (254). Parkinson hastalığında da bilişsel işlevleri ve bozuklukları değerlendirmek amacıyla P300 testinin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, hastaların “on” ve “off” dönemlerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğu görülmüştür (9-24).

P300 değişikliklerinin kognitif değişikliklerle korelasyon göstermesi ve bu testin motor disabiliteden de bağımsız olduğu düşünüldüğünde Parkinson hastalığında bilişsel işlevi değerlendirmede objektif bir elektrofizyolojik indeks olabileceği düşünülmüştür.

2.4. 6 Dakika Yürüme Testi

6 dakika yürüme testi (6DYT) kişinin 6 dakika içinde aldığı mesafeyi metre cinsinden ölçer. 6DYT’i submaximal, indirekt kardiovasküler fiziksel uygunluk testidir. 1963’de Balke tarafından fonksiyonel kapasiteyi ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir Zaman kısıtlı yürüme testlerinin özellikleri farklı süreler kullanılarak incelenmiştir. 6 dakikadan daha uzun ve daha kısa testler üzerinde çalışılmıştır. Sürenin uzaması testin uygulanabilirliğini kısıtlayan bir faktörken, sürenin kısalması ise testin ayırt ediciliğini azaltmaktadır. 4 dakikanın altındaki testlerde ayırt edicilikteki bu azalma önemli ölçüde kendi göstermektedir. Kabul edilebilir tekrarlanabilirlik sınırında, ayırt ediciliğe sahip ve uygulama açısından pratik olan sürede gerçekleştirilebilir olması nedeniyle 6 dakika yürüme testi önerilmiş ve zaman içinde yaygınlaşmıştır.

Önceleri bu testin geliştirildiği popülasyon 60-90 yaş aralığındaki geriatri hastanesine sevk edilmiş yaşlı popülasyondur. Testin hedef kitlesi ise toplum içinde yaşayan yaşlılardır. Test daha sonraki dönemlerde, sağlıklı yaşlılar, diz-kalça osteoartritleri, fibromiyalji gibi gruplarında da kullanılmaya başlandı. En yaygın kullanıldığı gruplar ise kronik solunum hastalıkları ve kalp yetmezliğine sahip hastalar oldu.

6 dakika içinde yürünebilen mesafenin normal bireylerde 400-700m arasında değiştiği bildirilmiştir. 6DYT sonunda kaydedilen mesafe, kestirim denklemlerinden katılımcının cinsiyeti, yaşı, boyu ve vücut kitle indeksi kullanılarak elde edilen referans değer ile karşılaştırılabilir. Ancak bu referans değer gerçek anlamda bir normal değer değildir. Katılımcının yürüdüğü mesafenin, kestirim denkleminde elde edilen mesafeye yüzde oranı, katılımcının takibi açısından kullanılabilir bir parametredir. Test sonuçlarının katılımcının günlük yaşam aktivitelerinde ihtiyaç duyduğu egzersiz kapasitesi hakkında bilgi verdiği kabul edilir.

Hasta bir sandalyede testin yapılacağı 30 metrelik parkur başında en az 15 dakika dinlendirilir. Test hakkında hastaya bilgi verilir. “6 dakika boyunca kendi yürüme hızınızda koridorda yürüyeceksiniz. Baş dönmesi, mide bulantısı, aşırı nefes darlığı, aşırı yorgunluk, çarpıntı gibi herhangi bir durumda veya istediğiniz zaman testi sonlandırabilirsiniz. 6 dakika boyunca gerekli görürseniz bu süre içinde durabilir veya dinlenebilirsiniz. Test bitti komutunu duyana kadar testi sürdürmeniz gerekmektedir.” Test “başla” komutu ile test başlatılır, test “bitti” komutu ile test sonlandırılır. Test sırasında motivasyon ve cesaret etkisini en aza indirgeyebilmek için standart olarak 1 dakika ara ile uygulayıcı rutin bir ses tonu ile “iyi gidiyorsunuz, devam edin” veya “test bitimine 2 dakika kaldı” gibi ifadeler kullanılabilir veya hiçbir cesaretlendirmede bulunmaz.

Test sonunda hasta tekrar sandalyeye oturtularak test değerleri tekrar alınır. Test sonrası hastanın hemodinamik değerleri normale döndükten sonra hasta emniyet sınırlarında iken test bitirilir. Test sırasında testi yapan hasta ile birlikte yürümemelidir.

Katılımcı yürüme hızını kendisi belirler. Kendisi için en uygun hızda testi gerçekleştirir ve testin kapalı alanda uygulanması tavsiye edilir. Parkur toplamda 30m uzunluğunda başlangıç ve bitiş noktası işaretlenmiş düz yürüyüşe uygun bir yol olmalıdır. Bu parkurda katılımcı 6 dakika boyunca gidiş ve dönüşler yaparak yürümelidir. Parkur üzerinde herhangi bir engel ve kalabalık olmamalıdır. Zemin düz ve sert olmalıdır.

2.5. FOG-Q Testi

FOG (Yürüme sırasında donma) epizodik, günlük işlevselliği bozan, zihinsel ve çevresel etmenler tarafından etkilenen, objektif olarak değerlendirilmesi zor bir semptomudur.

6 sorudan oluşan bu test ile FOG un süresi ,sıklığı, yaşam kalitesi üzerine etkisi sorgulanmış ve 24 puan üzerinden toplam skor hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda UPDRS skoru ile HYE ile arasında korelasyon saptanmıştır. Klinik izlem için objektif bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (255,256,257).

2.6. Beck Depresyon Envanteri

Beck depresyon Envanteri depresyonda görülen duygusal, bedensel, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçen ve sık kullanılan bir envanterdir (258). Beck ve ark. tarafından 1961’de geliştirilen bu ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1989’da Nesrin Hisli tarafından yapılmıştır (259). Yirmi bir soru likert tipi skala ile değerlendirilir. Elde edilen skorların toplamı BDE skorunu verir. Toplam skor 0-63 arasında değişir. Yüksek skorlar yüksek anksiyete düzeyini gösterir. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar, 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir.

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Örneklem

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Birimi'nde, UK Parkinson Disease Society Brain Bank kriterlerine göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, kognitif bozukluğu olmayan 20 hasta, MDS ve DSM IV tanı kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu olan 20 hasta ve Parkinson hastalığı demansı olan 20 hasta dahil edilmiştir.

Nöroloji Polikliniğine rutin muayeneye gelmiş Parkinson hastalar çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri açısından değerlendirilip uygun bulundukları takdirde çalışmaya katılmaları teklif edilmiş, kabul eden gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

3.1.2. Dahil edilme kriterleri

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterlerinde göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, Movement Disorder Society kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu olan, demansı olan ve kognitif bozukluğu olmayan gönüllü hastalar dahil edildi. Parkinson hastalığı olan hastalardan Hoehn-Yahr evrelemesine göre evre 2-4 olanlar çalışmaya alındı. Katılımcıların tümü en az ilkokul mezunuydu.

3.1.3. Hariç tutulma kriterleri

Anamnez, muayene ve beyin manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile diğer nörodejeneratif Parkinsonizm- plus sendromu, heredodejeneratif Parkinsonizmi ya da sekonder Parkinsonizmi olan hastalar dışlandı. Tüm hastalar Beck Depresyon Skalası (BDS) ile değerlendirildi, ciddi ya da stabil olmayan depresyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kognisyonu etkileyebilecek antikolinergik, antidepressif ya da anksiyolitik medikasyon alan hastalar, kognitif etkilenmeye sebep olacak diğer medikal ya da nörolojik nedenler (nöbet, inme, kafa travması vs.) ve işitsel P300 testine kooperasyonu engelleyecek işitme kaybı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yürümeyi etkileyebilecek nöropati, diskopati, ortopedik patoloji vb. gibi sekonder nedenleri saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olguların demografik bulguları, muayene bulguları, kullanmakta olduğu ilaçlar, eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Gönüllüler 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS), Hoehn and Yahr evrelemesi (HYE) ve depresyon varlığı açısından da Beck Depresyon Skalası (BDS) ile değerlendirildi. Tüm hastalara tarama testi olarak Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) testi uygulandı.

Katılımcılar MDS'nin PH-HKB tanısı için önermiş olduğu tanı kriterleri doğrultusunda değerlendirildi. Bu amaçla detaylı değerlendirme için önerilen II. Aşama kriterlerine uygun olarak beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü 10 testten oluşan nöropsikolojik test bataryası oluşturuldu. Bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması durumunda PH-HKB tanısı konuldu.

MDS 2007 Parkinson hastalığı demansı tanı kriterlerine göre en az iki kognitif alanda bozulma saptanan hastalar Parkinson hastalığı demansı olarak kabul edildi.

Hastaların yürüme fonksiyonlarını değerlendirmek için her hastaya 6 dakika yürüme testi uygulandı. Hastalar 30 metre uzunluğundaki düz bir parkurda toplam 6 dakika boyunca yürütüldü ve toplam yürüyüş mesafeleri metre cinsinden kaydedildi. Yürüyüş sırasında donmayı değerlendirmek için 6 sorudan oluşan 'FOG-Q testi' uygulandı. Test sonucu toplam 24 puan üzerinden değerlendirildi. Katılımcıların tümü P300 testi ile değerlendirildi.

3.2.1. Nöropsikolojik testler

3.2.1.1. Bellek testleri

WMS Mantıksal Bellek Alt Testi

Wechsler Bellek Ölçeği'nin bir alt testidir. İki hikayeden oluşur. Her iki hikaye de birer paragraf uzunluğundadır. Uygulama üç aşamalıdır. İlk önce araştırmacı her bir paragrafı deneğe tek tek okur ve her paragrafın okunmasından sonra denekten buradaki bilgi geri istenir. İkinci aşamada, deneğin kendiliğinden hatırlamadığı bilgiler sorular sorularak geri istenir. Üçüncü aşama ise uzun süreli hatırlamadır. Değerlendirme, hikayelerin içerdiği unsurlar üzerinden yapılır. Bu hikayelerin

Türkçe uygulaması Prof.Dr. Öget Öktem tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu Türkçe uyarlamada A hikayesi 24, B hikayesi de 24 unsur içermektedir. Denek, hatırladığı her unsur için 1 puan kazanır. Fakat bu unsurlardan hastanın özel isimler ve sayılar dışında aynı kelimeyi kullanması beklenmeyebilir.

Toplam skor her bir paragraf için hatırlanan unsurların ortalamasıdır. Anlık hatırlama bittikten sonra diğer testlere geçilir. Ancak bu hikayelerin tekrar sorulacağı deneye söylenmez. Anlık hatırlama ile uzun süreli hatırlama arasındaki zaman içerisinde diğer testler yapılır (260).

Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel bellek süreçleri testi, bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir.

Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneye okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, denenin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Denenin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneye okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da denenin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testteki kelimelerin onar defa okunması bittikten yaklaşık kırk dakika sonra denekten hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Bu da denenin uzun süreli bellek (USB) puanını oluşturur. Denenin hiç hatırlamadığı kelimeler kaldıysa bu kelimelere harf ve anlam bakımından benzeyen iki kelime daha eklenir ve deneye okunur. Denekten bu üç kelime arasından test esnasında hangi kelimenin okunduğunu bulması istenir. Bu da tanıyarak hatırlama puanını oluşturur.

Testin herhangi bir nedenle bir formunun geçersiz kalması ya da kontrol amaçlı tekrarlanması gereken durumlarda uygulanabilecek ikinci bir listesi bulunmaktadır. Sözel bellek süreçleri testinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (1992)

tarafından yapılmış ve değişik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda kognitif işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (261).

3.2.1.2. Dikkat ve çalışma belleği testleri

Sayı Menzili Testi

WAIS–R bataryasının alt testi olan Sayı Menzili Testi en sık kullanılan dikkat/kısa süreli bellek testidir. Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur ve deneğin aynı sıra ile tekrarlaması istenir. Her iki bölüm için de deneğin iki kez ard arda başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur (262,263).

Sayı menzili testini, Öktem ile Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menziline dikkat testi, geriye doğru sayı menziline ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (263).

Her iki bölümün puanlaması aynı şekildedir. Denek iki denemeden birisinde başarılı olursa 1 puan verildi. İleriye ve geriye doğru sayı menzili puanları ayrı ayrı ve her ikisinin toplamı olarak değerlendirildi. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 7, tüm test için toplam 14 puandır. Erişkinler normalde, ileriye doğru 7 (+/-2) rakamı tekrarlayabilirler. Geriye doğru menzil ile ileriye doğru menzil arasında 2 rakamdan fazla fark olmamalıdır. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (263).

Dikkat tüm kognitif işlevlerin performansı için gereklidir ve dikkat bozukluğu tüm zihinsel durum muayenesini etkileyebilir (262).

İz Sürme Testi

İz Sürme Testi (İST) ilk kez Amerika Birleşik Devletler Ordusu'nda görevli psikologlar tarafından geliştirilmiş olup, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. İz Sürme Testleri (Trail Making Tests), dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enterferansa yatkınlığı değerlendirmektedir (264,265).

İST, A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İST'nin A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (266,267).

Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırasıyla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları veya yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir (262).

B bölümünü tamamlama süresi, A bölümüne göre daha uzun olup, karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel-mekansal işleme gerektirir (268). Ayrıca B bölümünün güçlük düzeyi A bölümüne göre daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle daha yüksektir (269).

Araştırmanın amacına göre A veya B formu kullanılabilir.

3.2.1.3. Görsel mekansal işlev testleri

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of LineOrientation Test), Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'te geliştirilmiştir.

Vizyospasyal işlevleri görsel, algısal düzeyde değerlendirmede arka assosiasyon korteksinin daha yukarı (parietal) bölümlerini yani şeklin hareketle ilgili özelliklerini incelemeye kullanılır.

ÇYBT'de hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir (262,270).

Çizgilerin yönünü belirleme testinin Türkiye’deki standardizasyon çalışması Sirel Karakaş ve ark. tarafından tamamlanmıştır (270).

Benton Yüz Tanıma Testi

Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Facial Recognition Test) vizyospasyal işlevleri görsel, algısal düzeyde değerlendirmede arka assosiasyon korteksinin daha aşağı (temporal) bölümlerini yani şeklin daha aşağıdan giden durağan özelliklerinin algılanmasını incelemede kullanılır. Burada hastaya önce bir kişinin fotoğrafı gösterilerek bu fotoğrafın aynı anda gösterilen 6 farklı kişinin fotoğrafından aynı olan bir tanesi ile eşlemesi istenir. Daha sonra yine hastaya bir kişinin fotoğrafı gösterilerek kendisine aynı anda gösterilen 6 fotoğraftan aynı kişinin farklı pozdaki 3 fotoğrafı ile eşlemesi istenir. Toplam doğru cevap sayısı hesaplanarak kısa form uzun formula eşleştirilir ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanan puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir. Testin Türkiye’deki standardizasyon çalışması Cahit Keskinlik tarafından yapılmıştır (271).

3.2.1.4. Yönetici işlev testleri

Sözel Akıcılık Testi

Kontrollü kelime çağrışım testi, bir diğer adıyla sözel akıcılık testi, hastaların bir dakika içerisinde sayabildikleri kadar spesifik bir harften kelime saymasına dayanmaktadır (272). Sözel akıcılık testinin yanı sıra bir diğer alternatif akıcılık testi ise semantik ve kategorik maddelerin (örn., hayvan, yiyecek) sıralandığı kategori adlandırma testidir (273). Bu testte deneklerden bir dakika içinde olabildiğince çok meyve, sebze veya hayvan sayması istenmekte ve kavramsal kategorilerden kelime üretimi amaçlanmaktadır (274). Testin amacı belirli bir zamanda seçilmiş belirli bir harf veya semantik kategori üzerinden spontan kelime üretimi yaratmaktır. Sözel akıcılık testlerini değerlendirdiğimizde yüksek eğitilmiş normal bireylerin üç harfin toplam puanı olarak 36-40 kelime sayabilmeleri, semantik akıcılık testinde ise bireylerin bir dakika içerisinde ortalama 18 kelime üretmesi beklenmektedir. Bu sayı yaş ve eğitime göre +5 puan alabilmektedir (262).

Akıcılık testlerinde çıktı sayısının az olması, kelime tekrarları ve taska uygun olmayan kelimelerin tercih edilmesi çıktıyı sürdürme, konsantrasyon ve geri

getirmede zorlanmalar yaşandığının bir göstergesi olabilmektedir. Davranışsal çıktıyı sürdürme zorluğu yaşayan bireylerde gözle görülür bir yavaşlama ve gecikme görülebilmektedir (262).

Ülkemizde sözel akıcılık testlerinde K, A, S harfleri; semantik akıcılık testi olarak ise hayvan sayma tercih edilmektedir.

Saat Çizme Testi

Saat Çizme Testi (SÇT) sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (275).

SÇT entelektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. SÇT'nden çıkarsanan bilişsel beceriler:

a) Kavrama (işitsel), b) Planlama, c) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, d) Görsel mekansal beceriler, e) Motor planlama ve yönetim, f) Sayısal bilgi, g) Soyut düşünme; h) Uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi, ı) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır (276,277).

Demans hastaları dışında depresyon ve kaygı bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (278,279).

Ayrıca saat çizme testi, Amerikan Ulusal Nöroloji Akademisi'nin Hafif Kognitif Bozukluğun belirlenmesinde önerdiği tarama araçları arasındadır (280).

Testin Türkiye'deki geçerlik ve güvenlik çalışması Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (281).

Farklı uygulama ve puanlama versiyonları olan SÇT, bu araştırmada katılımcıdan, bir saat resmi çizmesi ve resmin üzerine rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirmesi istenerek uygulandı. Saat yuvarlağı verilmedi, yuvarlağı katılımcının kendisinin çizmesi ve rakamları dairenin içine yerleştirdikten sonra, saatin akrep ve yelkovanını on biri on geçeyi (11:10) gösterecek şekilde çizmesi istendi. Bu araştırma bağlamında dört puan (0-4 puan) yöntemi tercih edilmiştir. Dört puan yönteminde: Kapalı olarak çizilmiş bir daire/kare/dikdörtgen (saatin dış çerçevesi)=1 Puan, rakamların doğru yerde ve pozisyonda olması=1 Puan, 12 rakamın tümünün (eksiksiz) bulunması=1 Puan, akrep ve yelkovanın doğru

pozisyonda (11:10) olması=1 Puan olarak değerlendirildi. Dolayısıyla SÇT'nin bu versiyonundan alınabilecek en yüksek puan 4, en düşük puan 0'dır.

3.2.1.5. Dil işlevi testleri

Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi (BAT) Kaplan, Goodglass ve Weintraub tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (282). Nöropsikolojik test sınıflamasına giren BAT, öncelikle, nesneleri tanıma ve adlandırma yeteneğini ölçmektedir. Testin ayrıca anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir (268).

Orijinal BAT'ta 60 adet somut nesnenin kalemle çizilmiş resimleri bulunmaktadır.

Test maddelerini oluşturan bu resimler arasında günlük yaşamda sık karşılaşılanlar olduğu gibi, sık karşılaşılmayanlar hatta mitolojide geçen konularla ilgili olanlar da bulunmaktadır. Bireysel olarak uygulanan BAT'taki resimler tek tek gösterilmekte ve denekten bunların adlarını söylemesi istenmektedir. Nesnenin adını söyleyemediğinde deneğe nesnenin ne yapmada kullanıldığı ve ya neyle ilgili olduğunu belirten anlamsal bir ipucu verilmektedir. Böyle de hatırlayamadığında, deneğe, kelimenin ilk sesini içeren fonemik ipucu verilmektedir. BAT puanları; ipucu verilmeden kendiliğinden doğru hatırlanan, anlamsal ipucu ile hatırlanan ve fonemik ipucu ile hatırlanan kelimelerin ayrı ayrı hesaplanan toplamlarından oluşmaktadır.

Bu çalışmada 30 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır.

Cevap olarak adlandırma Testi

Hastanın tarif edilen bir şeyi görmeden sadece bizim tarifimizle adlandırması istenmektedir. Boston adlandırma testinde olduğu gibi hastanın kelime bulma becerisini ölçmektedir. Gülhane Afazi Testi ve Boston Afazi Değerlendirme Testlerinin alt ölçekleri olarak da kullanılmaktadır (275,283).

Ülkemizdeki uyarlaması Prof. Dr. Öget Öktem tarafından 30 yılı aşkın bir süredir kendi uygulamaları sırasında kullandığı 10 kelime üzerinden yapılmıştır. Hastanın doğru olarak söylediği her kelimeye bir puan verilmiştir. Hastanın tümüne doğru cevap vermesi beklenmektedir. Maksimum 10 puan alınabilmektedir.

3.2.2. Nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınması planlanan hastalara Beck Depresyon Ölçeği uygulandı, 17 ve üzeri skoru olanlar çalışma dışı bırakıldı. Beş kognitif alanın her biri ikişer nöropsikolojik test ile değerlendirildi. MDS 2007 Parkinson hastalığı demansı tanı kriterlerine göre en az iki kognitif alanda bozulma saptanan hastalar Parkinson hastalığı demansı olarak kabul edildi. En az iki testte başarısız olan hastalar MDS PH-HKB tanı kriterleri doğrultusunda Parkinson hastalığı-HKB grubuna dahil edildi. Tüm testlerde başarılı olan ya da en fazla bir testte başarısız olan hastalar ise Parkinson hastalığı-normal kognisyon grubunu oluşturdu.

3.2.3. Donma ve yürümenin değerlendirilmesi

FOG-Q: Hastalara 6 sorudan oluşan FOG-Q testi uygulandı (Çizelge 3.1). Her bir sorudaki sırasıyla 0-4 arası puanlanmış seçeneklere göre verilen cevapların puanları toplanarak toplam skor saptandı.

6 dakika yürüme testi: Hasta bir sandalyede testin yapılacağı 30 metrelik parkur başında en az 15 dakika dinlendirildi. Test hakkında hastaya bilgi verildi: “6 dakika boyunca kendi yürüme hızınızda koridorda yürüyeceksiniz. Baş dönmesi, mide bulantısı, aşırı nefes darlığı, aşırı yorgunluk, çarpıntı gibi herhangi bir durumda veya istediğiniz zaman testi sonlandırabilirsiniz. 6 dakika boyunca gerekli görürseniz bu süre içinde durabilir veya dinlenebilirsiniz. Test bitti komutunu duyana kadar testi sürdürmeniz gerekmektedir.” Test “başla” komutu ile test başlatıldı test “bitti” komutu ile test sonlandırıldı. Katılımcı yürüme hızını kendisi belirledi. Parkur toplamda 30 m uzunluğunda başlangıç ve bitiş noktası işaretlenmiş düz yürüyüşe uygun bir yol olarak belirlendi. Bu parkurda katılımcının 6 dakika boyunca yaptığı toplam gidiş ve dönüşler kaydedildi ve toplam yürüme mesafesi metre cinsinden hesaplandı.

Çizelge 3.1. FOG-Q Testi.

1.EN KÖTÜ DURUMUNUZDA BİLE YÜRÜYEBİLİYOR MUSUNUZ? 0.NORMAL OLARAK 1.NEREDEYSE TAMAMEN NORMAL, FAKAT BİRAZ YAVAŞ 2.YAVAŞ FAKAT TAMAMEN BAĞIMSIZ 3.YARDIMLA VEYA BASTON VS. İLE 4.YÜRÜYEMİYORUM 2.DONMA DÖNEMLERİ SİZİN GÜNLÜK AKTİVİTE VE BAĞIMSIZLIĞINIZI ETKİLİYOR MU? 0.HİÇ ETKİLEMEZ 1.HAFİFÇE 2.ORTA 3.CİDDİ 4.YÜRÜYEMİYORUM 3.YÜRÜYÜŞE BAŞLARKEN VEYA DÖNÜŞ YAPARKEN AYAKLARINIZIN ZEMİNE YAPIŞMIŞ GİBİ HİSSETTİĞİNİZ OLUR MU? 0.HİÇ 1.ÇOK NADİREN (AYDA 1 KEZ CİVARI) 2.NADİREN (HAFTADA 1 CİVARI) 3.SIK/HERGÜN 4.SÜREKLİ/HER YÜRÜDÜĞÜNDE 4.DONMA PERİYODUNUZ EN FAZLA NE KADAR SÜRER? 0.HİÇ OLMADI 1.1-2 SANİYE 2.3-10 SANİYE 3.11-30 SANİYE 4.30 SANİYEDEN DAHA UZUN SÜRE 5.YÜRÜMENİN BAŞLANGICINDA DONMAYI NE KADAR SÜRE YAŞARSINIZ? 0.HİÇ 1.1 SANİYEDEN UZUN 2.3 SANİYEDEN UZUN 3.10 SANİYEDEN UZUN 4. 30 SANİYEDEN UZUN 6.DÖNME SIRASINDA DONMAYI NE KADAR SÜRE YAŞARSINIZ? 0.HİÇ 1.1-2 SANİYE 2.3-10 SANİYE 3.11-30 SANİYE 4.30 SANİYEDEN UZUN
--

3.2.4. İşitsel P300 testi

Nöropsikolojik testlerin yapılmasını takiben olgular nörofizyolojik olarak işitsel P300 kayıtlaması ile değerlendirildi. Test hastaya sessiz ve dikkatinin dağılmayacağı bir odada uygulandı. Kayıtlama Nihon Kohden Neuropack M1 marka cihaz ile yapıldı.

Kayıtlama sırasında Ag/AgCl disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrotlar Fz, Cz ve Pz'ye, referans elektrot kulak memesine yerleştirildi. Hastaya kulaklık takıldı.

Stimülasyon yöntemi standart işitsel 'odd ball paradigmi' 'şaşırtmalı uyaran dizisi' olup, %80 sıklıkta yinelenen kalın (1 kHz) tondaki sesler arasından %20 sıklıkta ortaya çıkan ince tondaki (2 kHz) seslerin ayırt edilerek sayılması şeklindeydi. Hastadan duyduğu ince tondaki sesleri sayması istendi. Analiz zamanının 1 saniye olarak ayarlandığı ekran 0.1 sn'lik 10 küçük kareden oluşturuldu. Hedef uyaranların dikkat edilmesi ve sayılması sonucunda ortaya çıkan potansiyellerden elde edilen traseler değerlendirilip Fz, Cz, Pz elektrotlarından kayıtlanan traselerde N100, P200, N200 ve P300 latansları ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 dalgalarından pikten pike kadar olan amplitüdler ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Hasta gruplarının tanımlayıcı istatistikleri frekans, yüzde, ortalama, standart sapma şeklinde verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Shapiro Wilk's testi ile incelenmiştir.

Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı ikiden fazla grup için varyans analizi (ANOVA), Ayrıca farklılığa neden olan grupların tespit edilmesi amacı ile Sidak ikili karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik veriler ise "ki-kare(χ^2) anlamlılık testi" ya da beklenen değerlerin beşten küçük olan hücre sayısının %20'den fazla olduğu durumlarda ise "Fisher's Exact test" ile araştırılmıştır. Farklı olan grupların tespit edilmesi amacı ile Bonferroni ikili karşılaştırma testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi amacı ile korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya Parkinson hastalığı tanısı almış kognitif bozukluğu olmayan 20 hasta (normal), hafif kognitif bozukluğu olan 20 hasta (HKB) ve kognitif bozukluğu olan 20 hasta (Demans) dahil edilmiştir.

Normal grubun yaş ortalaması 61.11 ± 7.5 , HKB grubunda 63.4 ± 11.5 , Demans grubunda ise 72.5 ± 5.88 idi ($p=0.01$).

Normal grubun %35'i kadın, %65'i ise erkek bireylerden oluşmaktadır. HKB grubunun %30'u kadın, %70'i ise erkek bireylerden oluşmaktadır. Demans grubun %35'i kadın, %65'i ise erkek bireylerden oluşmaktadır ($p=0.05$).

Eğitim süresi Normal grubun 10.5 ± 3.63 yıl, HKB grubunda 8.1 ± 3.4 yıl, Demans grubunda ise 7 ± 2.9 yıl olduğu tespit edilmiştir ($p=0.02$).

Üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların yaş ve eğitim sürelerinin ise gruplara göre farklı olduğu görülmüştür. Demans grubunun yaş ortalamasının Normal ve HKB grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Eğitim sürelerinde ise Normal grubun eğitim sürenin HKB ve Demans grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri Çizelge 4.1'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.

Değişkenler	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	P	İkili Karşılaştırma
Yaş	61.11 ± 7.5	63.4 ± 11.5	72.5 ± 5.88	0,01*	D>M,N
Cinsiyet (K/E)	7 - 13 (%) 35-65	6 - 14 (%) 30-70	13 - 7 (%) 65-35	0,05	
Eğitim süresi	10.5 ± 3.63	8.1 ± 3.4	7 ± 2.9	0,02*	N>M,D

UPDRS toplam skorlarının gruplara göre incelendiği zaman, Normal grubunda 23.30 ± 6.68 iken, HKB grubunda ise 27.35 ± 11.26 ve demans grubunda ise 57.20 ± 11.92 olduğu görülmektedir ($p=0.01$). Gruplar arasındaki farklılığın nedenin Demans grubu hastaların UPDRS toplam skorlarının normal ve HKB gruplarına göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı görülmüştür.

UPDRS motor muayene skoru Normal grubunda $17,80 \pm 5,63$, PH-Normal grubunda $20,95 \pm 6,74$ ve Demans grubunda $34,20 \pm 5,14$ olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılığın nedenin Demans grubu hastaların UPDRS motor muayene skorlarının normal ve HKB gruplarına göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı görülmüştür ($p=0,01$). Parkinson hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.2. Parkinson Hastalarının Hastalıkla İlgili Özellikleri.

Skor	Normal	HKB	Demans	p	İkili Karşılaştırma
UPDRS Toplam SKOR	$23,30 \pm 6,68$	$27,35 \pm 11,26$	$57,20 \pm 11,92$	0,01	D>M,N
UPDRS Motor	$17,80 \pm 5,63$	$20,95 \pm 6,74$	$34,20 \pm 5,14$	0,01	D>M,N

Çizelge 4.3. Parkinson Hastalarının Hastalık Süresi Özelliği.

Değişkenler	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	p
Hastalık süresi	$6,05 \pm 4,22$	$6,20 \pm 3,94$	$8,95 \pm 4,55$	0,06

Hastalık süreleri normal grupta $6,05 \pm (4,22)$, HKB grubunda $6,20 \pm (3,94)$ ve Demans grubunda $8,95 \pm (4,55)$ olduğu ve hastalık sürelerinin gruplara göre farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p=0,06$). Hastalık süreleri Çizelge 4.3’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. H and Y skoru ve Gruplar.

H and Y	Grup			p
	Normal	HKB	Demans	
2	15_a 45,5%	16_a 48,5%	2_b 6,1%	0,01
3	5_a 35,7%	2_b 14,3%	7_a 50,0%	
4	0_b 0,0%	2_b 15,4%	11_a 84,6%	

H-Y skorlarının hasta gruplarına göre farklı olduğu Demans grubunun 2 Skorlu olan hasta oranı (%6,1) diğer gruplara göre daha düşük, HKB grubunda 3 Skorlu olan hasta oranı (%14,3) diğer gruplara göre daha düşük ve 4 skorlu olan hastaların oranı (%84,6) demans grubunda daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (p=0,01). Hastalık H and Y evre skorları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Normal, HKB ve Demans grupları almakta oldukları tedavi içinde levodopa, dopamin agonisti, MAO-B inhibitörünün yer alması açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında Normal grupta hastaların 6'sının (%60) tedavisinde levodapanın yer almadığı tespit edildi bu sayıların HKB grubunda 3 (%30), demans 1 (%10) olduğu ve normal grupta levodopa kullanımının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.01). Demans grubu hastalarının (n=12, %57,2) Normal (n=5, %23,8) ve HKB (n=4, %19) gruplarına göre daha yüksek oranlarda tedavisinde MAO-B inhibitörünün yer almadığı gözlemlenmiştir. Çalışma gruplarının Parkinson hastalığına yönelik almakta oldukları tedavi özellikleri Çizelge 4.5'te yer almaktadır.

Çizelge 4.5. Çalışma Gruplarının Parkinson Hastalığına Yönelik Almakta Oldukları Tedavi Özellikleri.

İlaç	Kullanma Durumu	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	p
L Dopa	Almayan	6 ^a (60,0%)	3 ^b (30,0%)	1 ^b (10,0%)	0,04*
	Alan	14 ^b (28,0%)	17 ^a (34,0%)	19 ^a (38,0%)	
Pramipeksol	Almayan	5 (19,2%)	10 (38,5%)	11 (42,3%)	0,12
	Alan	15 (44,1%)	10 (29,4%)	9 (26,5%)	
MAO- B inh	Almayan	5 ^b (23,8%)	4 ^b (19,0%)	12 ^a (57,2%)	0,02*
	Alan	15 ^a (38,5%)	16 ^a (41,0%)	8 ^b (20,5%)	
Ropinirol	Almayan	19 (37,3%)	16 (31,4%)	16 (31,4%)	0,31
	Alan	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	

*a ve b farklı grupları göstermekle birlikte a>b'dir

Normal, HKB ve Demans gruplarında tedavileri içinde dopamin agonisti bulunan katılımcıların almakta oldukları dopamin agonistleri karşılaştırıldı. Normal grubunda dopamin agonisti almakta olan 16 hastanın 1'i (%6,25) Ropinirol, 15'i (%93,75) Pramipeksol kullanmaktaydı. HKB grubunda ise dopamin agonisti almakta olan 20 hastanın 4'ü (%25) Ropinirol, 16'sı (%75) Pramipeksol kullanmaktaydı. Demans grubunda ise dopamin agonisti almakta olan 12 hastanın 4'ü (%33,33) Ropinirol, 8'i (%75) Pramipeksol kullanmaktaydı. Gruplar arasında kullanılan dopamin agonisti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür ($p=0.01$). HKB ve Demans gruplarının daha yüksek oranda Ropinirol ve Normal grubun daha yüksek oranda Pramipeksol kullandığı tespit edilmiştir. Parkinson hastalarının dopamin agonisti kullanım özellikleri Çizelge 4.6'da yer almaktadır.

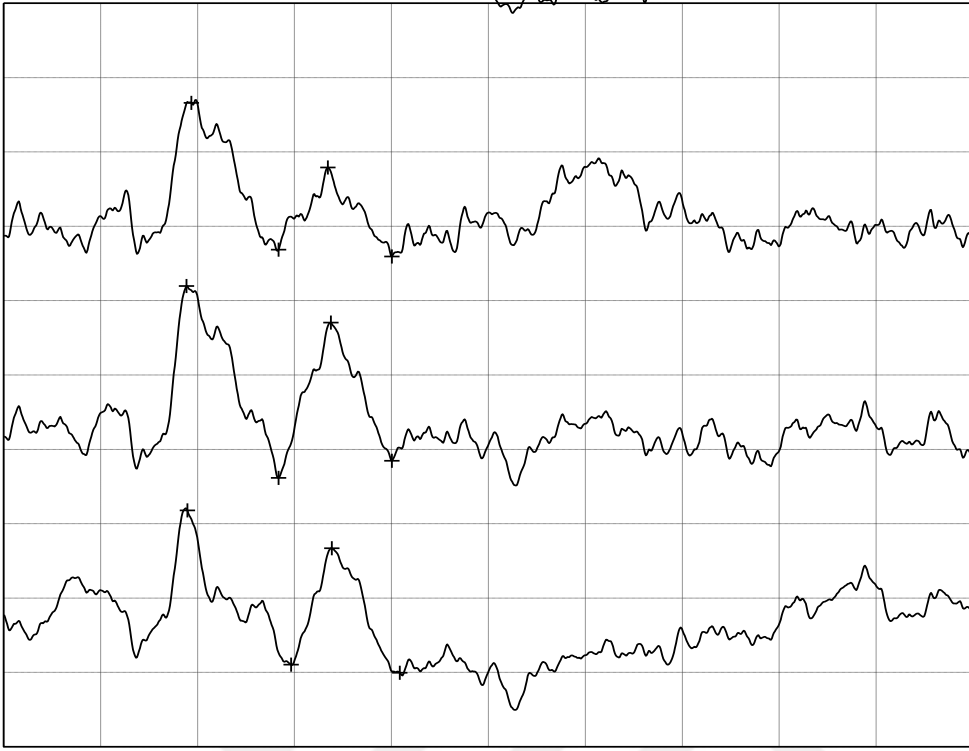
Çizelge 4.6. Parkinson Hastalarının Dopamin Agonisti Kullanım Özellikleri.

	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	p
Ropinirol	1 ^b (6,25%)	4 ^a (25%)	4 ^a (33,3%)	0,01*
Pramipeksol	15 ^a (93,75%)	16 ^b (75%)	8 ^b (66,7%)	

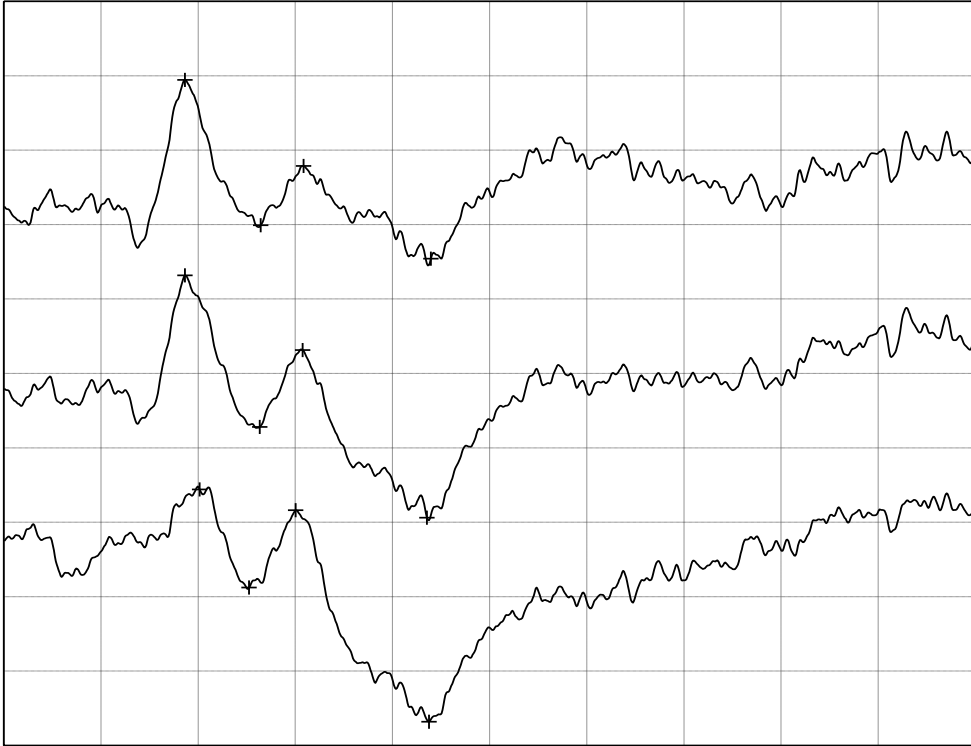
*a ve b farklı grupları göstermekle birlikte a>b'dir

4.2. P300 Sonuçları

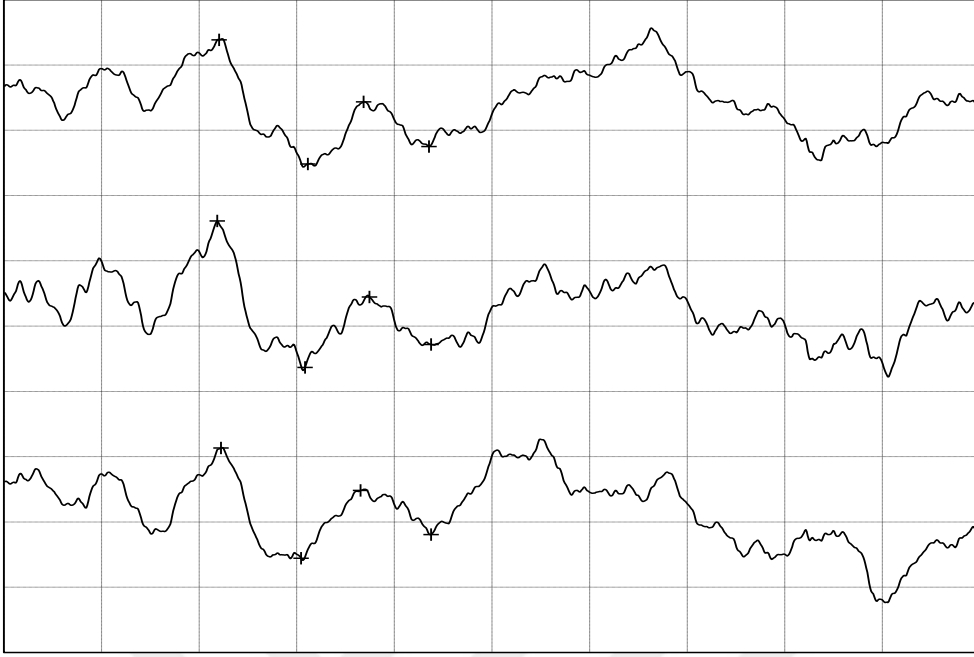
Her üç grubun katılımcılarının Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan N100, P200, N200, P300 latansları ve pikten pike N100-P200, P200-N200, N200-P300 amplitüdlere değerlendirildi. Elde edilen ve edilemeyen potansiyeller değerlendirme latans ve amplitüd ölçümlerinin gruplara göre farklı oranlarda olup olmadığı analiz edilmiştir. Şekil 4.1'de PH-normal grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.2'de PH-HKB grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.3'te PH-demans grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.4'te PH-normal grubunda P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın trasesi, Şekil 4.5'te PH-HKB grubunda olan P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın trasesi ve Şekil 4.6'da PH-demans grubunda olan P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın trasesi görülmektedir.



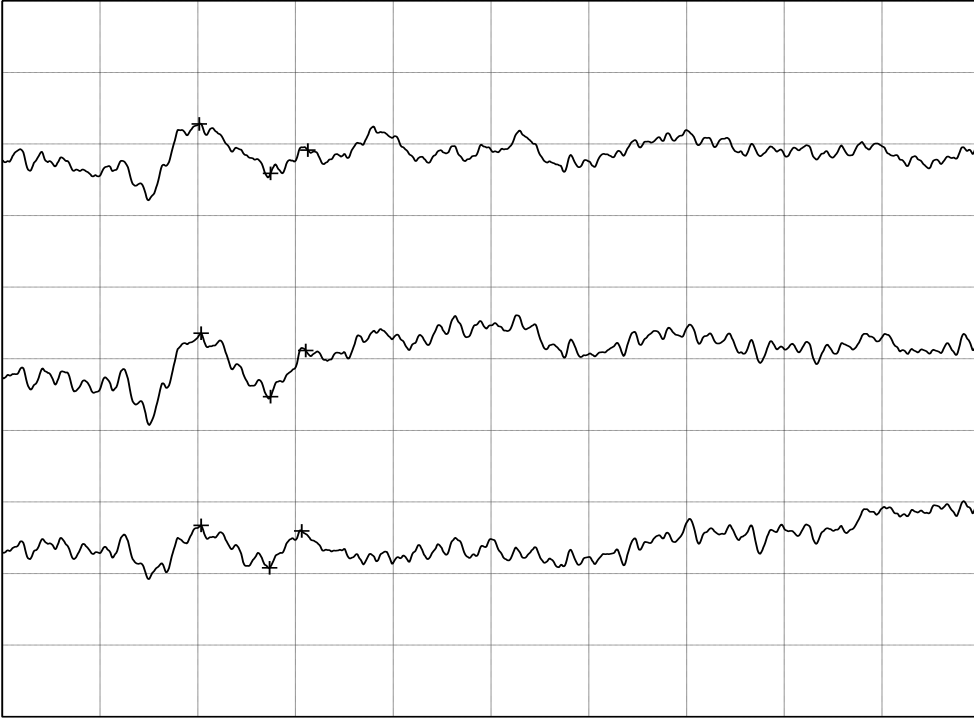
Şekil 4.1. PH- Normal Grubunda Olan Bir Hastanın P300 Trasesi.



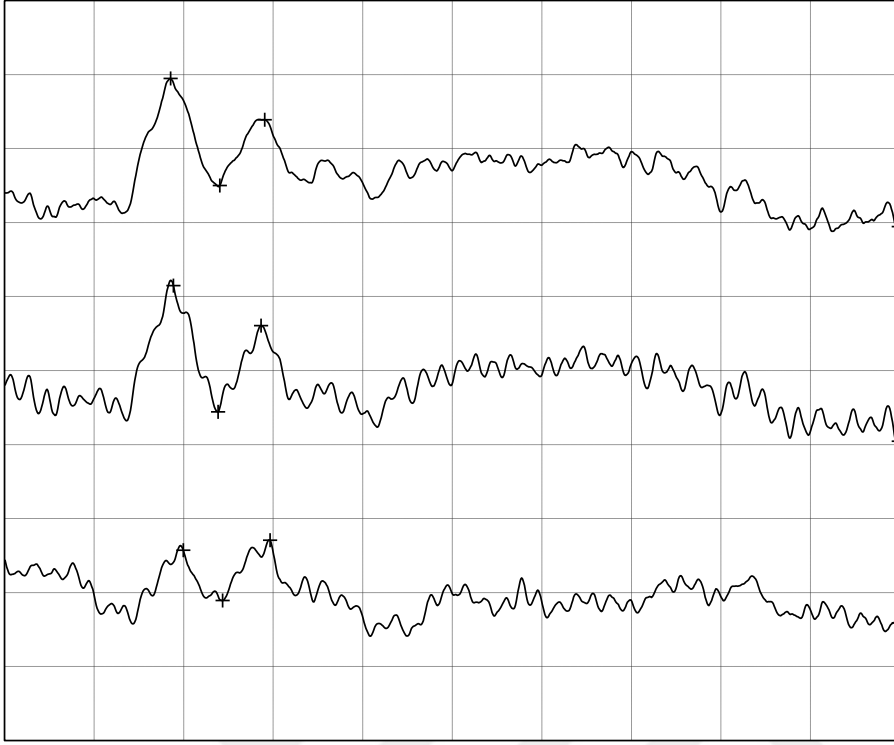
Şekil 4.2. PH-HKB Grubunda Olan Bir Hastanın P300 Trasesi.



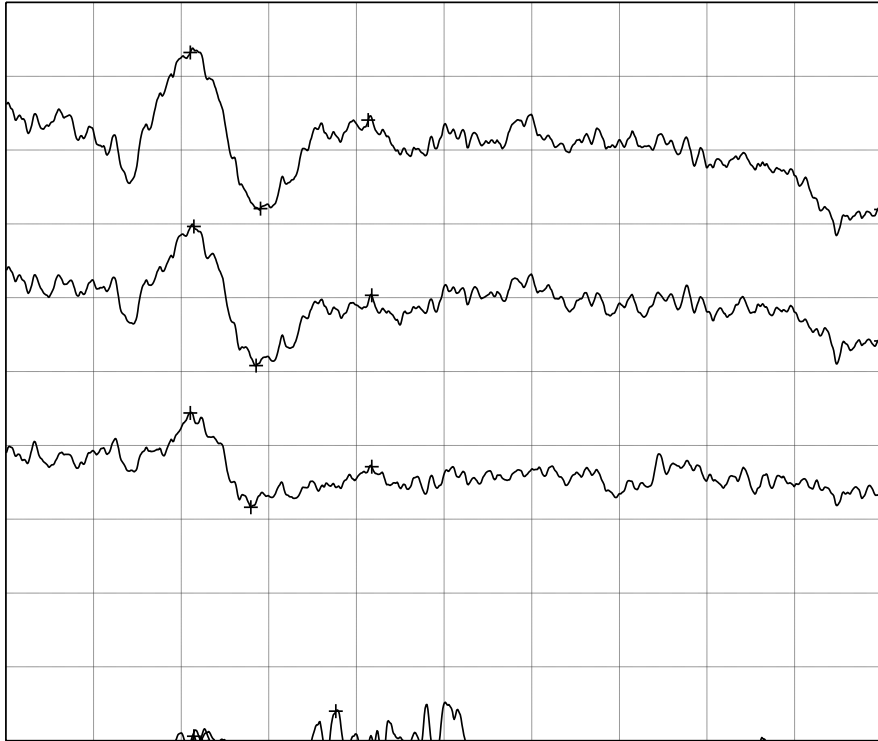
Şekil 4.3. PH-Demens Grubunda Olan Bir Hastanın P300 Trasesi.



Şekil 4.4. PH-Normal Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi.



Şekil 4.5. PH-HKB Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi.



Şekil 4.6. PH-Demans Grubunda P300 Potansiyeli Elde Edilemeyen Bir Hastanın Trasesi.

Çizelge 4.7. Katılımcıların Fz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları.

Fz Potansiyel Düzeyi		Grup			p
		Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	
Fz N100	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,3%)	20 (33,3%)	20 (33,3%)	-
Fz P200	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,22
	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,9%)	20 (33,9%)	19 (32,2%)	
Fz N200	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,22
	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,9%)	20 (33,9%)	19 (32,2%)	
Fz P300	Potansiyel Elde Edilememiştir	3 ^b (18,8%)	1 ^b (6,3%)	12 ^a (75,0%)	0,01*
	Potansiyel Elde Edilmiştir	17 ^a (38,6%)	19 ^a (43,2%)	8 ^b (18,2%)	

*a ve b farklı grupları göstermekle birlikte a>b'dir

Yapılan kayıtlamalarda Fz elektrotundan N100 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarına göre aynı olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan kayıtlamalarda Fz elektrotundan P200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarınsa benzer düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir (p=0.22). Yapılan kayıtlamalarda Fz elektrotundan N200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin istatistiksel olarak Normal, HKB ve Demans gruplarına göre benzer olduğu gözlemlenmiştir (p=0.22).

Yapılan kayıtlamalarda Fz elektrotundan P300 potansiyeli Demans grubunda 12 (%75) hastada elde edilemezken, Normal grupta 3 (%18,8) ve HKB grubunda 1 (%6,3) hastada P300 potansiyeli elde edilememiştir (p=0.01).

Çizelge 4.8. Katılımcıların Cz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları.

Cz Potansiyel Düzeyi		Grup			p
		Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	
Cz N100	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,3%)	20 (33,3%)	20 (33,3%)	0,22
	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Cz P200	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,9%)	20 (33,9%)	19 (32,2%)	
	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Cz N200	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (33,9%)	20 (33,9%)	19 (32,2%)	0,22
	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Cz P300	Potansiyel Elde Edilmiştir	17 ^a (38,6%)	19 ^a (43,2%)	8 ^b (18,2%)	
	Potansiyel Elde Edilememiştir	3 ^b (18,8%)	1 ^b (6,3%)	12 ^a (75,0%)	

*a ve b farklı grupları göstermekle birlikte a>b'dir

Yapılan kayıtlamalarda Cz elektrotundan N100 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarına göre aynı olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan kayıtlamalarda Cz elektrotundan P200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarınsa benzer düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.22$). Yapılan kayıtlamalarda Cz elektrotundan N200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin istatistiksel olarak Normal, HKB ve Demans gruplarına göre benzer olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.22$).

Yapılan kayıtlamalarda Cz elektrotundan P300 potansiyeli Demans grubunda 12 (%75) hastada elde edilemezken, Normal grupta 3 (%18,8) ve HKB grubunda 1 (%6,3) hastada elde P300 potansiyeli elde edilememiştir ($p=0.01$).

Çizelge 4.9. Katılımcıların Pz Elektrot-N100, P200, N200, P300 Potansiyelleri Elde Edilme Oranları.

Pz Potansiyel Düzeyi		Grup			p
		Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	
Pz N100	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,15
	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (35,1%)	19 (33,3%)	18 (31,6%)	
Pz P200	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,15
	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (35,1%)	19 (33,3%)	18 (31,6%)	
PzN200	Potansiyel Elde Edilememiştir	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,15
	Potansiyel Elde Edilmiştir	20 (35,1%)	19 (33,3%)	18 (31,6%)	
PzN300	Potansiyel Elde Edilememiştir	3 ^b (18,8%)	1 ^b (6,3%)	12 ^a (75,0%)	0,01
	Potansiyel Elde Edilmiştir	17 ^a (38,6%)	19 ^a (43,2%)	8 ^b (18,2%)	

Yapılan kayıtlamalarda Pz elektrotundan P300 potansiyeli Demans grubunda 12 (%75) hastada elde edilemezken, Normal grupta 3 (%18,8) ve HKB grubunda 1 (%6,3) hastada P300 potansiyeli elde edilememiştir ($p=0.01$).

Yapılan kayıtlamalarda Pz elektrotundan N100 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarına göre benzer oranlarda olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.15$). Yapılan kayıtlamalarda Pz elektrotundan P200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin Normal, HKB ve Demans gruplarınsa benzer düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.15$). Yapılan kayıtlamalarda Cz elektrotundan N200 potansiyeli elde edilme düzeylerinin istatistiksel olarak Normal, HKB ve Demans gruplarına göre benzer olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.15$).

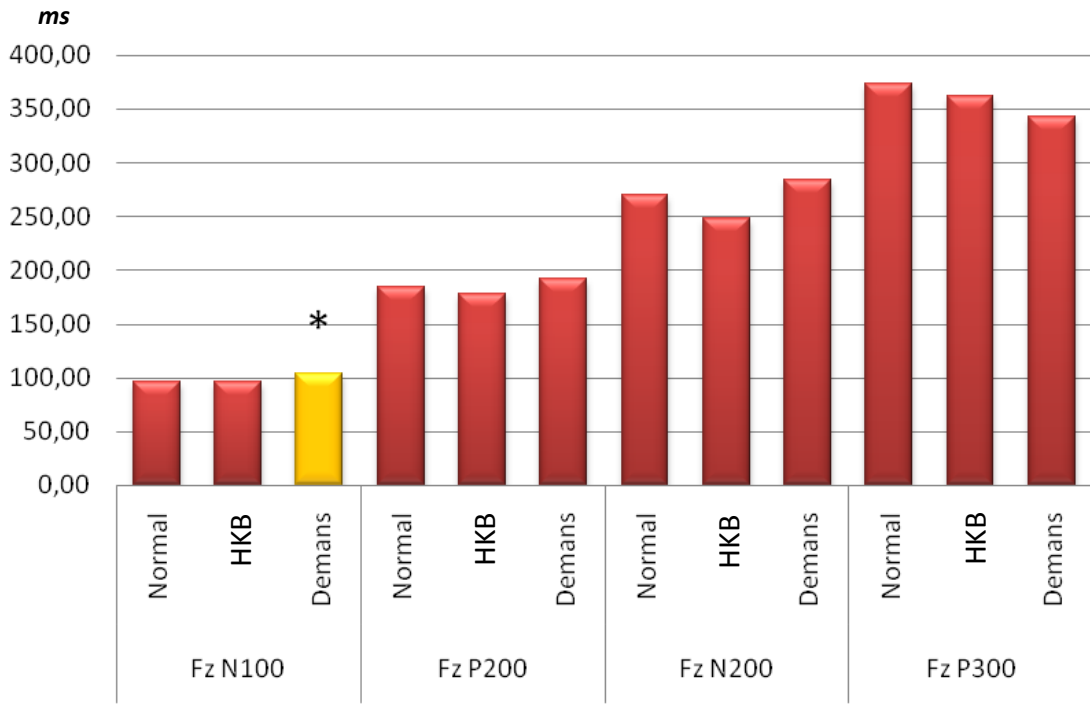
P300 sonuçları

Her üç grubun (Normal, HKB ve Demans) katılımcılarının Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan N100, P200, N200, P300 latansları ve pikten pike N100-P200, P200-N200, N200-P300 amplitüdleri değerlendirildi. Elde edilemeyen potansiyeller değerlendirme dışı bırakılarak gruplar arasında latans ve amplitüd ölçümleri arasında fark olup olmadığı analiz edildi.

Çizelge 4.10. Katılımcıların P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	p
Fz N100	95,75 ms±9,95	96,00 ms±11,30	*104,35 ms±11,40	0,02*
	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Fz P200	184,65 ms±29,01	178,45 ms±24,61	192,26 ms±31,90	0,33
	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Fz N200	269,30 ms±39,88	248,45 ms±33,68	284,16 ms±58,29	0,05
	Normal (n=17)	HKB (n=19)	Demans (n=8)	p
Fz P300	372,94 ms±34,62	362,42 ms±51,32	342,88 ms±49,90	0,31

Fz N100 latans ölçümünün gruplara göre farklı olduğu ve Fz N100 latansında demans grubunun Fz N100 latans ölçümünün HKB ve Normal gruba göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (p=0,01). Fz P200, Fz N200 ve Fz P300 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir.

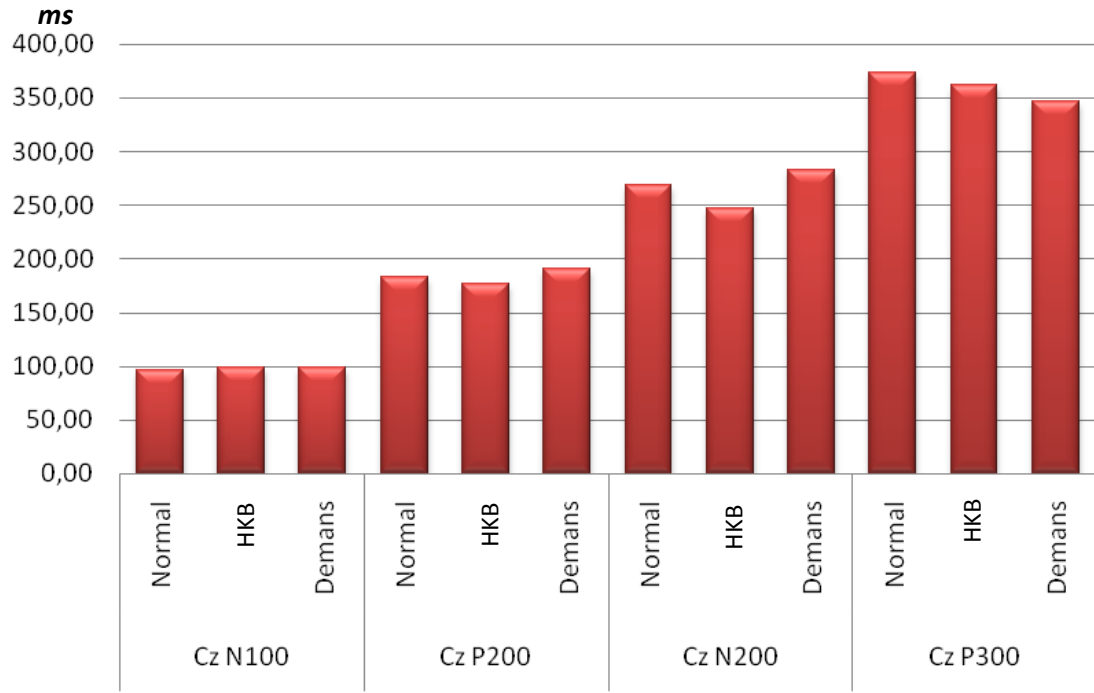


Şekil 4.7. Katılımcıların Fz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.11. Katılımcıların Cz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=20)	p
Cz N100	96,40 ms± 10,74	99,00 ms± 11,66	99,15 ms± 23,26	0,83
	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Cz P200	182,70 ms±28,89	177,20 ms±22,09	190,47 ms±30,18	0,32
	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Cz N200	268,15 ms±38,87	246,90 ms±34,60	282,11 ms±59,23	0,06
	Normal (n=17)	HKB (n=19)	Demans (n=8)	p
Cz P300	373,82 ms±36,54	361,84 ms±52,20	346,25 ms±48,30	0,38

Cz N100, Cz P200, Cz N200 ve Cz P300 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Demans, HKB ve Normal grupların ortalama Cz N100, Cz P200, Cz N200 ve Cz P300 ölçümlerinin benzer olduğu görülmektedir.



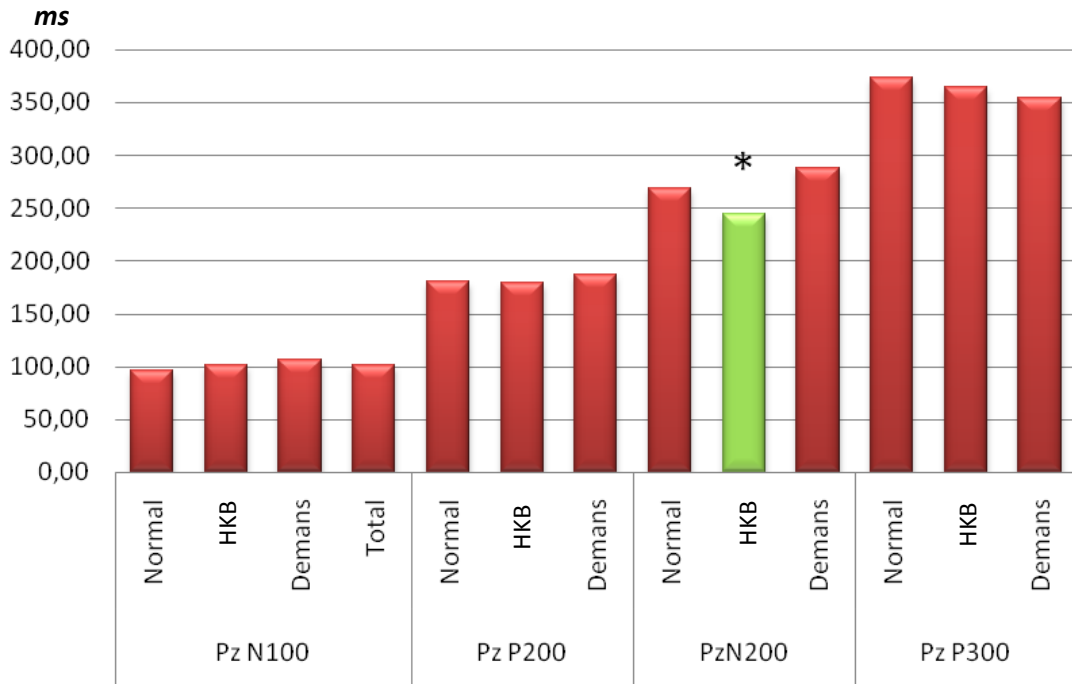
Şekil 4.8. Katılımcıların Cz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.12. Katılımcıların Pz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

	Normal (n=20)	HKB (n=19)	Demans (n=18)	p
Pz N100	96,30 ms±12,80	101,68 ms±12,10	106,22 ms±12,89	0,06
	Normal (n=20)	HKB (n=19)	Demans (n=18)	p
Pz P200	179,9 ms 5±24,96	179,21 ms±27,50	187,22 ms±30,25	0,62
	Normal (n=20)	HKB (n=19)	Demans (n=18)	p
PzN200	269,00 ms±47,29	*244,95 ms±34,88	287,44 ms±63,33	0,04*
	Normal (n=17)	HKB (n=19)	Demans (n=8)	p
Pz P300	373,59 ms±35,22	364,74 ms±56,45	354,00 ms±44,73	0,62

Pz N100, Pz P200 ve Pz P300 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Demans, HKB ve Normal grupların ortalama Cz N100, Cz P200 ve Cz P300 ölçümlerinin benzer olduğu görülmektedir.

Pz N200 ölçümünde ise HKB grubunun ölçümlerinin normal ve demans grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,04$).

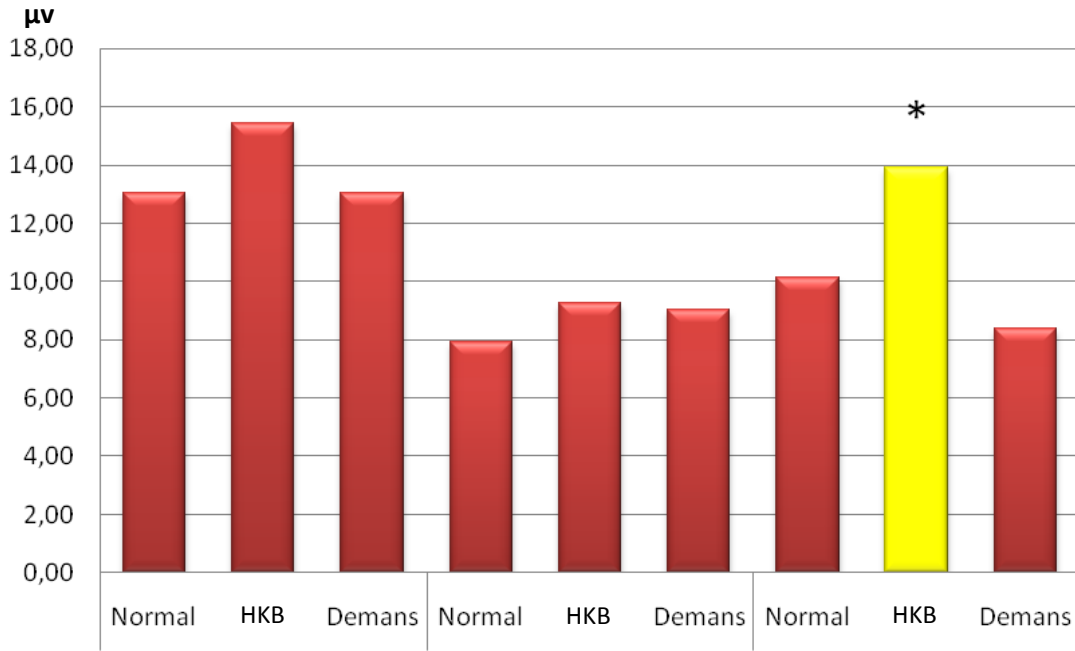


Şekil 4.9. Katılımcıların Pz P300 Latans Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.13. Katılımcıların Fz Amplitüdleri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Fz N100 P200	13,05 $\mu\text{v}\pm 4,74$	15,41 $\mu\text{v}\pm 4,56$	13,05 $\mu\text{v}\pm 5,12$	0,21
	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
Fz P200 N200	7,94 $\mu\text{v}\pm 3,60$	9,25 $\mu\text{v}\pm 4,34$	9,03 $\mu\text{v}\pm 4,81$	0,59
	Normal (n=17)	HKB (n=19)	Demans (n=8)	p
Fz N200 P300	10,11 $\mu\text{v}\pm 3,44$	*13,88 $\mu\text{v}\pm 6,13$	8,39 $\mu\text{v}\pm 2,52$	0,01*

Fz N100 P200, Fz P200 N200 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Demans, HKB ve Normal grupların ortalama Fz N100 P200, Fz P200 N200 ölçümlerinin benzer düzeylerde olduğu görülmektedir. HKB grubu Fz N200 P300 ölçümlerinin Normal grup ve Demans grubu hastalarına göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).



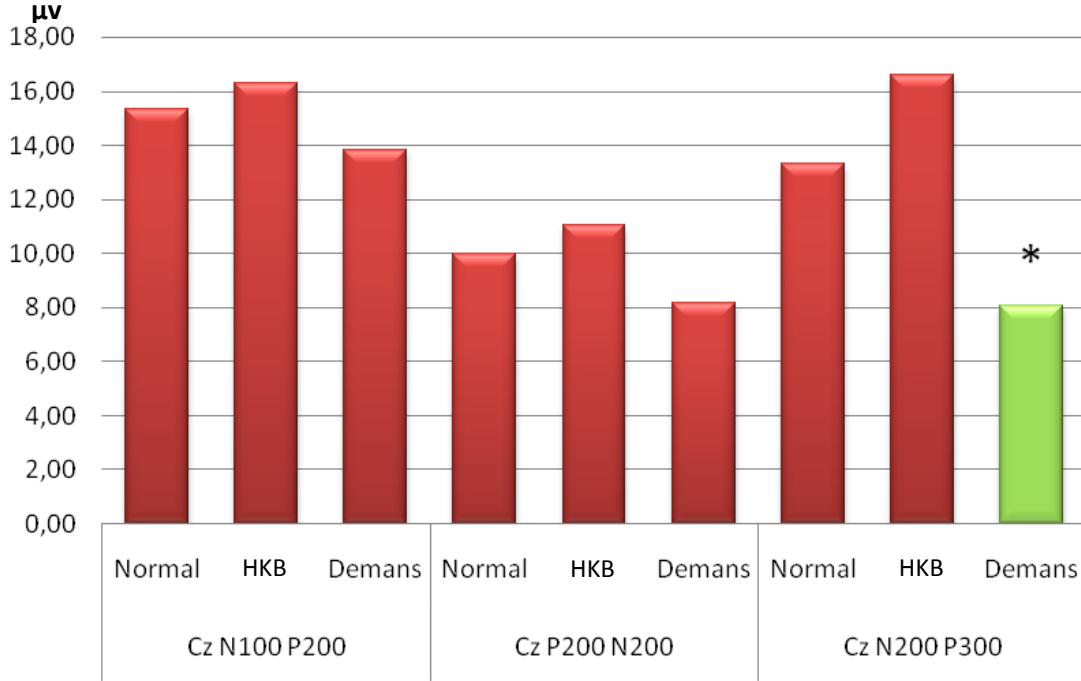
Şekil 4.10. Katılımcıların Fz Amplitüdü Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.14. Katılımcıların Cz Amplitüdü Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Cz N100 P200	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
	15,35 $\mu v \pm 6,03$	16,29 $\mu v \pm 4,57$	13,84 $\mu v \pm 5,63$	0,37
Cz P200 N200	Normal (n=20)	HKB (n=20)	Demans (n=19)	p
	9,96 $\mu v \pm 5,16$	11,05 $\mu v \pm 4,93$	8,18 $\mu v \pm 4,60$	0,20
Cz N200 P300	Normal (n=17)	HKB (n=19)	Demans (n=8)	p
	13,32 $\mu v \pm 4,32$	16,61 $\mu v \pm 6,28$	*8,05 $\mu v \pm 2,58$	0,01*

Cz N100 P200, Cz P200 N200 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Demans, HKB ve Normal grupların ortalama Cz N100 P200, Cz P200

N200 ölçümlerinin benzer düzeylerde olduğu görülmektedir. Demans grubu Cz N200 P300 ölçümlerinin Normal grup ve HKB grubu hastalarına göre daha düşük düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (p=0.01).



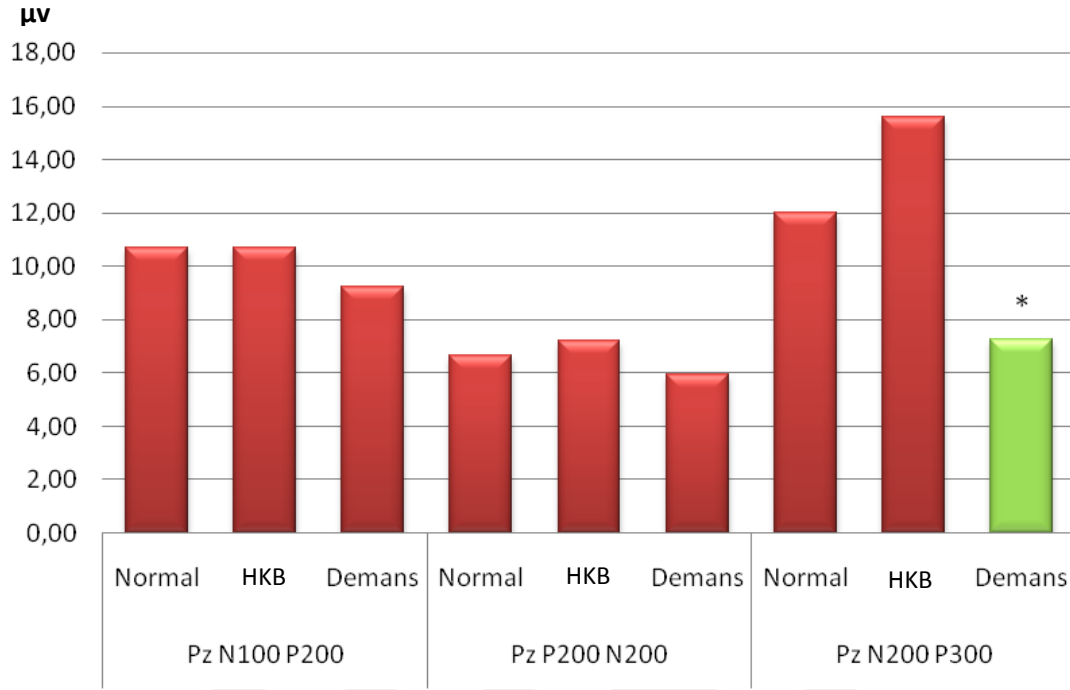
Şekil 4.11. Katılımcıların Cz Amplitüdüleri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.15. Katılımcıların Pz Amplitüdüleri Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

	Normal (n=20)	HKB (n=19)	Demans (n=18)	p
Pz N100 P200	10,67 $\mu v \pm 5,11$	10,71 $\mu v \pm 4,47$	9,22 $\mu v \pm 4,10$	0,53
	Normal (n=20)	HKB (n=19)	Demans (n=18)	p
Pz P200 N200	6,64 $\mu v \pm 3,87$	7,20 $\mu v \pm 4,70$	5,97 $\mu v \pm 2,71$	0,63
	Normal (n=17)	HKB (n=18)	Demans (n=8)	p
Pz N200 P300	12,01 $\mu v \pm 3,13$	15,60 $\mu v \pm 7,62$	*7,26 $\mu v \pm 3,33$	0,01*

Pz N100 P200, Pz P200 N200 ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Demans, HKB ve Normal grupların ortalama Pz N100 P200, Pz P200 N200 ölçümlerinin benzer düzeylerde olduğu görülmektedir. Demans grubu Pz N200

P300 ölçümlerinin Normal grup ve HKB grubu hastalarına göre daha düşük düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0.01$).



Şekil 4.12. Katılımcıların Pz Amplitüdü Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

4.3. Fog-Q Testi ve 6 Dakika Yürüme Testi Arasındaki İlişkilerin Tespit Edilmesi

Korelasyon analizi sonucunda normal grupta 6 dakika testi ile Fog-Q testi arasında ters orantılı, anlamlı ve orta düzeyde güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,495$, $p=0,03$).

HKB grubunda 6 dakika testi ile Fog-Q testi arasında ters orantılı, anlamlı ve çok yüksek düzeyde güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,861$, $p=0,01$).

Demans grubunda 6 dakika testi ile Fog-Q testi arasında ters orantılı, anlamlı ve yüksek düzeyde ve güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,574$, $p=0,01$).

Tüm gruplar aynı anda incelendiği zaman 6 dakika testi ile Fog-Q testi arasında ters orantılı, anlamlı ve çok yüksek düzeyde güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,869$, $p=0,01$).

6 dakika testi skorları yüksek olan hastaların Fog-Q testi skorlarının düşük olduğu görülmektedir. Bu ilişkilerin gücünün sırası ile HKB grubu hastalarda

($r=-0,861$, $p=0,01$) sonra sırası ile demans grubu hastalarda ($r=-0,574$, $p=0,01$) ve normal grup hastalarda ($r=-0,495$, $p=0,03$) olduğu görülmektedir.

Çizelge: 4.16. 6 Dakika Testi - Fog-Q Testi Arasındaki İlişkilerin Tespit Edilmesi.

Normal (n=20)	6 dakika testi - Fog-Q testi	r	-,495*
		p	0,03
HKB (n=20)	6 dakika testi - Fog-Q testi	r	-,861**
		p	0,01
Demans (n=20)	6 dakika testi - Fog-Q testi	r	-,574**
		p	0,01
Tüm Gruplar (n=60)	6 dakika testi - Fog-Q testi	r	-,869**
		p	0,01

** 0,01 düzeyinde oldukça anlamlı ilişki düzeyi

* 0,05 düzeyinde anlamlı ilişki düzeyi

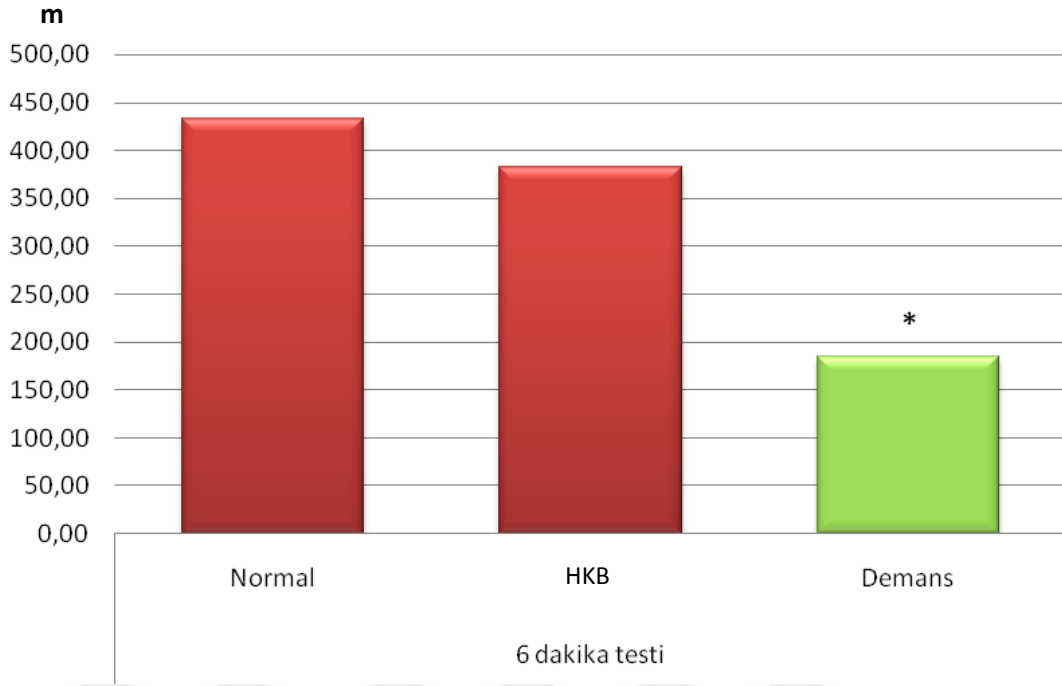
4.3.1. Fog-Q testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarının gruplara göre incelenmesi

Hastaların 6 dakika testi skorlarının hasta gruplarına göre farklı olduğu ve demans grubu hastaların ($184,75 \pm 70,12$) 6 dakika testi skorlarının normal ($432,25 \pm 63,15$) ve HKB grubu ($382,90 \pm 106,36$) hastalara göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).

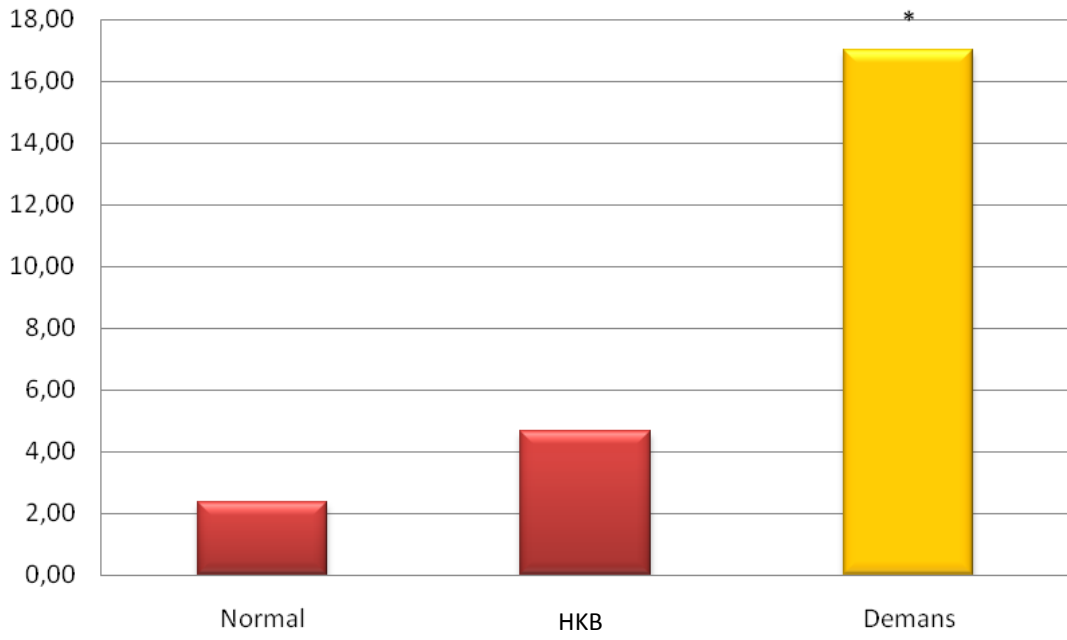
Hastaların Fog-Q testi skorlarının hasta gruplarına göre farklı olduğu ve demans grubu hastaların ($17 \pm 7,11$) Fog-Q testi skorlarının normal ($2,35 \pm 1,84$) ve HKB grubu ($4,64 \pm 6,11$) hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).

Çizelge 4.17. 6 Dakika Testi - Fog-Q Testi Sonuçlarının Gruplara Göre İncelenmesi.

	Normal	HKB	Demans	p
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
6 dakika testi	$432,25 \pm 63,15$	$382,90 \pm 106,36$	$*184,75 \pm 70,12$	0,01*
	Normal	HKB	Demans	p
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	
Fog-Q testi	$2,35 \pm 1,84$	$4,64 \pm 6,11$	$*17 \pm 7,11$	0,01*



Şekil 4.13. 6 Dakika Test Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması.



Şekil 4.14. FOG-Q Test Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Çizelge 4.18. Normal ve Demans Grubu P300 Potansiyeli Alınma Durumuna Göre 6 Dakika Testi, FOG-Q Testi ve H and Y Testi Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Normal		p	Demans		p
	P 300 Potansiyeli var (n=17)	P 300 Potansiyeli yok (n=3)		P 300 Potansiyeli var (n=8)	P 300 Potansiyeli yok (n=12)	
6 dakika testi	431,18 m± 63,06	438 m,33 ± 77,51	0,86	134,38 m± 41,18	218,33 m ± 65,86	0,01*
FOG-Q testi	2,41±1,97	2,10±1,00	0,65	21,25±2,60	14,17±7,81	0,02*
H and Y evresi	2,24 ± 0,44	2,33 ± 0,58	0,73	4,20 ± 0,25	3,08 ± 0,67	0,01*

Normal grupta P300 potansiyeli elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında 6 dakika testi, Fog-Q testi ve H -Y testi parametreleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p_{6\text{ dak}}=0,86$, $p_{\text{FogQ}}=0,65$, $p_{\text{H-Y}}=0,73$).

Demans grubunda ise P300 potansiyeli elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında 6 dakika testi, Fog-Q testi ve H-Y testi parametreleri arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. P300 potansiyeli elde edilen grubun 6 dakika testi ortalama skorlarının P300 potansiyeli edilemeyen gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). P300 potansiyeli elde edilen grubun FOG-Q testi skorlarının P300 potansiyeli edilemeyen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,02$). P300 potansiyeli elde edilen grubun H-Y testi skorlarının P300 potansiyeli edilemeyen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).

Çizelge 4.19. Normal ve Demans Grubu P300 Potansiyeli Alınma Durumuna Göre MMT Karşılaştırılması.

Değişkenler	Normal		p	Demans		p
	P 300 Potansiyeli var (n=17)	P 300 Potansiyeli yok (n=3)		P 300 Potansiyeli var (n=12)	P 300 Potansiyeli yok (n=9)	
MMT	28,90 ± 4,55	27,33 ± 1,00	0,40	17,75 ± 5,20	15,80 ± 6,65	0,35

Normal grupta P300 potansiyeli elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında MMT skorları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,40$). Demans grupta P300 potansiyeli elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında MMT skorları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,35$).



5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığında non-motor bulgulardan olan kognitif bozukluklar oldukça sık görülmektedir. Kognitif bozukluğun derecesi hafif düzeyden demansa kadar değişik derecelerde olabilmektedir. Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler. Aynı zamanda PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, bu hastalar uzun dönem izlendiklerinde %80'e yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (4,239).

PH'da demans prevelans çalışmaları incelendiğinde %30 oranında demans görüldüğü, 8-15 yıllık takipler yapıldığında bu oranın kümülatif olarak %48-78 arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PH'de demans görülme insidansının 4-6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (3).

Yürüme temel olarak otomatik bir motor fonksiyon olarak bilinse de yüksek mental fonksiyonlara gereksinim duyar. Son zamanlardaki çalışmalar yürümede kognisyonun önemini vurgulayıcı sonuçlar vermektedir Kognitif etkilenim ve yürüme bozuklukları arasında ilişki bilinmektedir, ancak fiziksel performansta azalma dolayısıyla gelişen yürüme bozuklukları ile kognitif bozukluk gelişme sıklığı henüz netlik kazanmamıştır Kognitif görevin yürümeyi motor görevlerden daha çok etkilediği bildirilmiştir. Kognisyonun bileşenlerinden biri olan dikkatin PH hastalarının yürüme özelliklerinde önemli bir faktör olduğu düşünülmüş ve normal yürüme ile ikili görevlendirme (dual tasking) sonrası yürüme özellikleri karşılaştırılmıştır. Normal yürümede yürüme uzunluğu daha fazla saptanmış ve bu değişken hastalık süresi, hastalık şiddeti, düşme riski ve motor fonksiyon ile ilişkili bulunurken, kognitif zorlayıcı bir durum olan ikili görevlendirmede yürüme uzunluğunun azalmış olduğu ve bu değişkenin sadece hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (284,285).

Biz bu çalışmamızda Parkinson hastalığında yürüme bozukluğu ve donmanın bilişsel fonksiyon ile ilişkisinin ortaya konmasını araştırmayı hedefledik. Aynı zamanda kognitif fonksiyonlar için elektrofizyolojik bir belirteç olarak kullanılan olaya ilişkin endojen potansiyellerden işitsel P300 testinin kognitif bozukluk klinik tanısına katkısını ve yürüme bozukluğu ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirtici olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur (254). Literatürü gözden geçirdiğimizde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, hastaların “on” ve “off” dönemlerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğunu ve bu çalışmalarda Parkinson hastalığında kognitif durum ile P300 değişiklikleri arasındaki ilişkinin ortaya konduğunu gördük. Literatürde yürüme fonksiyonları ile P300 değişikliklerinin ilişkisini araştıran bir çalışmaya ise rastlamadık (9-23).

Çalışmamızda, UK Parkinson Disease Society Brain Bank kriterlerine göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, kognitif bozukluğu olmayan 20 hasta (PH-normal), MDS ve DSM IV tanı kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu (PH-HKB) olan 20 hasta ve Parkinson hastalığı demansı olan (PH-demans) 20 hastayı işitsel P300 testi, ayrıca yürüme bozukluğu donma açısından FOG-Q testi ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirdik. Yapılan analizlerde p300 potansiyeli elde edilmeme oranının ve FOG-Q testi skorlarının demans grubunda en yüksek, 6 dakika yürüme skorlarının ise en düşük değerde olduğunu gördük. Ayrıca P300 potansiyelinin elde edilemeyişi, 6 dakika yürüme testi düşüklüğü ve FOG-Q test skorlarının yüksekliğinin PH-demans hastaları için anlamlı bir bulgu olduğunu saptadık.

MDS'nin 2011 yılında yayınladığı, Parkinson hastalığında HKB konusunda literatürün gözden geçirildiği yayında HKB'nin hastalığın süresi, hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (4). 2-10 yıl gibi uzun süreli bir izlemde hastalık süresi arttıkça kognitif bozukluğun da arttığı gözlenmiştir (286,287). Hastalık süresi uzun olanlarda, hastalığı ileri yaşta başlayanlarda, Levodopaya erken dönemde yanıt kaybı ve ilaca bağlı psişik yan etkilerin fazla olduğu hastalarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, akinetik-rijid formda ve erken dönemde depresyon gelişmiş olanlarda demansif belirtilerin ortaya çıkmasının daha kolay olduğundan söz edilir (288-291).

Bizim çalışmamızda üç grubunun katılımcıları yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından incelendi. Üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların yaş ve eğitim sürelerinin ise gruplara göre farklı

olduğu görülmüştür. Demans grubunun yaş ortalamasının Normal ve HKB grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Eğitim sürelerinde ise Normal grubun eğitim sürenin HKB ve Demans grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir.

İlişkili faktörlerden bir diğeri olan hastalık süresi üç hasta grubunda benzerdi. Hoehn and Yahr evrelemesine göre yapılan incelemede evre 4 hastalık grubunun demans grubunda en yüksek oranda olduğu saptandı.

UPDRS toplam skorlarının gruplara göre incelendiği zaman, Demans grubu hastaların UPDRS toplam ve motor skorlarının normal ve HKB gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.

Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde gruplar arasında dopamin agonisti kullanımı açısından fark gözlenmezken normal grupta levodopa kullanımının daha düşük olduğu tespit edildi ve bu sonucun da PH-normal grubunda hastalık şiddetinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. MAO-B inhibitörü kullanımının demans grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bunun MAO-B inhibitörünün dürtüsel bozukluk ile ilgili yakınmaları arttırabileceğinde tedavide geri planda tutulmasından kaynaklandığı düşünüldü. PH-HKB ve PH-demans gruplarının benzer levodopa ve dopamin agonisti kullanımı göstermesi kognitif özelliğin ilaçlarla ilişkilendirilemeyeceğini düşündürdü.

Çalışmamızın hedeflerinden biri Parkinson hastalarında kognitif bozukluğun derecesi ile işitsel p300 testi arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır. Yapılan analizler sonucunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada p300 potansiyeli elde edilme oranının demans grubunda HKB ve normal gruba göre anlamlı oranda düşük olduğu saptandı. P300 potansiyeli elde edilen olgularda 3 grup arasında p300 latansları arasında anlamlı fark saptanmadı. P300 amplitüdlere ise PH-demans grubunda diğer iki gruptan daha ufak bulundu, bu fark Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlıydı.

Diğer bir geç endojen komponent olan N200 potansiyeli elde etme oranı açısından yapılan karşılaştırmada PH-normal, PH-HKB ve PH-demans grupları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Gruplar arasında Fz ve Cz elektrotlarından yapılan kayıtlamada N200 latanslarında istatistiksel anlamlı fark

gözlenmedi. Sadece Pz elektrotundan yapılan kayıtlamada PH-HKB grubunda latans süresi en kısa izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ağırlıklı olarak uyarının fiziksel özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan erken eksojen komponentler N100 ile P200 latans ve amplitüdlerinde ise gruplar arasında karşılaştırıldığında FZ elektrotundan yapılan N100 latansının demans grubunda uzun saptanması dışında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Daha önce yapılmış çalışmalarda Parkinson hastalığında P300 değişiklikleri gösterilmiştir. Parkinson hastalığında olaya ilişkin potansiyeller konusunda yapılmış 54 çalışmanın sonuçlarının bir arada değerlendirildiği bir derlemede, Parkinson hastalığında N200 ve P300 bileşenleri ile yansıtılan bilişsel işlemede yavaşlamanın demansı olan Parkinson hastalarında demansı olmayanlara göre daha belirgin olduğu, N100 bileşeninin subkortikal kökenli olduğu düşünülen diğer demanslar gibi Parkinson demansında da geciktiği, PH'de gözlenen çeşitli nöropsikolojik bozuklukların serebral kortikal-subkortikal mekanizmaları gösteren OİEP latans gecikmeleri ile korelasyon gösterdiği, dopaminerjik tedavi ile ortaya çıkan OİEP değişikliklerindeki farklılıkların levodopa tedavisinin kognisyon üzerindeki tartışmalı etkisi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu derlemede incelenen çalışmaların neredeyse tümünde P300 latans uzaması en önemli bulgu olarak saptanmış, bu uzamanın demansı ya da kognitif bozukluğu olan olgularda daha belirgin olduğu, demansı olmayan Parkinson hastaları ile normal kontroller arasında ise P300 latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (292). Levodopa ve dopaminerjik tedaviler overstimülasyon yapması nedeniyle kognisyon üzerinde olumsuz etki yaparak P300 latans uzamasına yol açabilirler. Bizim çalışmamızda normal kognitif grup, hafif kognitif bozukluk ve demans grupları arasında p300 latansları arasında anlamlı fark izlenmedi. Olgularımızın hepsinin dopaminerjik tedavi alıyor olması P300 latans benzerliğine yol açmış olabilir.

PH-demansı olan 30 hastanın, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrolle P300 testi yapılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların %16.6'sında P300 potansiyelinin elde edilemediği görülmüştür (21). Bizim çalışmamızda da PH-demans grubunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada p300 potansiyeli elde edilme oranının HKB ve normal gruba göre

anlamalı düşük olduğu saptandı. Böylece bu potansiyelin elde edilemeyeşinin de tek başına kognitif bozukluğun ağırlığının bir göstergesi olabileceğini düşündük.

Parkinson hastalığında dopaminerjik tedavinin kognisyon üzerine etkisi tartışmalıdır. P300 testinin kognisyonun bir göstergesi olması nedeniyle dopaminerjik tedavinin kognisyon üzerine olası olumlu ya da olumsuz etkisinin P300 değışiklikleri ile gösterilebileceğı düşünölmüştür. Bu konuda yapılmış bir çalışmada yeni tanı konulmuş demansı olmayan Parkinson hastaları L-Dopa tedavisi öncesinde, L-Dopa tedavisinin 15. günü, 3. ayı ve 6. ayında P300 ile değeriendirilmişlerdir. Tedavi öncesi erken evre Parkinson hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P300 latansında anlamalı bir değışiklik olmadığı görölmüştür. Dopaminerjik tedavi sonrasında ise 15. günde P300 latansı kısalırken, 3. ay ve 6. ay ölçümlerinde P300 latansının uzadığı saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların almakta oldukları dopaminerjik tedaviler karşılaştırıldığında hafif kognitif bozukluğu ve demansı olan grupta daha fazla hastanın L-dopa tedavisi almakta olduğı görölmüştür. Ancak katılımcılar tedavi değışikliğı yapılmadan ve bir kez P300 testi ile değeriendirildikleri için dopaminerjik tedavinin P300 üzerindeki etkileri açısından bir yorum yapılamamıştır.

Kognitif değeriendirme için yapılan nöropsikolojik testler genellikle uzun süre ve bazen de Parkinson hastalığında bozulmuş olan motor fonksiyonların kullanımını gerektirmektedir. İşitsel P300 testinde ise motor fonksiyon kullanımına gerek duyulmamaktadır. Ayrıca P300 testi uygun laboratuvar ortamında hekim ya da eğitimli bir teknisyen tarafından hazırlık, montaj ve kayıtlama işlemi de dahil toplam 30 dakika gibi kısa bir sürede yapılabilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür bilgileri bir arada değeriendirildiğinde P300 testinin Parkinson hastalığında kognitif durum ile ilgili objektif bir değeriendirme imkanı sağladığı ve mini mental test puanları ile P300 elde edilmemesi arasında korelasyon olduğı görölmüştür. Bu çalışmada P300 potansiyelinin elde edilemeyeşinin Parkinson hastalarının kognitif bozukluğunun derecesini ayırd etmekte duyarlı bir parametre olduğunu saptadık. Çalışmamızda mevcut literatür bilgilerine (293) benzer şekilde MMT skorunun p300 potansiyeli elde edilmeyen hasta grubunda, p300 potansiyeli elde edilen gruba göre daha düşük olduğunu gösterdik.

Çalışmamızın diğer hedefi yürüme bozukluğu ve donma ile bilişsel fonksiyon arasındaki korelasyonun gösterilmesi idi. Yapılan analizler sonucunda 6 dakika testi skorlarının hasta gruplarına göre farklı olduğu ve demans grubu hastalarında, HKB ve normal gruplara göre anlamlı derecede kısa olduğu tespit edildi. Hastaların FOG-Q testi skorlarının hasta gruplarına göre farklı olduğu ve demans grubu hastaların FOG-Q testi skorlarının normal ve HKB grubu hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Korelasyon analizi sonucunda 6 dakika testi ile FOG-Q testi arasında normal grupta ters orantılı, anlamlı ve orta düzeyde güçlü, HKB ve demans grubunda çok yüksek düzeyde güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ortaya koymuştur ki, donma idiyopatik PH'nın çok erken aşamalarında bile ortaya çıkabilmektedir. DATATOP çalışması göstermiştir ki, uzun hastalık süresi ve uzun süre dopa kullanımı olan hastalarda %20-60 oranında donma görülebilirken, dopa kullanımı olmayan %26 oranında hastada donma görülmüştür. Bu nedenle erken dönemde görülen donmanın atipik PH için kırmızı bayrak olarak kabul edilmemesi gerektiği düşünülmektedir (143, 294-297).

Bizim çalışmamızda da donma sıklığı ve şiddetini değerlendiren FOG-Q testinde hastalık süresi ve dopa kullanım oranı en yüksek olan demans grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde DATATOP çalışmasında da ileri hastalık evresi ve kognitif bozukluk FOG gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (295).

Başka benzer bir çalışmada FOG gelişiminde mental afekt ve kognisyon bozukluğunun önemli derecede etkili olduğu, FOG'un tek başına motor bir bozukluk olmadığı, anksiyete, depresyon vb. gibi mental fonksiyon bozukluklarının uygun tedavisi ile FOG şiddet ve sıklığının azalabileceği gösterilmiştir (298).

Donma dışında postüral dengesizlik ve düşmeler, Parkinson hastalığındaki yürüme bozukluğunun en ağır komplikasyonlarıdır ve hastalık progresyonunu yansıtır (120-123).

Yapılan bir çalışmada H and Y evresindeki artış ile yürüyüş mesafelerinin azaldığı ve sabit mesafenin katedilme süresinin arttığı görülmüş aynı zamanda UPDRS skorları yüksek olan hastalarda ambulasyon skorları düşük bulunmuştur (299).

Bizim çalışmamızda da H and Y evresi en yüksek olan demans grubunda 6 dakika yürüme testi skorlarının en düşük olduğu gözlemlendi.

Benzer şekilde UPDRS total ve motor skoru en düşük olan demans grubunda en düşük 6 dakika test skoru elde edildi. Böylece kolay uygulanabilir olan bu yürüme testinin progresyon takibi açısından günlük pratikte kullanılabilir bir test olduğunu düşündük.

FOG-Q testi ve yürüme hipokinezi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada yürüme hipokinezi 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildiğinde yürüme testinde kısa mesafe yürüyen hastaların FOG-Q test skorlarının da anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş (300).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde FOG-Q skorları yüksek saptanan demans grubunda anlamlı olarak 6 dakika yürüme test skorları düşük bulundu.

Çalışmamızda P300 potansiyeli elde edilmemesi ile yürüme bozukluğu ve donmalar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. P300 potansiyel elde edilmeme oranı en yüksek grup olan demans grubunda P300 potansiyeli elde edilen hastalar ile elde edilmeyen hastaların karşılaştırmasında FOG-Q ve 6 dakika yürüme testi açısından anlamlı fark izlenmedi. Bu bulgu grubun kognitif özellikleri dışındaki demografik ve hastalık klinik özellikleri açısından heterojenite göstermesi nedeniyle olabilir.

HKB ve normal kognisyon grubunda yürüme ve donma fonksiyonları açısından yapılan testlerde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu iki grup yaş, hastalık evresi, hastalık süresi ve eğitim düzeyi gibi parametreler açısından benzer olduğunda tek başına kognitif sürecin yürüme fonksiyonunu etkilemesi açısından değerlendirme yapılmasına olanak sağlayabilir. Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızın sonuçları HKB un yürüme fonksiyonunu ileri düzeyde olumsuz etkilemediğini düşündürdü (301).

Son yapılan iki prospektif ilaç çalışmasında pramipeksol ve ropinirol kullanımının FOG gelişme riskini l-dopa kullanımına göre daha fazla arttırdığı görülmüştür. Bu da dopamin agonistlerinin hafif dopaminerjik etkileri ya da bilinmeyen negatif etkilerinden olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise dopamin agonisti kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (82,302).

Çalışmamızda PH hastalarında ileri kognitif etkilenim ile p300 potansiyeli elde edilmeme oranı arasındaki ilişkiyi göstermiş olduk. Fakat demografik ve hastalık özellikleri açısından heterojen gruplar olması nedeniyle kognitif bozukluk ile yürüme bozukluğu ilişkisini diğer faktörlerden bağımsız olarak gösteremedik.

Ayrıca normal kognitif grup ile hafif kognitif bozukluk grubunda p300 elde edilme oranı ve yürüme testleri skorları açısından anlamlı farklılık izlenmediğinden tek başına hafif kognitif bozukluk sürecinin yürüme fonksiyonunu diğer etkenlerden daha yüksek oranda veya ileri düzeyde etkilemediğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; 1. P300 testi PH’ında kognitif süreci değerlendirebilecek olan bir elektrofizyolojik parametredir. PH hastalarında normatif değerlerinin tanımlanması ile hastaların kognitif durumu hakkında bilgi sahibi olunabilir, periyodik aralıklarla yapılacak kontrol P300 testleri ile hastanın kognitif fonksiyonlarındaki olası kötüleşme, hastaya verilen Parkinson ilaçlarının ya da kognitif bozukluklara yönelik başlanan ilaçların olumlu ve ya olumsuz etkisi takip edilebilir. 2. PH’ında yürüme bozukluğu ve donmaların sıklık ve şiddetinin kognitif bozulma ile doğru orantılı olarak artacağı öngörülebilir. Bu süreçte P300 kayıtlamaları kognitif değerlendirmede kullanılabilir. 3. Klinik ve demografik olarak daha homojen hasta gruplarında yapılacak daha geniş çalışmalar ile PH’ında kognitif bozulma süreci ile yürüme bozuklukları arasındaki ilişki daha net olarak gösterilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Parkinson hastalığında yürüme bozukluğu ve donmanın bilişsel fonksiyon ile ilişkisinin ortaya konmasını ve kognitif fonksiyonlar için bir belirteç olarak kullanılan olaya ilişkin endojen potansiyellerden işitsel P300 testinin klinik tanıya katkısını araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda, UK Parkinson Disease Society Brain Bank kriterlerine göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, kognitif bozukluğu olmayan 20 hasta, MDS ve DSM IV tanı kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu olan 20 hasta ve Parkinson hastalığı demansı olan 20 hastayı işitsel P300 testi ayrıca yürüme bozukluğu–donma açısından FOG-Q testi ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirdik. Yapılan analizlerde p300 potansiyeli elde edilmeme oranı ve FOG-Q testi skorlarının demans grubunda en yüksek, 6 dakika yürüme testinin en düşük değerde olduğunu gördük. Ayrıca P300 potansiyelinin elde edilemeyişi, FOG-Q test skorlarının yüksekliğinin ve 6 dakika yürüme testi skorlarının düşüklüğünün PH-demans hastaları için anlamlı bir bulgu olduğunu saptadık.

Bizim çalışmamızda üç grubun katılımcıları yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından incelendi. Üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların yaş ve eğitim sürelerinin ise gruplara göre farklı olduğu görülmüştür. Demans grubunun yaş ortalamasının normal ve HKB grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Eğitim sürelerinde ise PH-normal grubun eğitim süresinin PH-HKB ve PH-demans grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir.

İlişkili faktörlerden bir diğeri olan hastalık süresi üç hasta grubunda benzerdi. Hoehn and Yahr evrelemesine göre yapılan incelemede evre 4 hastalık grubunun demans grubunda en yüksek oranda olduğu saptandı.

UPDRS toplam skorlarının gruplara göre incelendiği zaman, Demans grubu hastaların UPDRS toplam ve motor skorlarının normal ve HKB gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızın hedeflerinden biri Parkinson hastalarında kognitif bozukluğun derecesi ile işitsel p300 testi arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır. Yapılan analizler sonucunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada p300 potansiyeli

elde edilme oranının demans grubunda HKB ve normal gruba göre anlamlı düşük olduğu saptandı. 3 grup arasında p300 latansları arasında anlamlı fark saptanmadı. P300 amplitüdlere ise PH-demans grubunda diğer iki gruptan daha ufak bulundu, bu fark Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı zamanda PH-demans grubunda P300 potansiyeli elde edilmeme oranı fazlaydı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür bilgileri bir arada değerlendirildiğinde P300 testinin Parkinson hastalığında kognitif durum ile ilgili objektif bir değerlendirme imkanı sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada P300 potansiyelinin etkilenmesinin ve elde edilemeyişinin Parkinson hastalarının kognitif bozukluğunun derecesini ayırd etmekte duyarlı bir parametre olduğunu saptadık. P300 testinin Parkinson hastalığında kognitif durum ile ilgili objektif bir değerlendirme imkanı sağladığı ve mini mental test puanları ile P300 elde edilmemesi arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızda mevcut literatür bilgilerine benzer şekilde MMT skorunun p300potansiyeli elde edilmeyen hasta grubunda, p300 potansiyeli elde edilen gruba göre daha düşük olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda PH hastalarında ileri kognitif etkilenim ile yürüme bozuklukları arasındaki ilişkiyi literatüre uygun şekilde göstermiş olduk. Fakat PH-demans hastalarının motor skorlarının diğer gruplara göre daha ileri olması da yürüme bozukluğunu etkilemiş olabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda Parkinson hastalarında yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre P300 testi normatif değerlerinin tanımlanması ile P300 testi yapılarak hastaların kognitif durumu hakkında bilgi sahibi olunabileceği, periyodik aralıklarla yapılacak kontrol P300 testleri ile hastanın kognitif fonksiyonlarındaki olası kötüleşmenin, hastaya verilen Parkinson ilaçlarının ya da kognitif bozukluklara yönelik başlanan ilaçların olumlu ve ya olumsuz etkisinin P300 testi ile takip edilebileceği çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar arasındadır.

Sonuç olarak; bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması ile Parkinson hastalığında oldukça sık görülen kognitif bozuklukların izleminde P300 değişikliklerinin destekleyici kriter olarak yer alabileceği ve yürüme bozukluğu ile Fog'un sıklık ve şiddetinin kognitif süreçle doğru orantılı olarak ilerleyeceğinin öngörülebileceği, uygun tedaviler ile semptom kontrolü sağlanabileceği kanısındayız.

7. ÖZET

Parkinson Hastalığında Yürüme Bozukluğu ve Donmanın Bilişsel Fonksiyon ile İlişkisi

Parkinson hastalığında non-motor bulgulardan olan kognitif bozukluklar oldukça sık görülmektedir. Kognitif bozukluğun derecesi hafif kognitif bozukluktan demansa kadar değişik düzeylerde olabilmektedir. 2012 yılında Hareket Bozuklukları Derneği tarafından Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri yayınlanmıştır.

Olaya ilişkin potansiyeller kognitif fonksiyonları değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda Parkinson hastalığı demansında P300 değişiklikleri net olarak gösterilmişken demansı olmayan Parkinson olgularında P300 değişikliklerinin incelendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır.

Günümüzde PH'nın etyopatogenezi bilinmediği gibi, hastalıktaki yürüme bozukluğunun ve donmanın patofizyolojisi de tam olarak anlaşılamamış ve farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Hastalarda normal adımlama paterni bozulmadığı için, yürüme hipokinezisinin motor kontrol sistemi aktive etmedeki bir aksamayı yansıttığı düşünülmüştür. Bazı hastalarda yürüme bozukluğunun dopaminerjik ilaçlarla düzelmesi, striyatal dopamin yetmezliğinin rolü olabileceğini düşündürür. Ancak, her hastada ilaçlarla düzelme görülmemesi, nondopaminerjik sistemin, olasılıkla noradrenerjik sistemdeki yetmezliğin ve/veya PPN'de özellikle kolinerjik nöronların kaybı ya da nöron aktivitesinin supresyonunun da katkısının bulunabileceğini akla getirir. Tüm bu nedenlerle yürüme bozukluğu ve donmanın sadece motor bir bozukluk olmasının yanında hastanın bilişsel fonksiyon kaybı derecesinden de etkilenen bir patofizyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada hastaların kognitif özellikleri ile yürüme bozukluğu ve donma arasındaki ilişki ayrıca P300 değişikliklerinin korelasyonunu değerlendirmek hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda; 2012 MDS 2. aşama tanı kriterleri doğrultusunda normal kognisyonu, hafif kognitif bozukluğu ve demansı olan evre 2-4'deki her biri 20'şer

hastadan oluşan 3 ayrı Parkinson hastası grubu yürüme bozukluğu ve donma sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Kognitif bozukluğu saptanmayan 20 Parkinson hastası (PH-Normal), hafif kognitif bozukluk tanısı konmuş 20 Parkinson hastası (PH-HKB) ve 20 Parkinson demans hastası (PH-demans) çalışmaya dahil edildi ve tüm katılımcılar standart işitsel ‘odd ballparadigm’ yöntemi doğrultusunda P300 testi ile değerlendirildi. Elde edilen traselerde N100, P200, N200, P300 latansları ile pikten pike N100-P200, P200-N200, N200-P300 amplitüdleri ölçüldü ve analiz edildi. Hastaların yürüme ve donma özellikleri 6 dakika yürüme testi ve FOG-Q testi ile sorgulandı.

Çalışmamızın hedeflerinden biri Parkinson hastalarında kognitif bozukluğun derecesi ile işitsel p300 testi arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır. Yapılan analizler sonucunda Fz, Cz ve Pz elektrodlarından yapılan kayıtlamada p300 potansiyeli elde edilme oranının demans grubunda HKB ve normal gruba göre anlamlı düşük olduğu saptandı. 3 grup arasında p300 latansları arasında anlamlı fark saptanmadı. P300 amplitüdleri ise PH-demans grubunda diğer iki gruptan daha ufak bulundu, bu fark Cz ve Pz elektrotlarından yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlıydı.

Diğer bir geç endojen komponent olan N200 potansiyeli elde etme oranı açısından yapılan karşılaştırmada PH-normal, PH-HKB ve PH-demans grupları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Gruplar arasında Fz ve Cz elektrotlarından yapılan kayıtlamada N200 latanslarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Sadece Pz elektrotundan yapılan kayıtlamada PH-HKB grubunda latans süresi en kısa izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ağırlıklı olarak uyarının fiziksel özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan erken eksojen komponentler N100 ile P200 latans ve amplitüdlerinde ise gruplar arasında karşılaştırıldığında FZ elektrotundan yapılan N100 latansının demans grubunda uzun saptanması dışında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamızda P300 potansiyeli elde edilmemesi ile yürüme bozukluğu ve donmalar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. P300 potansiyel elde edilmeme oranı en yüksek grup olan demans grubunda P300 potansiyeli elde edilen hastalar ile elde edilmeyen hastaların karşılaştırmasında FOG-Q ve 6 dakika yürüme testi açısından

anlamalı fark izlenmedi. Bu bulgu grubun kognitif özellikleri dışındaki demografik ve hastalık klinik özellikleri açısından heterojenite göstermesi nedeniyle olabilir.

HKB ve normal kognisyon grubunda yürüme ve donma fonksiyonları açısından yapılan testlerde iki grup arasında anlamalı farklılık izlenmedi. Bu iki grup yaş, hastalık evresi, hastalık süresi ve eğitim düzeyi gibi parametreler açısından benzer olduğunda tek başına kognitif sürecin yürüme fonksiyonunu etkilemesi açısından değerlendirme yapılmasına olanak sağlayabilir. Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızın sonuçları HKB un yürüme fonksiyonunu ileri düzeyde olumsuz etkilemediğini düşündürdü

Çalışmamızda PH hastalarında ileri kognitif etkilenim ile p300 potansiyeli elde edilmeme oranı arasındaki ilişkiyi göstermiş olduk. Fakat demografik ve hastalık özellikleri açısından heterojen gruplar olması nedeniyle kognitif bozukluk ile yürüme bozukluğu ilişkisini diğer faktörlerden bağımsız olarak gösteremedik.

Sonuç olarak P300 testi PH’ında kognitif süreci değerlendirebilecek olan bir elektrofizyolojik parametredir. PH hastalarında normatif değerlerinin tanımlanması ile hastaların kognitif durumu hakkında bilgi sahibi olunabilir, periyodik aralıklarla yapılacak kontrol P300 testleri ile hastanın kognitif fonksiyonlarındaki olası kötüleşme, hastaya verilen Parkinson ilaçlarının ya da kognitif bozukluklara yönelik başlanan ilaçların olumlu ve ya olumsuz etkisi takip edilebilir. PH’ında yürüme bozukluğu ve donmaların sıklık ve şiddetinin kognitif bozulma ile doğru orantılı olarak artacağı öngörülebilir. Bu süreçte P300 kayıtlamaları kognitif değerlendirmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Hafif kognitif bozukluk, Parkinson hastalığı demansı, Parkinson hastalığı, P300, yürüme, donma

8. ABSTRACT

Correlation of Walking Disorder and Freezing with Cognitive Function in Parkinson's Disease

Parkinson's disease is a cognitive disorder with non-motor findings that is commonly observed. The degree of cognitive disorder may be at varying levels from mild cognitive impairment (MCI) to dementia. In 2012 the Movement Disorder Society published diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. The potentials related to the event were used as marker to assess cognitive functions. A previous study clearly showed P300 changes in Parkinson's disease dementia, but the results obtained by investigating P300 changes in Parkinson cases without dementia were controversial.

Currently as the etiopathogenesis of PD is unknown, the pathophysiology of walking disorder and freezing in the disease is not fully understood and is correlated to different mechanisms. Disruption of the normal stepping pattern of patients is thought to reflect an error in activation of the motor control system for walking hypokinesia. The regulation of walking disorder in some patients with dopaminergic medications leads to consideration that striatal dopamine insufficiency may play a role. However, the lack of regulation with medication for all patients brings to mind the contribution of the non-dopaminergic system, with possible neuradrenergic system insufficiency and/or loss of cholinergic neurons or suppression of neuron activity in the PPN. For all these reasons, it is thought that walking disorder and freezing is a pathophysiology affecting the degree of cognitive function loss of patients, in addition to being a motor disorder.

This study aimed to assess the relationship between cognitive characteristics of patients and walking disorder and freezing, in addition to correlations with P300 variations.

To achieve this, 3 separate Parkinson's disease groups with diagnosis according to 2012 MDS 2nd stage diagnostic criteria were examined. Each group contained 20 patients with normal cognition, mild cognitive impairment or dementia in stage 2-4 and were compared in terms of walking disorder and incidence of

freezing. Twenty Parkinson patients without cognitive disorder identified (PD-Normal), 20 Parkinson's patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) and 20 Parkinson patients with dementia (PD-dementia) were included in the study and all participants had P300 test evaluated with the standard audio "odd ball paradigm" method. From the obtained traces, the N100, P200, N200 and P300 latencies and the peak-to-peak N100-P200, P200-N200, and N200-P300 amplitudes were measured and analyzed. The patients walking and freezing traits were investigated with the 6 minute walking test and FOG-Q test.

One of the aims of our study was to identify whether there was a correlation between the degree of cognitive disorder of Parkinson patients and the audio P300 test. The results of the analysis using Fz, Cz and Pz electrode recordings to obtain P300 potential acquisition rates in MCI group were significantly low compared to the normal group. There was no significant difference between the P300 latencies in the 3 groups. The P300 amplitudes in the PD-dementia group were found to be shorter than the other two groups and this difference was statistically significant on Cz and Pz electrode recordings.

Comparing the other late endogenous component of N200 potential acquisition rate, there was no statistically significant difference observed between the PD-normal, PD-MCI and PD-dementia groups. There was no statistically significant difference observed for N200 latencies recorded between Fz and Cz electrodes. Only on recordings with the Pz electrode was the latency duration in the PD-MCI group observed to be shorter and this was statistically significant.

Comparing the early exogenous components, generally linked to physical properties of the stimulus, of N100 and P200 latency and amplitudes between the groups, apart from N100 latency recorded on the Fz electrode being longer in the dementia group, there was no statistically significant difference observed.

In our study, there was no significant correlation between P300 potential acquisition and walking disorder and freezing. In the dementia group with highest P300 potential acquisition rate, comparison of patients with P300 potential acquisition and those without found no significant difference on FOG-Q and 6 minute walking test. These findings may be a sign of heterogeneity of their demographic and disease clinical characteristics, apart from cognitive characteristics.

Tests of the MCI and normal cognition groups in terms of walking and freezing functions did not observe any significant difference between the two groups. As these two groups are similar in terms of parameters like age, disease stage, disease duration and educational level, it may be possible to assess the effect of cognitive process on walking functions. Contrary to other studies, in our study results led to the conclusion that MCI did not significantly negatively affect walking function.

In our study we showed a correlation between advanced cognitive impairment and P300 potential acquisition rates. However, due to the heterogeneous groups in terms of demographic and disease characteristics, we could not show the correlation of cognitive disorder and walking disorder independent of other factors.

In conclusion, the P300 test is an electrophysiologic parameter that may assess the cognitive process in PD. Definition of the normative values for PD patients may provide information about the cognitive situation of patients. Periodic control P300 tests may be used to monitor worsening of the patient's cognitive functions, and positive or negative effects of Parkinson medications or medications administered for cognitive disorders. It may be predicted that the incidence and severity of walking disorder and freezing in PD will increase in direct proportion to cognitive disorder. During this process P300 records may be used for cognitive evaluation.

Key words: Mild cognitive impairment, Parkinson's Disease dementia, Parkinson's disease, P300, walking, freezing

9. KAYNAKLAR

1. Oller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42(Suppl): 6-16.
2. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Exp Rev Neurother* 2006; 6: 1811-22.
3. Emre M, Aarsland D, Brown R. Clinical diagnostic criteria for Dementia associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
4. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical Review of PDMCI. *Mov Disord* 2011; 26(10): 1814-24.
5. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44.
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-92.
7. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16: 1-14.
8. Atkinson HH, Rapp SR, Williamson JD. The relationship between cognitive function and physical performance in older women: results from the women's health initiative memory study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 300-6.
9. Prabhakar S, Syal P, Srivastava T. P300 in newly diagnosed non-dementing Parkinson's disease: effect of dopaminergic drugs. *Neurol India* 2000; 48(3): 239-42.
10. Koberskaia NN, Zenkov LR, Iakhno NN. Cognitive potential p300 in Parkinson disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2003; 103(8): 42-9.
11. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Kimiskidis V, Rossopoulos E, Kazis A. Auditory event related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Perceptual and Motor Skills* 2004; 98: 1441-8.

12. Uytendhoeft P, Depauw Y, Cambier J, Blum S, Jacquy J. Cognitive evoked potentials in the diagnosis of senile dementia and dementia of Parkinson's disease: significance of multivariate analysis. *Neurophysiol Clin* 1991; 21(5-6): 439-47.
13. Toda K, Tachibana H, Sugita M, Konishi K. P300 and reaction time in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6(3): 131-6.
14. Hayashi R, Hanyu N, Shindo M, Tamaru F, Yanagisawa N. Event-related potentials, reaction time, and cognitive state in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 429-33.
15. Aotsuka A, Weate SJ, Drake ME Jr, Paulson GW. Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36(4): 215-20.
16. Hayashi R, Hanyu N, Kurashima T, Tokutake T, Yanagisawa N. Relationship between cognitive impairments, event-related potentials, and motor disability scores in patients with Parkinson's disease: 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 1996; 141(1-2): 45-8.
17. Raudino F, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; 37(7): 409-13.
18. Bodis-Wollner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS, Raskin S, Mylin L, Sliwinski M, Falk A, Yahr MD. Modality dependent changes in event-related potential scores relate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995; 9(2-3): 197-209.
19. Fattapposta F, Cordischi MV, D'Alessio C, Foti A, Amabile G. Parkinson disease and cognitive evoked potentials. *Riv Neurol* 1990; 60(6): 240-2.
20. Gil R, Neau JP, Toullat G, Rivasseau-Jonveaux T, Lefèvre JP. Parkinson disease and cognitive evoked potentials. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145(3): 201-7.
21. Sartucci F, Guerrini V, Tognoni G, Massetani R, Murri L, Muratorio A. P300 and Parkinson disease. The role of cognitive changes. *Riv Neurol* 1990; 60(6): 229-33.

22. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RHB, Crawford JR, Stewart L, Calder SA, et al. Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biological Psychology* 1992; 33(1): 73-89.
23. Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction Time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 338-40.
24. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson Disease: An Event-Related Potential Perspective. *Ann Neurol* 1982; 11: 599-607.
25. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-72.
26. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11(3): 236-46.
27. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 175-86.
28. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 13: 517-52.
29. Hobson P. Cross-sectional survey of Parkinson's Disease and Parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Movement Disorders* 2005; 20(8): 995-8.
30. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J* 1995; 2 (suppl 1): 44-5.
31. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 10-5.
32. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 1-58.
33. Koller WC. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40(8): 1218.
34. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson hastalığı & hareket bozuklukları, 5. Basım, Türkiye, Lippincott Williams & Wilkins 2007; 45-307.

35. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord* 1998; 13(1): 35-8.
36. Semchuk KM, Lowe EJ, Lee RG. Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173.
37. Stern M, Dulaney E, Gruber S. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990; 28: 294-5.
38. Cordatto DJ. Genetics and Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 2004; 11: 119-23.
39. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 2003; 348: 1356-64.
40. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurology* 2008; 70: 583-90.
41. Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. *Neuron* 2010; 68: 201-6.
42. Lubbe S, Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *J Neurol* 2013. doi 10.1007/s00415 013-7003-2.
43. 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: 149-54.
44. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): 1-9.
45. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86: 109-27.
46. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Seilhean D, Hauw JJ, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 99-103.
47. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
48. Jellinger KA. The pathology of Parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2: neurology*. London: Butterworths 1987; 124-65.

49. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-76.
50. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
51. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33.
52. 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: 181-4.
53. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245.
54. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the practicing Physician*. Totowa, NJ: Human a Press 2000; 71-84.
55. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59: 591.
56. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, 2005; No: 42: 249-54.
57. Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW. Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci* 2007; 27: 7105–16.
58. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(3): 15-7.
59. Webster DD. Dynamic measurement of rigidity, strength, and tremor in Parkinson patients before and after destruction of mesial globus pallidus. *Neurology* 1960; 10: 157– 63. 10.1212/WNL.10.2.157.
60. Fung VSC, Thompson PD. Rigidity and spasticity, in *Parkinson's Disease & Movement Disorder*, 5th Edn, eds Jankovic J, Tolosa E, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; 720.

61. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128–39. 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.
62. Bezard E, Przedborski S. A tale on animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 993–1002. 10.1002/mds.23696.
63. Baradaran N, Tan SN, Liu A, Ashoori A, Palmer SJ, Wang ZJ, Oishi MMK, McKeown MJ. Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance, *Front Neurol* 2013; 4: 67.
64. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983; 23: 783-90.
65. Fahn S, Jankovich J, Principles and Practice of Movement Disorders. *Veri Medikal Yayıncılık* 2008; 70-230.
66. Pollock LJ, Davis L. Muscle tone in parkinsonian states. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 23: 303-19.
67. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 5): 33-48.
68. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 743-55.
69. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 387-93.
70. Aita JF. Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA* 1982; 247: 515-6.
71. Morris M, Lansek R, Matyas T, Summers J. Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord* 1998; 13: 61-9.
72. Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı CM. 1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık 2008.
73. Sethi K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl 3): 521-33.
74. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease. In *Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press, Oxford 2008; 17–80.

75. Spildooren J, Vercruysse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord* 2010; 25: 2563–2570. 50.
76. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the-ON medication state. *Exp Brain Res* 2011; 210: 529–38.
77. Apaydın H. Alfa-Sinüklein Hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları Dergisi* 1999; 2(1): 23-30.
78. Giladi N, Balash J. Paroxysmal locomotion gait disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (Suppl 3): 57-63.
79. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011; 10(8): 734–44.
80. Lopez IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord* 2010; 25: 2735–9.
81. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47: 2-9.
82. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-91.
83. Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000; 47: 141-6.
84. Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 577-88.
85. Wagle-Shukla A, Angel MJ, Zadikoff C, Enjati M, Gunraj C, Lang AE, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 2007; 68: 704-5.
86. Guridi J, González-Redondo R, Obeso JA, Clinical Features, Pathophysiology and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2012; 2012: Article ID 943159, 15 pages.

87. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24(9): 1333-8.
88. Ahlskog JE. Cheaper, simpler, and better: Tips for treating seniors with Parkinson disease. *Mayo Clinic Proceedings* 2011; 86(12): 1211-6.
89. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2011; 258(3): 494-9.
90. Qureshi SU, Amspoker AB, Calleo JS, Kunik ME, Marsh L. Anxiety disorders, physical illnesses and health care utilization in older male veterans with Parkinson disease and comorbid depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2012; 25(4): 233-9.
91. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(2): 227-32.
92. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2003; 16(4): 225-33.
93. Bruin VM, Bittencourt LR, Tufik S. Sleep-wake disturbances in Parkinson's disease: current evidence regarding diagnostic and therapeutic decisions. *European Neurology* 2012; 67(5): 257-67.
94. Müller T. Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration* 2012; 1(1): 10.
95. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety* 2009; 32(6): 475-88.
96. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000; 68(4): 423-8.

97. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neuroscience Letters* 2009; 465(1): 6-9. 106.
98. Lim SY, Tan ZK, Ngam PI, Lor TL, Mohamed H, Schee JP, et al. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. *Parkinsonism and Related Disorder*. 2011; 17(10): 761-4.
99. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Annals of Neurology* 2010; 68(6): 963-8.
100. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2007; 64(2): 212-6.
101. De Chazeron I, Llorca PM, Chéreau-Boudet I, Blanc O, Perriot J, et al. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. *Movement Disorders* 2011; 26(11) :2127-30.
102. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology* 2010; 67(5): 589-95.
103. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18(10): 1079-83.
104. Friedman JH. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Pharmacy Practice* 2011; 24(6): 534-40.
105. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Movement Disorders* 2007; 22(8): 1061-8.
106. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology* 2011; 134(Pt 11): 3299-309.
107. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG-PET. *Movement Disorders* 2004; 19(7): 801-6.

108. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNC Spectrums* 2008; 13(3 Suppl 4): 18-25.
109. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. *Movement Disorders* 2008; 23(11): 1541-5.
110. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67(8): 996-1001.
111. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences* 2010; 289(1-2): 12-7.
112. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(11): 2078-82.
113. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism and related disorders* 2010; 16: 553-60.
114. Verbaan D, Marinus J, Visser M. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 333.
115. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(6): 674-80. Epub 2012 Oct 15.
116. Senard JM, RaïS, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5): 584.
117. Goetz CG, Tanner CM, Levy M. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1(1): 45.
118. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45.
119. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63-72.
120. Rubino FA. Gait disorders: Recognition of classic types. In: Adler CH, Ahlskog JE (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa: Humana Press 2000; 411-25.

121. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-83.
122. Damier P, Houeto JL, Bejjani BP. The role of the pallidum in Parkinson's disease gait: lessons from pallidal stimulation. In: Ruzicka E, 42. Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in neurology, Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 283-8.
123. Bloem B, van Vugt JPP, Beckley DJ. Postural instability and falls in Parkinson's disease. In: Ruzicka E, Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in Neurology: Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 209-23.
124. Buckley TA, Pitsikoulis C, Hass CJ. Dynamic postural stability during sit-to-walk transitions in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2008; 23(9): 1274-80.
125. Morris ME, Lansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996; 119: 551-68.
126. Morris ME, Lansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 1169-81.
127. Jankovic J, Lai EC, Ondo WG. Effects of pallidotomy on gait and balance. In: Ruzicka E, Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in Neurology, Vol. 87. Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 271-81.
128. Valldeoriola F, Molinuevo JL, Valls-Sole J. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and parkinsonian gait. In: Ruzicka E, Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in Neurology, Vol. 87. Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 289-99.
129. Yanasigawa N, Hayashi R, Mitoma H. Pathophysiology of frozen gait in parkinsonism. In: Ruzicka E, Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in Neurology, Vol:87. Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 199-207.
130. Balash Y, Hausdorff JM, Giladi N. Clinical evaluation and treatment of gait disorders in Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer RF (eds). *Parkinson's Disease*. Boca Raton: CRC Press 2005; 183-9.

131. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1815-20.
132. Ferrarin M, Carpinella I, Rabuffetti M, Calabrese E, Mazzoleni P, Nemni R. Locomotor disorders in patients at early stages of Parkinson's disease: a quantitative analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 1224-7.
133. Carpinella I, Crenna P, Calabrese E. Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007; 15: 543-51.
134. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M. "Stops walking when talking" does not predict falls in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 48: 268.
135. Giladi N. Freezing of gait: Clinical overview. In: Ruzicka E, Hallett M, Jankovic J (eds). *Advances in neurology, Gait Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 191-7.
136. Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 173-6.
137. Paleacu D, Shutzman A, Giladi N, Herman T, Simon ES, Hausdorff JM. Effects of pharmacological therapy on gait and cognitive function in depressed patients. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 63-71.
138. Albanese A. Can falls be prevented in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 661-63.
139. Mazzona P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877-81.
140. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1883-7.
141. Ben-Itzhak R, Giladi N, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Can methylphenidate reduce fall risk in community-living older adults? A double-blind, single-dose cross-over study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 695-700.
142. Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002; 59: 1778-83.

143. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333-9.
144. Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23: 616-9.
145. Rudzinska M, Marona M, Bukowczan S, Banaszkiewicz K, Mirek E, Szczudlik A. Falls in different types of Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 395-403.
146. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehab* 2005; 2: 19-40.
147. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-9.
148. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-6.
149. Owen AM, James M, Leigh PN. Fronto-striatal cognitive deficits different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1727-51.
150. Tamaru F. Disturbances in higher function in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38: 33-6.
151. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1179-85.
152. Litvan I, Mohr E, Williams J. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 25-9.
153. Bloom JC, Thal LJ, Galasko D. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45: 211-8.
154. Gürvit H, Emre M. Parkinson Hastalığı'nın Kognitif ve Davranışsal Belirtileri Parkinson Hastalığı, Parkinson Hastalığı Kitabı, Editör Murat Emre, 2009; 157-83.
155. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I. Attention and fluctuating attention in Parkinson's disease with and without dementia and with Lewy bodies. *Neurology* 2002; 58(3): A379.

156. Pillon B, Boller F, Lewy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Bollerf, Cappa S, eds. *Handbook of Neuropsychology*, 2nd ed. Amsterdam 2001; 311-71.
157. Dubois B, Malapani C, Verin M. Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1994; 150: 763-70
158. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 1988; 24: 214-7.
159. Pillon B, Deweer B, Agid Y. Explicit memory in Alzheimer's Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 374-9.
160. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in men. *Brain* 1988; 111: 941-59.
161. Mayeux R, Stern Y. Intellectual impairment in Parkinson's disease. In: *Advances in Neurology* 1987; 45: 405-8.
162. *Behavioral Neurology of Movement Disorders* 2nd edition, Editor Karen Anderson et al, Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's Disease: Levin BE, Katzen HL. Chapter 7: 84-95.
163. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D. Prevalence, clinical manifestations, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(2): 187-96.
164. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. *Brain* 1986; 109(2): 279-92.
165. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
166. Ravina B. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 342-7.
167. Miyasaki JM, Al HK, Lang AE. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1179-81.
168. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-9.

169. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism Relat Disord* 1998; 4: 53-7.
170. McGeer PL, Zeldowicz LR. Administration of Dihydroxyphenylalanine to Parkinsonian Patients. *Can Med Assoc J* 1964; 90: 463-6.
171. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9.
172. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain- II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437-48.
173. O'Brien MM, Colloby SM, Fenwick JP. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-25.
174. Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 438-45.
175. Tissingh G, Bergmans P, Booij J. Drug-naïve patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I] beta-CIT SPECT. *J Neurol* 1998; 245: 14-20.
176. O'Brien JTDMM, Colloby SM, Fenwick JP. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-25.
177. Freeman A, Ciliax B, Bakay R. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann Neurol* 2001; 50: 321-9.
178. Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 88-93.
179. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brien JT. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and

- Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2005; 32: 1176-85.
180. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122(Pt8): 1449-68.
 181. Piggott MA, Ballard CG, Dickinson HO, McKeith IG, Perry RH, Perry EK. Thalamic D2 receptors in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 231-44.
 182. Piggott MA, Ballard CG, Rowan E. Selective loss of dopamine D2 receptors in temporal cortex in dementia with Lewy bodies, association with cognitive decline. *Synapse* 2007; 61: 903-11.
 183. Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol* 1988; 275: 216-40.
 184. Heckers S, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the human thalamus: dual origin and differential nuclear distribution. *J Comp Neurol* 1992; 325: 68-82.
 185. Mesulam MM, Mash D, Hersh L. Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J Comp Neurol* 1992; 323: 252-68.
 186. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977; 34: 247-65.
 187. Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, Agid Y. Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* 1982; 232: 129-39.
 188. Perry RH, Tomlinson BE, Candy JM. Cortical cholinergic deficit in mentally impaired Parkinsonian patients. *Lancet* 1983; 2(8353): 789-90.

189. Aquilonius SM, Nystrom B, Schuberth J, Sundwall A. Cerebrospinal fluid choline inextrapyramidal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 720-5.
190. Mann DM, Yates PO. Pathological basis for neurotransmitter changes in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1983; 9: 3-19.
191. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-8.
192. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 288: 213-8.
193. Perry EK, Curtis M, Dick DJ. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 413-21.
194. Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Cholineacetyl transferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropath* 2001; 102: 160-6.
195. Shinotoh H. Imaging of brain acetylcholinesterase activity in dementias and extrapyramidal disorders. *Rinsho Shinkeigaku, Clinical Neurology* 2007; 47: 822-5.
196. Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, et al. Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and Parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 433-8.
197. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407-11.
198. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 253.
199. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS. Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8.

200. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and Parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7.
201. Perry EK, Kerwin J, Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A. Cerebral cholinergic activity is related to the incidence of visual hallucinations in senile dementia of Lewy body type. *Dementia* 1990; 1: 24.
202. Zaja-Milatovic S, Keene CD, Montine KS, Leverenz JB, Tsuang D, Montine TJ. Selective dendritic degeneration of medium spiny neurons in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2006; 66: 1591-3.
203. Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz AM. Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 545-7.
204. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 2004; 318: 121-34.
205. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with or without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927-34.
206. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005; 128: 338-44.
207. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275: 321-8.
208. Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, Tomassoni D, Parnetti L. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mechanisms Ageing Dev* 2006; 127: 158-65.
209. Cash R, Dennis T, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37: 42-6.

210. Remy P, Doder M, Less A, Turjanski N, Brooks D. Depression Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128(Pt 6): 1314-22.
211. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 986-91.
212. Baloyannis SJ, Costa V, Baloyannis IS. Morphological alterations of the synapses in the locus coeruleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 35-41.
213. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America* 1999; 83(2): 469-80.
214. Mayeux R, Chen J, Mirabello E. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1513-7.
215. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988; 38: 680-4.
216. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 327-33.
217. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-69.
218. Reid WGJ. Evolution of dementia in idiopathic Parkinson's disease: neuropsychological and clinical evidence in support of subtypes. *International Psychogeriatrics* 1992; 4(2): 147-60.
219. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 281-8.
220. Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 650-7.

221. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21: 1343–9.
222. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology* 1982; 32: 133–7.
223. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26: 47–50.
224. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 64: 43–52.
225. Ruberg M, Agid Y. Dementia in Parkinson's disease. In: Iversen L, Iversen S, Snyder S, eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum Press, 1988: 157–206.
226. Mann DM, Yates PO, Hawkes J. The pathology of the human locus ceruleus. *Clin Neuropathol* 1983; 2: 1–7.
227. Candy JM, Perry RH, Perry EK. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59: 277–89.
228. Perry EK, Irving D, Kerwin JM. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7: 69–79.
229. Dubois B, Pilon B, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117–21.
230. Rub U, Del Tredici K, Schultz C. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 245–54.
231. Junque C, Ramirez-Ruiz B, Tolosa E. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2005; 20: 540–4.

232. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord* 2003; 18: 784–90.
233. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-98.
234. Emre M. What Causes Mental Dysfunction in Parkinson's Disease? *Movement Disorders* 2003; 18(6): 63–71.
235. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA WorkGroup under the auspices of Department of Health and Human Services TaskForce on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939–44.
236. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara 1994.
237. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160–3. [PubMed: 16009779]. 1010.
238. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian Park West study. *Neurology* 2009; 72: 1121–6.
239. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3): 349-56.
240. Dubois B, Burn D, Goetz C. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314–24.
241. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9(4): 456-79.
242. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditoryevoked potentials in dementia. *Brain* 1978; 101: 635-48.

243. Sutton S, Braeren M, Zubin J and John ER. Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-8.
244. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1974; 36: 179-90.
245. Wood CC, McCarthy G. A possible frontal lobe contribution to scalp P300. *Neuroscience Abstracts* 1985; 11: 879.
246. Stapleton JM, Halgren E. Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: Depth components and tasks correlates. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987; 67: 44-52.
247. Halgren E, Squires NK, Wilson L, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803-5.
248. Okada YC, Kaufmann L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1983; 55: 417-26.
249. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1984; 59: 72-6.
250. Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977; 197: 792-5.
251. McCarthy G, Donchin E. A metric of thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981; 211: 77-9.
252. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38(1): 3-19.
253. Johnson R. Atriarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 1986; 23: 367-84.
254. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG EMG Derneği Yayınları No: 2*. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi 1994.
255. Giladia N, Shabtaia H, Simona ES, Biranb S, Talc J. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism *Korczyrna Parkinsonism and Related. Disorders* 2000; 6: 165–70.

256. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(5): 655-61.
257. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 2009; 30(4): 459-63.
258. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
259. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7(23): 3-13.
260. Wechsler D, Stone CP. Wechsler Memory Scale Manual. New York, The Psychological Corporation 1945.
261. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) - Bir Önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; Cilt 29, Sayı 4: 196-206.
262. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. M Marsel Mesulam. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. Yelkovan Yayıncılık Ocak 2004. 1. Davranışsal Nöroanatomi; XVI. Basal Ganglia ve Serebellum: 66-8.
263. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2001.
264. Reitan R. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consul Psychol* 1955; 19: 393-4.
265. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, Barceló F. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition / interference control, and visuomotorabilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(3): 438-50.
266. Reitan R. The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271-6.
267. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology* 1998; 54: 585-91.

268. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3. Baskı, New York Oxford University Press 1995; 381-4.
269. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive performance. Arch Clin Neuropsychol 1989; 4: 25-32.
270. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. 2004.
271. Keskinlik C. Standardization of Benton Face Recognition Test in a Turkish Normal Adult Population. TJN 2008; 14(3): 179-90.
272. Ogden JA. Fractured Minds: A Case-Study Approach to Clinical Neuropsychology. North Carolina: Oxford University Press 2005.
273. D'amato RC&Hartlage LC. Essentials of Neuropsychological Assessment: Treatment Planning for Rehabilitation. New York: Springer Publishing Company 2008.
274. Golden CJ, Espe-Pfeifer P &Wachsler-Felder J. Neuropsychological Interpretations of Objective Psychological Tests 2000.
275. Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. Leaand Febiger, Philadelphia 1983.
276. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clockdrawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. J Gerontol B. Psychol Sci 1991; 54: 328-33.
277. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 548-61.
278. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multilingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 1021-7.
279. Heink J, Solomesh I, Berkman P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and three clock drawing tests in a specialized out patient psychogeriatric service. Arc Gerontol Geriatrics 2004; 38: 77-84.
280. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos E, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1133-42.

281. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006; 9(3): 136-42.
282. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test (2nd ed.). Philadelphia: Lea&Febiger 1983.
283. Maviş İ, Colay K, Topbaş S, Tanrıdağ O. Gülhane afazi testi-2 (GAT-2)'nin standardizasyon ve geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Nöroloji Derg* 2007; 13(2): 89-98.
284. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of Cognitive Challenge on Gait Variability in Patients With Parkinson's Disease. *Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 53-8.
285. Kulisevsky J. Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale Parkinsonism and Related Disorders 2013; 19: 812-7.
286. Bayles A. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53(11): 1140-6.
287. Rinne O, Pontin R. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in parkinson disease -*Arc Neurol* 2000; 57(4): 470-5.
288. Piccirilli M. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: prognostic value for demantia? *European Neurology* 1989; 29B: 71-6.
289. Mayeux R. The prevalance of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arc Neurol* 1988; 45: 260-2.
290. Lichter DG. Cognitive and motor dysfunction Parkinson's disease. Clinical performance and computed tomographic correlations. *Arch Neurol* 1988; 45(8): 854-60.
291. Růžicka E, El Massioui F. Event-related potentials in Parkinson's disease: a review. *Behav Neurol* 1993; 6(1): 15-26.
292. Braverman ER, Blum K. P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment -*Clinical EEG and Neuroscience* 2003.
293. Lamberti P, Armenise S, Castaldo V. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38: 297-301.

294. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712–21.
295. Giladi N, Treves TA, Simon ES. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 53–61.
296. Shoulson I, Oakes D, Fahn S. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of Parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604–12.
297. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391–8.
298. Altun M. Assessment of Gait and Balance in Parkinson's Disease Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2013; 16(1-2): 1-8.
299. Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Iansek R. Freezing of Gait and Activity Limitations in People With Parkinson's Disease Meg E. Morris, PhD *Arch Phys Med Rehabil* Vol 92, July 2011.
300. Verghese J. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *Journal American Geriatrics Society* 2008.
301. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(15): 1931–8.

10. EKLER

Ek 1. Katılımcı Değerlendirme Formu.

AD-SOYAD:	YAŞ:	CİNSİYET:
DOSYA NO:	EĞİTİM DÜZEYİ:	
TLF:	EL DOMİNANSI:	
KAYIT TARİHİ:		

NÖROLOJİK MUAYENE:	ÖZ GEÇMİŞ: DİĞER HASTALIKLAR: KULLANILAN İLAÇLAR:
HOEHN-YAHR:	UPDRS:
HASTALIK SÜRESİ:	

HASTA GRUBU	
Parkinson Hastalığı- Normal Kognisyon	
Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk	
Sağlıklı Gönüllü	

TEST ADI	SKOR	AÇIKLAMALAR
Bellek Testleri		
Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) Mantıksal Bellek Alt Testi		
Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi		
Dikkat ve Çalışma Belleği		
Sayı Menzili Testi		
İz Sürme Testi		
Görsel Mekânsal İşlev Testleri		
Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi		
Benton Yüz Tanıma Testi		
Yönetici İşlevler		
Sözel Akıcılık Testi		
Saat Çizme Testi		
Dil İşlevleri		
Boston Adlandırma Testi		
Cevap Olarak Adlandırma		

TEST ADI	SKOR	AÇIKLAMALAR
Bellek Testleri		
Yürüme testleri		
6 dakika yürüme testi		
FOG-Q testi		

P300 VERİLERİ	AÇIKLAMALAR
N100 latansı	
P200 latansı	
N200 latansı	
P300 latansı	
P300 amplitüdü	

Ek 2. Mini Mental Durum Testi.

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:	Aktif kullanılan ek:
Yaş:	Protokol No:	Toplam skor:

ORYANTASYON (Her bölüm için 10 saniye kadar süre tanıyın, sadece tam doğru cevaba puan verin)

A) ZAMAN

Puan

- 1) Hangi yıldayız? ()
- 2) Hangi mevsimdeyiz? ()
- 3) Hangi aydayız? ()
- 4) Bugün ayın kaçı? ()
- 5) Hangi gündeyiz? ()

B) MEKAN

- 6) Hangi ülkede yaşıyoruz? ()
- 7) Hangi şehirdeyiz? ()
- 8) Evinizin bulunduğu semtin adı nedir? ()
- 9) Şu an bulunduğumuz bina neresidir? ()
- 10) Şu an bu binada kaçınca kattayız? ()

KAYIT HAFIZASI

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Ayrıca, bunları unutmasanız, çünkü biraz sonra yeniden soracağımızı belirtin, kelimeleri birer saniyelik aralarla yavaş biçimde söyleyin. İlk denemede her doğru için ilgili kutuyu işaretleyin. Cevap için 20 saniye bekleyin. Eğer hasta üçüne de cevap veremediyse öğrenene kadar ya da en fazla 3 kez olmak üzere tekrar edin.)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA

100'den geriye doğru 7 çıkartarak sayın. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)..... ()

HATIRLAMA

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Her doğru cevap için puan verin, cevap için 10 saniye süre tanıyın)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ()

LİSAN

A) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin.)

Kol saati Kalem..... ()

B) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyip benden sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum". (Cevap için 10 saniye bekleyin. Doğru ve tam cümle için 1 puan verin.)

..... ()

C) Şimdi sizden bir şey yapmamızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verilir)

Kağıdı doğru tutuyor..... İkiye katlıyor..... Yere bırakıyor..... ()

D) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.

(Doğru işlem için 1 puan verin)..... ()

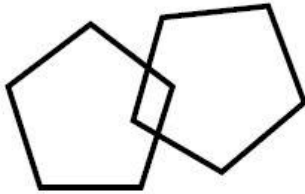
E) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın.

(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)..... ()

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.

(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin). ()

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği.

BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE)

YÖNERGE: Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.

- 8** (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9** (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Ek 4. WMS Mantıksal Bellek Alt Testi.

Hastanın Adı, Soyadı:
Doğum Tarihi/Yaş:
Eğitim Durumu:
Meslek:
Cinsiyet:
El Dominansı:

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

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA (24 item)

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

WMS MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA (24 item)

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

Ek 5. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi.

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
(A Listesi)

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

DUVAR
 DAVUL
 ZURNA
 ZİL
 KAPI
 PENCERE
 PERDE
 ÇAY
 KAHVE
 KAHVALTI
 ODUN
 OKUL
 ÖĞRETMEN
 ABLA
 ANNE
 BABA
 AĞAÇ
 ÇİÇEK
 BAHÇE
 ŞARAP
 ŞAPKA
 KASKET

AY
 AYVA
 GÜNEŞ
 TARLA
 ÇİFTÇİ
 ÇİFTLİK
 BOĞAZ
 BURUN
 KULAK
 HİNDİ
 TAVUK
 HENDEK
 RESİM
 RENK
 REKLAM
 ODA
 EL
 EV
 DENİZ
 NEHİR
 BERE

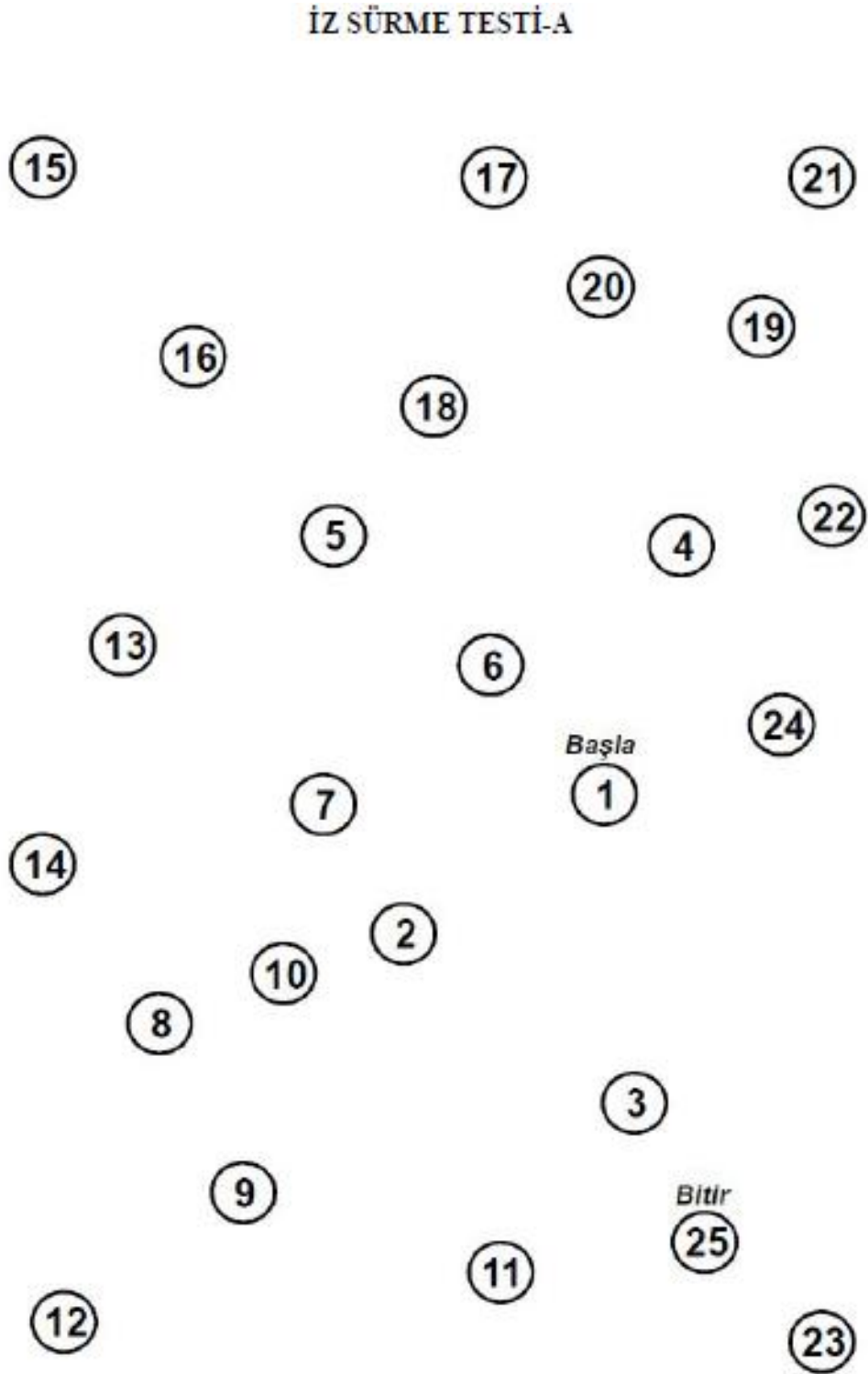
SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

Ek 6. Sayı Menzili Testi.

SAYI MENZİLİ TESTİ

<u>İLERİ</u>		<u>GERİ</u>	
8 - 1 - 5		5 - 1	
2 - 5 - 9		6 - 9	
4 - 9 - 6 - 1		5 - 8 - 2	
5 - 3 - 9 - 1		1 - 7 - 4	
3 - 8 - 6 - 7 - 2		7 - 2 - 9 - 5	
7 - 6 - 2 - 3 - 8		9 - 7 - 3 - 5	
4 - 2 - 6 - 7 - 3 - 8		5 - 6 - 8 - 9 - 1	
9 - 3 - 1 - 6 - 8 - 7		7 - 1 - 9 - 4 - 8	
3 - 5 - 4 - 8 - 9 - 6 - 2		1 - 5 - 3 - 2 - 9 - 6	
1 - 5 - 8 - 7 - 2 - 3 - 9		4 - 1 - 7 - 8 - 3 - 9	
7 - 1 - 6 - 8 - 2 - 4 - 3 - 5		3 - 7 - 1 - 6 - 9 - 4 - 8	
8 - 6 - 5 - 9 - 1 - 4 - 2 - 7		9 - 1 - 3 - 4 - 8 - 7 - 2	

Ek 7. İz Sürme Testi.



Ek 8. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi.

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

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

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

ALİŞTİRMA MADDELERİ

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

TEST MADDELERİ

Puan		Puan	
1 5 - 10 DD	16 10 - 11 DD		
2 5 - 6 II	17 2 - 5 DI		
3 6 - 7 ID	18 1 - 4 OO		
4 1 - 2 II	19 1 - 9 II		
5 2 - 11 OO	20 2 - 9 II		
6 1 - 7 DD	21 9 - 11 DD		
7 1 - 10 DD	22 6 - 10 II		
8 1 - 7 OO	23 3 - 11 II		
9 7 - 9 OO	24 8 - 9 II		
10 1 - 3 OO	25 3 - 8 DD		
11 5 - 11 OO	26 7 - 10 II		
12 4 - 5 DD	27 3 - 4 IO		
13 7 - 8 OO	28 3 - 10 DI		
14 2 - 6 DD	29 5 - 8 DO		
15 3 - 5 DD	30 8 - 11 DD		

Toplam Puan :

Tanı ya da lezyon (Hastalar için) :

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

Ek 9. Benton Yüz Tanıma Testi.

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

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

Puan Dönüştürme

Kısa Form (KF)

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No:	Doğru Cevaplar	Yanışlar
27	54	1	[5] _____	1 2 3 4 5
26	52	2	[1] _____	2 3 4 5 6
25	50	3	[2] _____	1 3 4 5 6
24	49	4	[3] _____	1 2 4 5 6
23	47	5	[6] _____	1 2 3 4 5
22	45	6	[2] _____	1 3 4 5 6
21	43			
20	41	7	[2] _____ [5] _____ [6] _____	1 3 4
19	39	8	[1] _____ [3] _____ [4] _____	2 5 6
18	37	9	[2] _____ [4] _____ [6] _____	1 3 5
17	36	10	[2] _____ [5] _____ [6] _____	1 3 4
16	34	11	[1] _____ [4] _____ [6] _____	2 3 5
15	33	12	[2] _____ [3] _____ [6] _____	1 4 5
14	30	13	[1] _____ [3] _____ [5] _____	2 4 6
13	28			
12	27			
11	25			

Uzun Form (UF) için Geri Kalan İtemler

Puan Düzeltme	Eğitim
Yaş	[6-11] [12+]
16-54	0 0
55-64	3 1
65-74	4 2

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

Eğer Kısa Form Kullandıysa, önce Uzun Form Puanını bulun, sonra buna düzeltme puanını ekleyin.

KF puanı _____ UF puanı _____

Düzeltilme _____ + _____

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı _____

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

Gözlemler: _____

_____ c

Ek 10. Sözel Akıcılık Testi.

SÖZEL AKICILIK – K, A, S harfleri				
K harfi				Toplam
A harfi				Toplam
S harfi				Toplam

Ek 11. Boston Adlandırma Testi.

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı**

Adı:
Yaşı:
Eğitimi:

Prot:
Tarih:

BOSTON ADLANDIRMA TESTİ KISALTILMIŞ FORMU

NESNELER	Doğru	İpucuyla		
		Uyarıcı	Fonemik	
1. Yatak (Karyola)		Üzerinde yatılır	Ya...	
2. Ağaç		Ormanda bulunur	A...	
3. Kalem		Yazı yazılır	Ka...	
4. Bina (Ev/Okul)		İçinde oturulur	Bi...	
5. Düdük		Bekçiler/Hakemler kullanır	Dü...	
6. Makas		Kağıt/kumaş kesilir	Ma...	
7. Tarak		Saç taranır	Ta...	
8. Çiçek		Bahçede/saksıda bulunur	Çi...	
9. Testere		Tahta kesilir	Tes...	
10. Süpürge		Temizlik yapılır	Sü...	
11. Mantar		Bir tür sebzedir	Man...	
12. Askı		Elbise asılır	As...	
13. Deve		Çölde yaşar	De...	
14. Raket		Tenis oynanır	Ra...	
15. Yanardağ (Volkan)		Lav saçan dağ	Ya...	
16. Sandal (Kano/Bot)		Kürekle kullanılır	Sa...	
17. Çelenk		Evlilik/cenaze törenlerinde gönderilir	Çe...	
18. Armonika		Üfleyerek çalınır	Ar...	
19. Gergedan		Afrika'da yaşayan bir tür hayvan	Ger...	
20. Domino		Bir tür oyun	Do...	
21. Kaktüs		Çöl bitkisidir	Kak...	
22. Arp		Bir müzik aleti	A...	
23. Hamak		Üzerine yatılır	Ha...	
24. Balıkçıl (Pelikan)		Bir tür kuş	Ba...	
25. Piramit		Firavun mezarları	Pi...	
26. Humi		Şişeye su boşaltmaya yarar	Hu...	
27. Pergel		Daire çizmeye yarar	Per...	
28. Boyunduruk		Sabanda öküzleri birbirine bağlar	Bo...	
29. Palet		Ressamlar kullanır	Pa...	
30. İletki (Minkale)		Açı ölçmeye yarar	i...	
TOPLAM				

Ek 12. Cevap Olarak Adlandırma Testi.

Cevap Olarak Adlandırma (DİL)	Puan
1. Bir şey satın aldığımızda, satıcıya ne öderiz ?	
2. Mektup atarken zarfa ne yapıştırılır ?	
3. Afrika'da yada Hindistan'da yaşayan,kocaman, gri,bir de hortumu olan hayvan hangisidir ?	
4. Kadınlar süs için kulaklarına ne takarlar ?	
5. Paramızı bankaya yatırdığımızda banka paramıza % belli bir miktar ne verir ?	
6. Eşğin yavrusuna ne denir ?	
7. Kadınlar dudaklarına süs için ne sürerler ?	
8. Erkekler sakal bırakabilir; başka ne bırakabilir ?	
9. Top gibi kocaman, yuvarlak, dışı yeşil, kesilince içi kıpkırmızı çıkan meyve nedir ?	
10. Zeytin yediğimizde içinden sert bir şey çıkar, biz de ağzımızdan atarız; ona ne nedir ?	
Toplam Puan	

Ek 13. FOG-Q Testi.

1.EN KÖTÜ DURUMUNUZDA BİLE YÜRÜYEBİLİYOR MUSUNUZ?

- 0.NORMAL OLARAK
- 1.NEREDEYSE TAMAMEN NORMAL, FAKAT BİRAZ YAVAŞ
- 2.YAVAŞ FAKAT TAMAMEN BAĞIMSIZ
- 3.YARDIMLA VEYA BASTON VS. İLE
- 4.YÜRÜYEMİYORUM

2.DONMA DÖNEMLERİ SİZİN GÜNLÜK AKTİVİTE VE BAĞIMSIZLIĞINIZI ETKİLİYOR MU?

- 0.HİÇ ETKİLEMEZ
- 1.HAFİFÇE
- 2.ORTA
- 3.CİDDİ
- 4.YÜRÜYEMİYORUM

3.YÜRÜYÜŞE BAŞLARKEN VEYA DÖNÜŞ YAPARKEN AYAKLARINIZIN ZEMİNE YAPIŞMIŞ GİBİ HİSSETTİĞİNİZ OLUR MU?

- 0.HİÇ
- 1.ÇOK NADİREN (AYDA 1 KEZ CİVARI)
- 2.NADİREN (HAFTADA 1 CİVARI)
- 3.SIK/HERGÜN
- 4.SÜREKLİ/HER YÜRÜDÜĞÜNDE

4.DONMA PERİYODUNUZ EN FAZLA NE KADAR SÜRER?

- 0.HİÇ OLMADI
- 1.1-2 SANİYE
- 2.3-10 SANİYE
- 3.11-30 SANİYE
- 4.30 SANİYEDEN DAHA UZUN SÜRE

5.YÜRÜMENİN BAŞLANGICINDA DONMAYI NE KADAR SÜRE YAŞARSINIZ?

- 0.HİÇ
- 1.1 SANİYEDEN UZUN
- 2.3 SANİYEDEN UZUN
- 3.10 SANİYEDEN UZUN
- 4. 30 SANİYEDEN UZUN

6.DÖNME SIRASINDA DONMAYI NE KADAR SÜRE YAŞARSINIZ?

- 0.HİÇ
- 1.1-2 SANİYE
- 2.3-10 SANİYE
- 3.11-30 SANİYE
- 4.30 SANİYEDEN UZUN

Ek 14. UPDRS-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

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

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya ilaç Entoksikasyonuna Bağlı)

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

3. Depresyon

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

4. Motivasyon / İnisiyatif

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

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

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

5. Konuşma

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

6. Salivasyon
 - 0- Normal
 - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
 - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
 - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
 - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
 - 0- Normal.
 - 1- Nadiren yutma problemi.
 - 2- Ara sıra yutma problemi.
 - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
 - 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.
8. Yazı
 - 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
 - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
 - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
 - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
 - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
 - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
 - 4- Tamamen 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 ilişkisi)
 - 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; yürümeýi bařlatmada 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- ılımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

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

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

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

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma

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

20. İstirahat Tremoru

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

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28. Postür

- 0- Normal 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 amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

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

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

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

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

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

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

35. Erken Sabah Distoni Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

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

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

Ek 15. Hoehn and Yahr Evrelemesi.

Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

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

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

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

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

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

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

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağı bağımlı durumdadır.