



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN PARKİNSON
HASTALARINDA BİR GÖRSEL ANALOG SKALA
YARDIMIYLA MANYETİK REZONANS (MR)
GÖRÜNTÜLEMEDE İZLENEN VENTRİKÜLER VE SULKAL
ATROFİNİN KOGNİTİF DURUM VE DAVRANIŞSAL
BULGULAR İLE İLİŞKİSİ**

MERVE AKTAŞ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN:

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2016

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Sinirbilim

Tez Sahibi : Merve AKTAŞ

Tez Başlığı : Kognitif Bozukluğu Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarında Bir Görsel Analog Skala Yardımıyla Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemeye İlişkin İzlenen Ventriküller ve Sulkal Atrofinin Kognitif Durum ve Davranışsal Bulgular İle İlişkisi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Unkapanı Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 18.07.2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Yrd.Doç.Dr. M. Yalçın GÜNAL

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. Baha ZAFER

İstanbul Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun **22/07/2016** tarih ve **2016/19-02** sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Merve AKTAŞ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN'e, Doç. Dr. Z. Betül YALÇINER'e, Yrd. Doç. Dr. Gülhan ERTAN AKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Baha ZAFER'e, Yrd. Doç. Dr. M. Yalçın GÜNAL'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet OZANSOY'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen canım aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR LİSTESİ

PD	Parkinson Hastalığı
MCI	Hafif Bilişsel Bozukluk
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
VA	Ventriküler Atrofi
SA	Sulkal Atrofi
MMSE	Mini Mental Durum Testi
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
WMS	Wechsler Bellek Ölçeği
JLO	Judgement Çizgi Oryantasyonu Testi
BFR	Benton Yüz Tanıma Testi
CDR	Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
GDS	Geriyatrik Depresyon Skalası
NPI	Nöropsikiyatrik Envanter
FBI	Frontal Davranış Envanteri
ROI	Region of Interest- İlgili Bölge
VBM	Voksel Temelli Morfometri
PDNC	Pür Parkinson hasta grubu
PDMCI	Hafif Bilişsel Bozukluk gösteren Parkinson hasta grubu
PDD	Demanslı Parkinson hasta grubu
RBD	REM Uyku Davranış Bozukluğu
LB	Lewy Body
CSF	Serebrospinal Sıvı
CT	Bilgisayarlı Tomografi
FTLD	Frontotemporal Lobar Dejenerasyon
BBSI	Brain Boundary Shift Integral
VBSI	Ventricular Boundary Shift Integral
FAB	Frontal Değerlendirme Bataryası
RCPM	Raven Colored Progressive Matrices

RDM	Radyal Yoğunluk Haritası
WAIS	Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği
PSP	Progresif Supranuklear Palsi
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTA	Medyal Temporal Lob Atrofisi
VFD	Visual Form Discrimination Test

RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 5.1 - Sulkal atrofi derecelendirmesinde kullanılan analog skala	13
Resim 5.2 - Ventriküler atrofi derecelendirmede kullanılan analog skala	14
Tablo 6.1 – Grupların demografik verileri, atrofi değerleri, UPDRS ve Hoehn-Yahr ortalama ve standart sapmaları.....	21
Tablo 6.2 - Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması.....	21
Tablo 6.3 – Grupların Mini Mental Durum Testi skorları ortalaması ve standart sapması.....	22
Tablo 6.4 - Gruplar arası MMSE karşılaştırması	22
Tablo 6.5 – Grupların sözel ve görsel bellek ile ilişkili parametrelerinin ortalaması ve standart sapması	23
Tablo 6.6 – Grupların yürütücü işlevlerle ilgili parametrelerinin ortalaması ve standart sapması	23
Tablo 6.7 – Grupların görsel algısal işlevlerle ilgili parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları.....	24
Tablo 6.8 – Grupların davranışsal bulgularla ilgili parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	24
Tablo 6.9 - Gruplar arası Ventriküler ve Sulkal Atrofi karşılaştırması.....	25
Tablo 6.10 – Ventriküler atrofi ile nöropsikometrik değerler arasındaki korelasyon	26
Tablo 6.11 – Sulkal atrofi ile nöropsikometrik değerler arasındaki korelasyon	27

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ	vi
1.ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Parkinson Hastalığının Kognitif Bulgular ve Demans ile İlişkisi	5
4.2. Parkinson Hastalığında Görülen Atrofilerin Kantitatif MRI Yöntemi ile İncelenmesi	6
5. MATERYAL VE METOT	8
5.1.Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	8
5.2.Araştırmanın Örnekleme/Çalışma Grubu	8
5.3.Çalışmaya Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri	8
5.4.Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları.....	9
5.4.1.MRI Görsel Skalası	10
5.4.2.Klinik Testler	14
5.4.2.1. Nöropsikometrik Değerlendirme.....	14
5.4.2.1.1. Mini Mental Durum Testi (MMSE):	15
5.4.2.1.2. Bellek testleri	15
5.4.2.1.2.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	15
5.4.2.1.2.2. Wechsler Bellek Ölçeği (WMS)	15
5.4.2.1.3. Frontal İşlevler Testleri	16
5.4.2.1.3.1. Sözel Akıcılık Testi:	16
5.4.2.1.3.2. Stroop Testi:	16
5.4.2.1.3.3. Saat Çizimi Testi:	17
5.4.2.1.4. Vizyospasyal \ Vizyozalgısal İşlevler Testleri	17
5.4.2.1.4.1. Çizgi Yönü Belirleme Testi:	17

5.4.2.1.4.2.Yüz Tanıma Testi:.....	17
5.4.2.2. Parkinson hastalığının klinik motor özelliklerinin değerlendirilmesi.....	18
5.4.2.2.1. Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS-III):	18
5.4.2.2.2. Hoehn-Yahr skalası:	18
5.4.2.3.Demans evrelemesi için Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR):	19
5.4.2.4. Davranışsal semptomların değerlendirilmesi testleri	19
5.4.2.4.2. Nöropsikiyatrik değerlendirme envanteri (NPI).....	20
5.4.2.4.3. Apati Testi:	20
6.BULGULAR	21
6.1.Demografik Veriler	21
6.2. Nöropsikometrik Değerlendirme.....	22
6.3 Davranışsal Bulgular	24
6.4. Gruplar Arası Ventriküler ve Sulkal Atrofi Karşılaştırması	24
6.5. Sulkal ve ventriküler atrofi ile klinik, nöropsikometrik, davranışsal parametrelerin Korelasyon analizi.....	25
7. TARTIŞMA	28
8.SONUÇ	37
9.KAYNAKLAR	39
10. ETİK KURUL ONAYI	50
11. ÖZGEÇMİŞ	53

1.ÖZET

KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN PARKİNSON HASTALARINDA BİR GÖRSEL ANALOG SKALA YARDIMIYLA MANYETİK REZONANS (MR) GÖRÜNTÜLEMEDE İZLENEN VENTRİKÜLER VE SULKAL ATROFİNİN KOGNİTİF DURUM VE DAVRANIŞSAL BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışmada; kantifiye yapısal MR analizlerine başvurmadan, sadece görsel olarak yapılan değerlendirilmenin sınırlılık dezavantajına rağmen klinisyen tarafından kolayca uygulanabilecek yapılandırılmış bir vizüel analog değerlendirme skalası yoluyla Parkinson hastalarında ventriküler ve sulkal atrofinin değerlendirilmesi ve normal bilişsel durumdan demansa uzanan süreç içerisinde hastalığın bilişsel seyrinin takip edilme olasılığı araştırılmıştır. Bunun için; yaşları 50-80 arasında olan bilişsel açıdan normal (PDNC) 13 pür Parkinson hastası, 9 Hafif Bilişsel Bozukluk gösteren Parkinson hastası (PDMCI), 5 demans tanısı almış Parkinson hastası (PDD) ile 11 yaş ve cins bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol katılımcılar ile çalışılmıştır. Hastaların klinik özellikleri UPDRS ile değerlendirilmiş, Hoehn-Yahr skalası ile derecelendirilmiştir. Hastaların davranışsal özelliklerini belirlemek için Nöropsikiyatri Envanteri (NPI) kullanılmıştır. Ayrıca, verbal ve nonverbal bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel algısal işlevleri kapsayan ayrıntılı nöropsikometrik batarya uygulanmıştır. Hastaların bilişsel açıdan durumları, bu test sonuçları ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) kullanılarak yukarıda belirtilen grupları oluşturacak şekilde sınıflandırılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının ventriküler ve sulkal atrofi düzeyleri, Manyetik Rezonans (MR)'da aksiyal kesitte T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden bir görsel analog skala yardımıyla değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, özellikle ventriküler atrofi skorlarının Parkinson Hastalığı'nda kognitif bozulma ve demansiyel süreç ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın sulkal atrofi skorları, Parkinson Hastalığı'nda ortaya çıkan kognitif yıkımla ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu Parkinson Hastalığı'nda ortaya çıkan ve demansa ilerleyen kognitif bozulma sürecinin var olan literatür ile uyumlu biçimde ağırlıklı olarak “subkortikal atrofi” ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Parkinson Hastalığı, Sulkal Atrofi, Ventriküler Atrofi

2. ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN VENTRICULAR AND SULCAL ATROPHY THAT ARE OBSERVED IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) THROUGH VISUAL ANALOGUE SCALE AND COGNITIVE SITUATION AND BEHAVIORAL FINDINGS OF PARKINSON PATIENTS WITH AND WITHOUT COGNITIVE IMPAIRMENT

In this study, we investigated the assessment of ventricular and sulcal atrophy in patients with Parkinson's Disease by using visual analogue scale. Although visual assessing is restricted, clinicians could apply this scale easily without a need to utilize any quantitative structural MR analyse. In addition, we investigated the observation possibility of disease progress from normal cognition to dementia. Our participants were from 50 to 80 years old. We had 4 groups consist of normal control (n=11), pure Parkinson patients with normal cognition (n=13), Parkinson's patients with mild cognitive impairment (n=9), Parkinson's patients with dementia (n=5). Clinical symptoms of patients were assessed with UPDRS and rated with Hoehn-Yahr scale. Neuropsychiatric Inventory (NPI) was used to determine the behavioral symptoms of patients. In addition, detailed neuropsychometric battery was applied that includes verbal and nonverbal memory, attention, visual perceptual functions, executive functions. Cognitive situations of patients were classified by utilizing CDR and assessing scores of Neuropsychometric tests. Ventricular and sulcal atrophy scores of normal controls and patients were assessed by using a visual analogue scale with T1 weighted images from MRI. Results of our study showed that ventricular atrophy is associated with cognitive impairment and progress of dementia in Parkinson's Disease. In contrast, scores of sulcal atrophy aren't associated with cognitive impairment in Parkinson's Disease. This finding shows that progressing cognitive impairment to dementia in Parkinson's Disease is associated with subcortical atrophy consistent with literature.

Keywords: Dementia, Mild Cognitive Impairment (MCI), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Parkinson's Disease, Sulcal Atrophy, Ventricular Atrophy

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalarında en erken dönemde bile yürütücü işlevler, dikkat, hafıza, vizyospasyal beceriler gibi bazı kognitif işlevlerde düşük performans bildirilmiştir Friberg ve Wendelin (1). Benzer şekilde apati, anksiyete, depresyon anhedoni, obsesif bozukluk, psikoz gibi davranışsal semptomlar hastaların bir kısmında en erken evrede bile ortaya çıkmaktadır Alvarez- Avellon ve ark. (2). PH da, süreç içerisinde demans gelişimi ihtimali yüksektir Kehagia ve ark. (3). Yakın dönemde, bilişsel bozukluk yönünden demansa benzeyen fakat demansın kriterlerini tam olarak doldurmayan, demansa geçiş dönemini temsil edecek biçimde kendi içinde ayrı bir oluşum gösteren parkinsoniyen Hafif Bilişsel Bozukluk tanımlanmıştır Goldman ve Litvan (5). Hafif Bilişsel Bozukluğun ileride oluşabilecek demans gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür Petersen ve ark. (6). Son zamanlarda ortaya çıkan bulgular, Parkinson hastalarında hastalığın olası alt tiplerinin varlığını ima eder tarzda belirli klinik, bilişsel ve davranışsal özellikler çerçevesinde hastalarda birbirlerinden farklı bilişsel bozulma seyir ve paternlerinin olabileceğini düşündürmektedir Aarsland ve ark (4), Goldman ve Litvan (5). Hastalar arasındaki klinik belirtiler, bilişsel beceriler ve davranışsal bulgulardaki bu bozulmaların derecelerinin farklılık göstermesi, beyin bu işlevler açısından birçok sorumlu bölgelerinde lezyon, atrofi gibi bozulmalar ile de korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Birçok araştırma, beyindeki atrofi ve lezyonların kognitif ve davranışsal bulgulara etkisini araştırmıştır Fox ve ark.(7), Nagano- Saito ve ark. (8), Brück ve ark. (9), Mak ve ark. (10), Melzer ve ark. (11). Bazı çalışmalar, beyindeki ventriküler ve sulkal atrofilerin, Parkinson Hastalığı'nın kognisyon ve davranıştaki bazı bulgularının ortaya çıkmasında etkili olabileceğini ileri sürmektedir Nagano- Saito ve ark. (8), Brück ve ark. (9), Mak ve ark. (10), Melzer ve ark. (11), Dalaler ve ark. (12). Fakat bugüne kadar kognitif ve davranışsal özellikler bakımından birbirlerinden farklılıklar gösteren hasta grupları arasında ventriküler ve sulkal atrofinin kognitif ve davranışsal bulgular ile korelasyonu yeterince değerlendirilmemiştir. Ayrıca volümetri, vb. gibi kantifiye yapısal MR analizleri ile gerçekleştirilen ileri analiz yöntemleri, rutin MR çekimlerinin dışında ilave software ve hesaplamalara ihtiyaç göstermekte bu nedenle pratik kullanımları kısıtlı olmaktadır.

Rutin MR çekimlerinin klinisyen/radyolog tarafından görsel olarak değerlendirilmesi de tecrübeye dayanmakta ve yeterli duyarlılık sağlanamamaktadır.

Bu çalışmada; sağlıklı kontrol, Hafif bilişsel bozukluk gösteren Parkinson (PDMCI), Demanslı Parkinson (PDD), herhangi bilişsel bozukluğu olmayan pür Parkinson (PDNC) gruplarının ventriküler ve sulkal atrofi değerlerinin kognitif ve davranışsal bulgular ile korelasyonlarına bakılmıştır. Bu çalışmanın amacı, kliniksel, kognitif ve davranışsal açıdan farklılıklar gösteren gruplarda, sulkal ve ventriküler atrofi değerlerinin kognisyon ve davranışa nasıl etki ettiğini incelemektir. Bu yolla; kantifiye yapısal MR analizlerine başvurmadan, ancak sadece görsel değerlendirmenin sınırlılıklarının da ötesinde klinisyen tarafından kolayca uygulanabilecek yapılandırılmış bir vizüel anaolog değerlendirme skalası yolu ile PD'li hastalarda ventriküler ve sulkal atrofının değerlendirilmesi ve normal bilişsel durumdan demansa uzanan süreç içerisinde bu değerlendirme kullanılarak hastalığın olası bilişsel seyrinin kestirilmesinin olanağının araştırılmasıdır. Ayrıca çalışma içerisinde hastalığa eşlik eden bilişsel ve davranışsal semptomlarında söz konusu ölçekle değerlendirilen ventriküler ve sulkal atrofi ile olası ilişkileri araştırılacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Parkinson Hastalığının Kognitif Bulgular ve Demans ile İlişkisi

Kognitif bozulma, Parkinson hastalığında hastanın yaşamsal faaliyetlerini ve yaşam kalitesini oldukça etkileyen, en yaygın görülen non-motor özelliştir Winter ve ark. (21).

Kognitif bozulma, Parkinson hastalığının ilk aşamalarından beri oluşmaya başlar ve zaman içerisinde daha ciddi kognitif bozulmalara ve demansa doğru gider Aarsland ve ark. (15). Parkinson hastalarının %30'u demans, %20-25'i hafif bilişsel bozukluk gösterir Aarsland ve ark. (4), Aarsland ve ark. (22), Riedel ve ark. (23). MCI bulguları gösteren Parkinson hastalarında, MCI bulgusu göstermeyen Parkinson hastalarına göre demans gelişimi ihtimali daha yüksektir Janvin ve ark.(24).

Kognitif bozulmalar, frontal-striatal- bazal gangliyon çemberi hasarlanması veya medyal temporal lob atrofisi sonucu meydana gelebilir Kulisevski ve ark. (20). Kognitif bozulmaların bu iki ihtimal üzerinden oluşması, semptomların hastalar arasında heterojenite göstermesini açıklayan bir durumdur. Başlangıçta meydana gelen kognitif bozukluklar, frontal-striatal-bazal gangliyon çemberinde hasarlanmalar sonucu oluşan, yürütücü işlevlerde, planlama becerilerinde, harekete başlamada, kısa süreli bellekte ciddi bozulmaların görüldüğü kognitif bozukluklardır McKinlay ve ark. (16). Medyal temporal lob atrofisi durumunda görülen kognitif bozukluklar ise; nöropsikolojik bozukluklar, semantik akıcılıkta bozulma, vizyoeskizal ve vizyoeskizal becerilerde düşüş, karar vermede ve yüz tanımda görülen bozukluklardır Matison ve ark. (17), Kulisevski ve ark. (20).

Kognitif bozulma ilerledikçe, bellek ve yürütücü işlevlerde görülen semptomlar daha sıklaşır. Demansa geçişte, hastaların anlama ve konuşma gibi dil ile ilgili problemlerinde artış görülür Bastiaanse ve ark. (18). Zamanla bu kognitif bozulmalara ek olarak halüsinasyonların görülmesi, ilerleyen zamanlarda görülecek bir demans durumunun risk faktörünü temsil eder Fenelon ve ark. (19). Görsel halüsinasyonlar, REM uyku davranış bozukluğu (RBD) ve olfaktör disfonksiyon demansa geçişin çok yakın olduğunu gösteren non-motor semptomlardır Boot ve ark. (26), Postuma ve ark.

(27), Baba ve ark. (28). Demansın başlangıç zamanı hastadan hastaya çeşitlilik gösterir. Bazı hastalarda Parkinson teşhisinden sadece 5 yıl sonra demans gelişimi görülürken, diğerlerinde 20 yıldan fazla bir sürede görülebilir Aarsland ve ark. (29).

4.2. Parkinson Hastalığında Görülen Atrofilerin Kantitatif MRI Yöntemi ile İncelenmesi

Objektif yöntemler sayesinde, kognitif hasarlanmanın PD alt gruplarında çeşitlilikler gösterdiği gözlemlenmiştir Van Rooden ve ark. (30).

Yapılan MRI çalışmaları sonucu, demanslı Parkinson hastalarında, normal kontrollere veya bilişsel açıdan normal Parkinson hastalarına göre beyinlerinin parietal-temporal lob, entorinal korteks, hipokampus, prefrontal korteks, ve posterior singulat bölümlerinde atrofiler saptanmıştır Burton ve ark. (31), Kenny ve ark. (32), Lyoo ve ark. (33), Song ve ark. (34), Weintraub ve ark. (35). MCI görülen Parkinson hastalarında ise benzer fakat daha az değişiklikler yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir Song ve ark. (34), Beyer ve ark. (36). Ventriküler dilatasyonun kognitif hasarlanmayla ve hipokampal atrofinin de bellekte bozuklukla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır Jokinen ve ark. (25), Apostolova ve ark. (37), Dalaker ve ark. (12). Demanslı Parkinson hastalarının demanslı olmayan hastalara göre atrofi oranlarının daha fazla olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır. Burton ve ark. (38). MR görüntüleme çalışmalarında beyaz madde lezyonlarının demanslı olmayan kişilerde kognitif hasar ve demans ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür Bohnen ve Albin (39).

Bilişsel bozukluklar, parkinson hastalığının erken evrelerinde ortaya çıkar ve çoğunlukla bellek, yürütücü işlevler ve vizioalgısal becerilerde görülen bozulmalarla kendini gösterir Friberg ve Wendelin (1), Elgh ve ark. (40), Muslimovic ve ark. (41), Foltynie ve ark. (42). Beyin görüntüleme tekniklerinin, özellikle de yapısal MRI tekniğinin, bu bilişsel işlev bozukluklarını değerlendirmede oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Parkinson hastalığında, yapısal MRI ile saptanan değişiklikleri belirlemede en yaygın olarak kullanılan yöntemler; volumetric region-of-interest (ROI) and voxel-based morphometry (VBM) dir. Bu nöro-görüntüleme tekniklerinin birlikte kullanılması ve nöropsikolojik testler ile demans başlamadan önce PD'da meydana gelen yapısal değişiklikler tespit edilebilmektedir Naroa ve ark(48).

Parkinson hastalarında görülen nöropsikolojik bozukluklar ile ilişkili beyindeki morfolojik değişiklikleri saptamak amacıyla yapılan MRI çalışmalarının büyük çoğunluğu, değişikliklerin spesifik beyin bölgelerinde ortaya çıktığını göstermektedir. Bu beyin bölgeleri arasında en belirgin olanlar hafıza ile ilişkili olanlardır. Farklı teknikler kullanılarak yapısal MRI çalışmalarında, parkinson hastalarında hipokampal ve amigdalar volümlerinin azaldığı gösterilmiştir Naroa ve ark (48).

Parkinson hastalığında bilişsel gerilemenin patolojik yansımaları, Lewy Body dejenerasyonu ve Alzheimer tipi değişiklikleri içermektedir Fenelon ve ark.(19). Tüm bu değişiklikler, atrofiyi de içeren morfolojik beyin değişikliklerine neden olabilmektedir ve bu durum da yapısal MRI ile tespit edilebilmektedir. Braak ve ark. (44) tarafından önerilen parkinson hastalığında beyin patolojisinin altı aşamalı sistemi, LB patolojisine yönelik öngörüler içerir. Hastalık ilerledikçe, otonomik, limbik ve somatik motor sistemlerin bileşenleri patolojik hale gelmeye başlar. Evre 1-2'de beyin patolojisi medulla oblongata/ pontine tegmentum ve olfactory bulb/ anterior olfactory nucleus bölgeleri ile sınırlıdır Tolosa ve ark. (45). Evre 3-4' te, substantia nigra ve orta beyin ve önbeyin bölgelerindeki gri madde patolojinin ana odağı haline gelir. Evre 5-6'da patoloji neokortekse kadar uzanır. Demasin sıklıkla evre 5-6'da meydana geldiği gözlenmiştir Braak ve ark.(46).

Öte yandan, PD bilişsel işlev bozuklukları, özellikle de yürütücü işlev bozuklukları, genellikle fronto-striatal devreleri etkileyen dopamin azalmasına bağlanmıştır. Yapılan MRI çalışmalarında; beyin sapı çekirdeklerini, limbik yapıları ve serebral korteksi de içeren diğer beyin bölgelerinde görülen dejenerasyonun da PD'da kognitif bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir Sonnen ve ark. (47).

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma Mayıs 2015 - Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi nde gerçekleştirilmiştir.

5.2. Araştırmanın Örnekleme/Çalışma Grubu

Bu çalışmada; bilişsel açıdan normal (PDNC) 13 pür Parkinson hastası, 9 adet Hafif Bilişsel Bozukluk gösteren Parkinson Hastası (PDMCI), 5 adet demans tanısı almış Parkinson hastası (PDD) ile 11 adet yaş ve cins bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol katılımcılarının verileri değerlendirilmiştir.

5.3. Çalışmaya Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri

Her hasta, uzmanlaşmış nörologlar tarafından muayene edilmiştir. Parkinson teşhisinin konulmasında, "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" kriterleri uygulanmıştır Daniel ve Lees (49). Demans tanısının konulmasında "Clinical Diagnostic Criteria for Dementia associated with Parkinson's disease" kriterleri uygulanmıştır Emre ve ark. (50).

Örneklem grubuna 50-80 yaş arası bireyler dahil edildi. Bu bireyler arasında kafa travması, ensefalit, serebrovasküler hastalığı olanlar, toksik maddeye maruz kalanlar, otonomik bozukluğu olanlar, piramidal veya serebellar bulgu gösterenler çalışmaya dahil edilmedi.

5.4.Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları

Hastaların klinik özellikleri UPDRS ile değerlendirilmiş, Hoehn-Yahr skalası ile derecelendirilmişlerdir. Hastaların davranışsal özelliklerini belirlemek için Nöropsikiyatri envanteri (NPI) kullanılmıştır. Ayrıca, verbal ve nonverbal bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel algısal işlevleri kapsayan ayrıntılı nöropsikometrik batarya uygulanmıştır. Hastaların bilişsel açıdan durumları, bu test sonuçları ve Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR) kullanılarak yukarıda belirtilen grupları oluşturacak şekilde sınıflandırılmıştır Morris (57). Hasta ve kontrol gruplarının ventriküler ve sulkal atrofi düzeyleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) de aksiyal kesitte T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden bir görsel analog skala yardımıyla değerlendirilmiştir Yue ve ark. (14).

Nöropsikometrik test ve diğer skalaların hastalara uygulanması, bu alanda deneyimli nöroloji uzmanının gözetiminde araştırmada görevli psikoloji lisanslı yüksek lisans öğrencisi tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastaların kognitif profilleri bakımından sınıflandırılmaları (demans, MCI vb) ise ilgili uzman tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastaların kognitif durumlarının derecelendirilmesi ve MCI tanısı alan grubun ayrımlanması, uygulanan bu nöropsikometrik testlerdeki performansları üzerinden, Litvan ve ark. (106) tarafından tanımlanmış olan kriterler çerçevesinde belirlenmiştir. Tüm yaklaşımlara rağmen test prosedürüne yeterli uyum sağlayamayan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Yine Demans tanısı Parkinson hastalarında demans tanısı için Emre ve ark. (50) tarafından tanımlanmış kriterler uyarınca, hastaların nöropsikometrik test performanslarının yanı sıra klinik muayeneleri sonucunda bu alanda deneyimli nöroloji uzmanı tarafından konulmuştur. Demansın evrelendirilmesi ise klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR) kullanılarak yapılmıştır Morris (57).

5.4.1.MRI Görsel Skalası

İmgelerden beyindeki atrofiyi ölçme üzerine yapılan araştırma çalışmalarında iki yöntem göze çarpar. Bunlardan ilki uzmanların görsel değerlendirmesine, ikincisi bilgisayar-temelli yaklaşımlara odaklanmıştır. Ancak, uzmanların görsel değerlendirmesi ve bilgisayar-temelli yaklaşımlar arasındaki uyum henüz yeterince araştırılmadığı için, Başkaya ve ark. (89), aksiyel kesitlerden oluşan Manyetik Rezonans (MR) imgelerinden beyin yarım küreleri arasındaki (interhemisferik) ve beyin parankimi ile kafatası kemiği arasındaki (hemisferik kortikal) uzaklıkları ayrı ayrı değerlendirerek beyin atrofi ölçümü yapan otomatik bir yöntem sunmuşlar ve sunulan bu yöntemin ayırimsama gücünü, farklı uzmanların görsel değerlendirmesine dayanan iki farklı veri kümesinde ölçmüşlerdir. Bu veri kümeleri, Yue ve ark. (14) ve yeni oluşturulan referans veri kümeleridir.

Klinikte demans teşhisi genellikle, hastanın yaşı, aile özellikleri, genel tıbbi durumu, fizik/ nöroloji muayenesi, bilişsel yetenekleri ölçen testler ve nöro-görüntüleme sonuçları (örneğin hastadaki atrofının şiddeti ve dağılımı) gibi verilerin birlikte ele alınmasıyla yapılmaktadır. Hastanın demans türünü ve derecesini değerlendirmeyi hedefleyen ve nöro-görüntüleme bulgularını kullanmaya dayanan araştırmalar, kortikal/subkortikal atrofi ve beyaz cevher lezyonları gibi özelliklere odaklanmıştır. İmgelerden elde edilen bu bulguların ölçümü, uzmanların görsel değerlendirmeleriyle yapılır Bryan ve ark. (90), Dufoil ve ark. (91), Frisoni ve ark. (92), Kitagaki ve ark. (93), Longstreth ve ark. (94), Nestor ve ark. (95), Oosterman ve ark. (96), Pol ve ark. (97), Sheltens ve ark. (87), Yue ve ark. (14).

Beyindeki atrofi miktarının bilgisayar-temelli ölçülmesi için yarı-otomatik ve otomatik yöntemler önerilmiştir Bell-McGinty ve ark. (98), MacKenzie ve ark. (99), Rettmann ve ark. (100), Scher ve ark. (101), Whitwell ve ark. (102), Tosun ve ark. (103), Tosun ve ark. (104). MacKenzie ve ark. (99), atrofi ölçümü için travmatik beyin hasarlı vakalarda beyin parankimini bulanık (fuzzy) yaklaşımlarla bölütleyip hacimsel kayba bakmışlardır. Bell-McGinty ve ark. (98) ve Whitwell ve ark. (102), zamana yayılmış MR verisine voksel-temelli morfometri (voxel-based morphometry) uygulayarak zaman içindeki gri cevher kaybını incelemişlerdir. Rettmann ve ark.

(100), havza (watershed) bölütleme ve elle işaretleme yöntemiyle 8 farklı sulkus (sulci) bölgesini belirleyip, bu bölgelerdeki atrofi miktarını beynin yüzey alanı, gri cevher kalınlığı/ hacmi, kesel (geodesic) sulkus derinliği, yerel girus endeksi (local gyrification index) ve kıvrım (curvature) ile ölçmüştür. Scher ve ark. (101), zamana yayılmış MR verilerinde intrakraniyal hacim kaybına bakmışlardır. Otomatik yöntemlerde ise örtük yüzey evrimi (implicit surface evolution) ile korteksin yeniden çatılması (CRUISE aracı kullanılarak gerçekleştirilmiş); gri cevher kalınlığı, kesel sulkus derinliği ve kıvrım miktarı Parkinson ve Alzheimer hastalarının MR verilerinden ölçülmüştür Han ve ark. (105), Tosun ve ark. (103), Tosun ve ark. (104).

Başkaya ve ark. (89)'ın görsel atrofi değerlendirmeleri üzerine yapılan araştırmalar içinden, Yue ve ark. (14)'na ait çalışmayı seçmelerinin başlıca sebebi, Yue ve ark.'ın atlaslardan faydalanılarak önceden hazırladıkları görsel standartları kullanarak aksiyel MR kesitlerinden sulkus değişimlerini (atrofi) yarı-nicel bir skalaya göre değerlendirmeleridir.

Değerlendirme yapmak için, bu çalışmada Yue ve ark. (14)'nın ve bizim oluşturduğumuz iki farklı veri kümesi kullanıldı. Yue ve ark.'nın veri setinde, 8 denek (hepsi birbirinden farklı 1-8 arasında atrofi derecesine sahip) sulkus atrofisi için referans vakaları olmak üzere seçilmişlerdir. Görsel standartlara uyularak 8-puanlık yarı-nicel skala (1, düşük atrofi miktarını yahut çok dar sulkusları işaret ederken; 8, yüksek atrofi miktarını, başka bir deyişle çok geniş sulkusları göstermekte) ile her vakanın atrofi miktarı ayrı ayrı belirlenmiştir. Özetle, santral sulkusun (central sulcus) en iyi gözlemlenebildiği aksiyel kesitler seçilerek, santral sulkus, frontal ve parietal konveksite sulkusları ve interhemisferik bölge dikkate alınarak atrofi derecesi görsel bir şekilde (1-8 puanlık skalada) tayin edilmiştir.

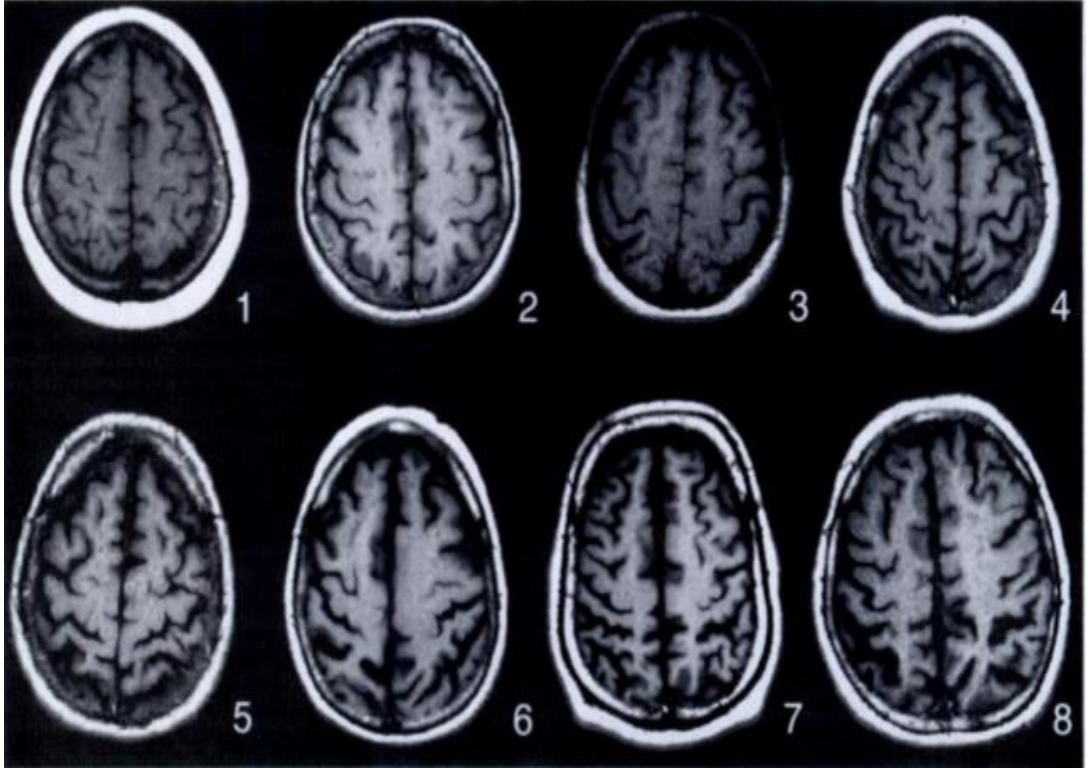
Başkaya ve ark. (89), sulkal atrofi ölçümünü, aksiyel MR imgelerinden sulkal bölgesine denk gelen kesit seçildikten sonra, beyin yarım küreleri arasındaki ortalama düzgülenmiş uzaklığı hesaplayan bir yöntem sunmuşlardır. Bu yöntemle göre interhemisferik atrofiyi hesaplamak için, yarım kürelerde iki yönde de ilerleyip anteroposterior çizgiyi arayarak öncelikle beyin yarım küreleri arasındaki fissür

bulunur. Bu bulma işleminin ardından, yarım küreler arasındaki fissür boyunca birbirine eşit, çok küçük aralıklarla örnekler alınarak, iki yarım küre arasındaki uzaklık ölçülür. Son olarak, beynin iki yarım küresi arasındaki bu ortalama uzaklığı, kafatası büyüklüğü ile düzgüleyerek (hastalar arası çeşitliliğin yol açacağı sorunları minimize etmek için) interhemisferik atrofi miktarına ulaşılır.

Kesit imgelerden hemisferik kortikal atrofiyi ölçmek için de, beynin geometrik merkezinden kafatası yönünde ve birbirine eşit, çok küçük açisal değerlerle ilerleyerek, beynin dış dokusu ile kafatasının iç yüzeyi arasındaki uzaklık değerlerinin toplamı hesaplanır. Daha sonra bu uzaklık değerleri, her vakanın kafatası büyüklüğüne göre düzgülenerek sonuçların ortalaması alınır.

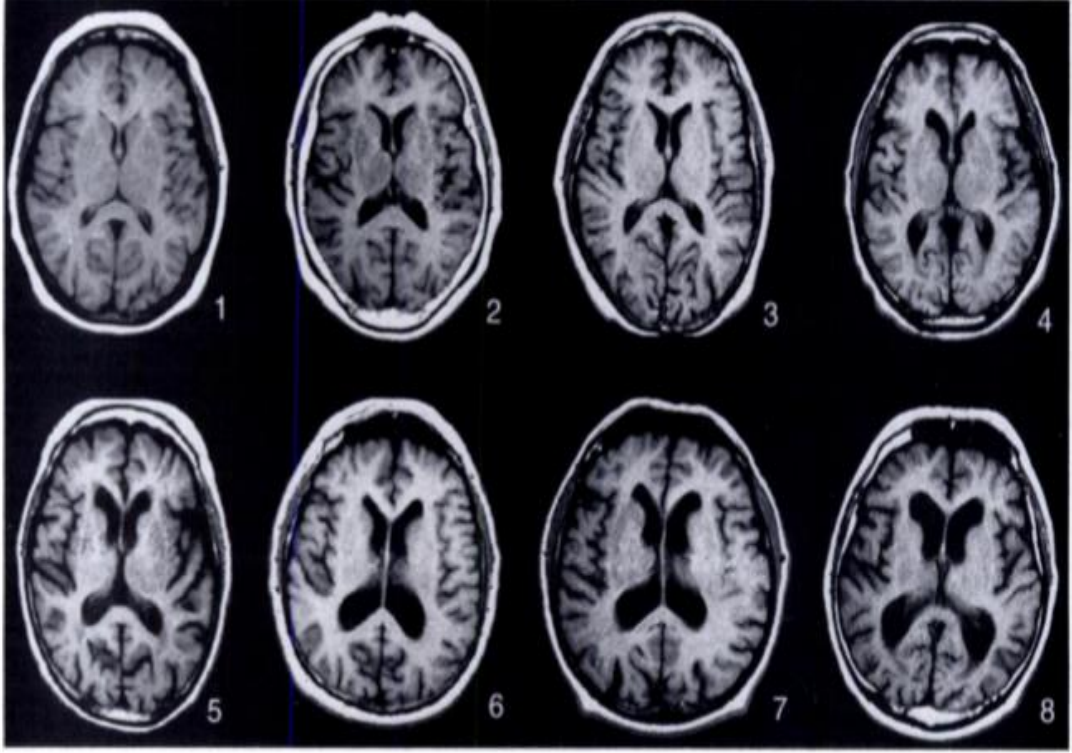
İleri yaşlarda kognitif etkilenme arttıkça kortikal katlanmanın azaldığı, sulkal mesafenin ve ventriküllerdeki genişlemenin arttığı bildirilmiştir Yue ve ark. (14), Jack ve ark. (107), Nestor ve ark. (95). Gelişen nörodejenerasyonu göstermede sulkuslardaki ve ventriküllerdeki genişlemenin güvenilir bir belirteç olduğu, hastalığın progresyonu ile korele olarak artış gösterdiği ve erken tanıda yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür Jack ve ark (107), Nestor ve ark. (95). Atrofinin değerlendirilmesinde temporal ve frontal bölgelerin değerlendirilmesi ile santral sulcus ve ventriküllerin genişliği kullanılmıştır Breteler ve ark. (108), Yue ve ark. (14), Whitwell ve ark. (102).

Tüm hastaların MR'ları 3T Philips Achieva cihazı ile yapıldı.



Resim 5.1 - Sulkal atrofi derecelendirmesinde kullanılan analog skala Yue et al (14).

Sulcal Atrofi; santral sulkusun en iyi görüldüğü yer olarak kabul edilen “omega” işaretinin görüldüğü lokalizasyonda axial T1 (TR= 8.2 ms, TE= 3.8 ms, FOV 256 MM2, matriks 256x240, 1 mm kesit kalınlığı, total 190 kesit, 8.53 sn görüntüleme zamanı) kesitlerinde santral sulkus genişliği, interhemisferik fissür ve diğer kortikal sulkusların genişliği 0–9 arasında derecelendirildi.



Resim 5.2 - Ventriküler atrofi derecelendirmede kullanılan analog skala Yue et al. (14).

Ventriküler atrofi; lateral ventriküllerin frontal, oksipital hornlarının ve 3. ventrikülün birarada görüldüğü lokalizasyonda axial T1 (TR= 8.2 ms, TE= 3.8 ms, FOV 256 MM2, matriks 256x240, 1 mm kesit kalınlığı, total 190 kesit, 8.53 sn görüntüleme zamanı) kesitlerde 0–9 arasında derecelendirildi.

5.4.2.Klinik Testler

5.4.2.1. Nöropsikometrik Değerlendirme

Genel kognitif tarama Mini Mental Durum Testi (MMSE) ile değerlendirildi Güngen ve ark. (51). Digit Span ve Wechsler Hafıza Ölçeği (WMS) dikkatin ölçülmesi için kullanıldı Wechsler (54). Sözel bellek, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) ile değerlendirildi. Bu testte 15 kelime 10 tur boyunca tekrar edilir. Ardından hastadan bu kelimeleri 30 dk sonra tekrar hatırlaması istenir Öktem (52). WMS görsel alttestleri non-verbal belleği değerlendirmek için kullanılır Wechsler (54). Vizual- algısal

fonksiyonları değerlendirmede Benton Yüz Tanıma Testi (BFR) ve Judgement Çizgi Oryantasyonu (JLO) testleri kullanıldı. Frontal fonksiyonların değerlendirilmesinde Stroop Test ve sözel akıcılık testleri uygulandı Karakaş (53).

5.4.2.1.1. Mini Mental Durum Testi (MMSE):

Kognitif bozukluğun ağırlılığının ve zaman içerisindeki seyrinin nicel bir ölçütü olarak kullanılabilir. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanılan bir testtir Gürvit ve Baran (13).

5.4.2.1.2. Bellek testleri

5.4.2.1.2.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Sözel öğrenme ve serbest hatırlama türü belleği, geriye ve ileriye doğru bozucu etkiyi, anlık ve gecikmeli serbest hatırlamayı ve ayrıca tanıma belleğini ölçmektedir. Hippokampus ve temporal lobdaki hasarlara duyarlı olup bozuk performans özellikle sol hemisfer lezyonlarında ortaya çıkmaktadır Karakaş (53).

5.4.2.1.2.2. Wechsler Bellek Ölçeği (WMS)

Standardizasyonu yapılmış olan bu bataryanın dikkat, oryantasyon, anlık sözel ve sözel olmayan hatırlama, öğrenme etkinliği, gecikmeli hatırlama ve tanımayı ölçen alt testleri bulunmaktadır Wechsler (54).

Bu çalışmada, sözel olmayan, hastanın geometrik desenleri bellekte kaydedip tekrar geri getirerek çizilebilme yeteneğini değerlendiren bir WMS alt testi kullanılmıştır. Bu alt test, anlık ve gecikmeli yeniden üretim için kısa süreyle gösterilen görel olarak basit desenleri içerir Wechsler (54), Weintraub (65).

5.4.2.1.3.Frontal İşlevler Testleri

5.4.2.1.3.1.Sözel Akıcılık Testi:

Bu testte, deneklerden K, A ve S harfleriyle başlayan olabildiğince fazla kelime üretmeleri istenmektedir. Bu testteki, her bir harf için birer dakika süre verilmekte olup test toplam üç dakika sürmektedir. Deneklerden kelime üretirken dikkatli olmaları, şehir ismi, özel isim (örn: Ankara, Ahmet) ve ürettikleri fiilin değişik hallerini (örn: al, almak) kullanmamaları istenir. Bu çalışmada, deneklerin ürettikleri toplam kelime sayısı üzerinde durulur Goodglass ve Kaplan (71).

5.4.2.1.3.2.Stroop Testi:

Enterferans duyarlılığı ve uygunsuz otomatik cevapları baskılayamama (disinhibisyon), Stroop prosedürü ile özgül olarak değerlendirilebilir Brovermann (62), Comalti ve ark. (63), Stroop (64). Bu testte, siyah-beyaz baskılı renk kelimelerinin (kırmızı,mavi, yeşil) rastgele bir dizisinin yüksek sesle okunma süresi ölçülür. Sonra, eşit sayıda küçük dikdörtgenlerin renklerini (kırmızı,mavi,yeşil) söyleme süresi kaydedilir. Üçüncüsü, "enterferans durumu"dur. Kelimeler uyumsuz renklerde basılmıştır ve görev en az o kadar güçlü, daha otomatik eğilim olan kelimeyi okumayı baskılayıp, metnin rengini söylemektir. Yanıt zamanı kelimeyi okuma durumunda normal olarak daha hızlı, renk adlandırma durumunda biraz daha yavaş ve enterferans durumunda (stroop etkisi) en yavaştır. Komisyon hataları (yani kelimeyi okuma), enterferans durumunda daha otomatik yanıt eğilimini baskılayamamanın göstergesidir Weintraub (65).

5.4.2.1.3.3.Saat Çizimi Testi:

Saat çizimi testi, kişinin mekansal planlama ile ilgili becerisini gösterir. Hastadan büyükçe bir daire içine saat görünümü oluşturmak üzere sayıları yazması istenir. Yaş ve eğitim, testteki performansı oldukça etkileyen faktörlerdendir. Hastanın saat kollarını nasıl yerleştirdiği, sayıları sıraya göre yazıp yazmadığı, bu faktörlerden ne derece etkilendiğini gösterir Weintraub (65).

5.4.2.1.4.Vizyospasyal \ Vizyoalgısal İşlevler Testleri

5.4.2.1.4.1.Çizgi Yönü Belirleme Testi:

Açıların birbirinden ayırma yeteneği ve görsel mekansal algı, "Judgement Line Orientation (JLO)" Çizgi Yönü Belirleme Testi ile ölçülür Benton ve ark. (60), Benton ve ark. (61). Bu testte, hastadan ışınsal sıradaki çizgilerden iki uyaran çizgisinin açısal yönelimi ile eşleşenleri seçmesi istenir Weintraub (65). Sağ posterior serebral bölge hasarlı hastalarda bu teste ait skorlar özellikle düşük olmaktadır Benton ve ark. (61). Ortalama JLO performansı (30 maddenin 25'i doğru) iyi eğitilmiş bireylerde 70 yaşına dek korunmaktadır. Bu test sözel dolayımından görece olarak bağımsızdır fakat eğitim seviyesinden etkilenmektedir ve kadınlar ortalama olarak erkeklerden biraz daha az puan almaktadırlar Benton ve ark. (61).

5.4.2.1.4.2.Yüz Tanıma Testi:

Hastanın tanıdık olmayan yüzlerin fotoğraflarını eşleştirme (tanıma değil) becerisini gerektiren bir testtir. İlk 6 madde tam bir eşleştirme gerektirir. İzleyen maddelerde uyarıcı yüz, aynı kişinin değişik açılardan, değişik gölgelendirme ile çekilmiş tıpatıp aynı olmayan fotoğraflarıyla eşleştirilmelidir. Yüz oryantasyonu ve gölgelendirmede giderek daha karmaşık değişimler gösterildikçe, seçenekler daha fazla güçleşir Benton ve Van Alley (59).

5.4.2.2. Parkinson hastalığının klinik motor özelliklerinin değerlendirilmesi

Tüm hastalar Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor altskorlarına (UPDRS-III) ve Hoehn Yahr evrelerine göre değerlendirilmiştir Hoehn ve Yahr (55). Hastalar ayrıca Levodopa tedavisi sürecine ve dozajına göre de değerlendirilmiştir. Her hastanın günlük Levodopa alımı ölçülmüş ve kaydedilmiştir Fenelon (109).

5.4.2.2.1. Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS- III):

"Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS" ölçeğinin motor bulguları ölçen bölümüdür. Maddeler tek tek 0 ile 4 arasında değerlendirilir. Maddelerin ayrı ayrı puanları toplanır ve her bölüm için alt küme toplamı ve genel toplam puanı bulunur Fahn ve Elton (72). 0= en iyi muhtemel puan ve 199= en kötü muhtemel puan olmak üzere 199 muhtemel puan vardır.

5.4.2.2.2. Hoehn-Yahr skalası:

Parkinson Hastalığının şiddetini tanımlamamın bir yoludur Hoehn ve Yahr (56). Bu ölçek Parkinson Hastalığının 5 evresini tarif etmektedir. Ölçekteki ilerleme hastalığın ciddiyetinin kötüleştiğini göstermektedir Hoehn ve Yahr (55):

Evre I: Ana özellikler olan tremor, rijidite ya da bradikineziyi içeren Parkinson hastalığının unilaterale özellikleri

Evre II: Muhtemel konuşma bozuklukları, eğik postür ve yürümede bozulmanın yanısıra yukarıda belirtilen özelliklerin bilateral olması

Evre III: Denge zorlukları ile birlikte Parkinson hastalığının bilateral özelliklerinin kötüleşmesi. Hastalar halen bağımsız olarak işlevselliklerini sürdürebilirler.

Evre IV: Hastalar tek başlarına veya bağımsız olarak yaşayamazlar.

Evre V: Hastalar tekerlekli sandalye yardımına ihtiyaç duyarlar ya da yataktan çıkamazlar.

5.4.2.3. Demans evrelemesi için Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR):

Alzheimer tipi olduğu gibi, diğer demans biçimlerini de evrelendirmek için kullanılabilecek bir araçtır Hughes ve ark. (70).

Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Halen kullanılan skorlama sistemi Morris ve arkadaşları tarafından önerilmiştir Morris (57). Toplam 6 eksen (bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım), görüşme ve muayene sonuçları yargılanarak 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik taşır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bunun istisnalarından 1.si 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Diğer istisna ise bellek eksenini puanı 0,5 ise evre 0 olamaz. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0,5 kuşkulu demans, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır evre demans anlamına gelir. Evre 0,5 klinik tanı olarak çoğunlukla hafif kognitif bozukluğa (MCI) karşılık gelirken bu evredeki hastalar bazen çok hafif evre Alzheimer tipi demans kriterlerini de doldururlar. Altı eksenin puanlarının toplamı (CDR-KTS: kutu toplamları skoru) bir işlevsel bozulma ölçeği olarak da kullanılabilir Morris (57).

5.4.2.4. Davranışsal semptomların değerlendirilmesi testleri

Davranışsal semptomların değerlendirilmesi amacıyla ise Geriyatrik depresyon skalası (GDS) Ertan ve ark. (56) ve Nöropsikiyatrik değerlendirme envanteri (NPI) Akça-Kalem ve ark. (68) Türkçe uyarlaması hastalara uygulanmıştır.

5.4.2.4.1. Geriyatrik depresyon skalası (GDS):

Yaşlılarda depresyonu belirlemede en yaygın olarak kullanılan testtir Bonin- Guillame ve ark. (69). Hastaya, depresyona spesifik 30 maddeden oluşan kısa sorular sorulur. Bu sorulara yanıtlar evet veya hayır şeklinde verilir. Verilen cevaplar, "Research Diagnostic Criteria" kriterleri çerçevesinde değerlendirilir ve hastanın durumu normal, hafif depresif veya ağır depresif olarak sınıflandırılır Yesavage ve ark. (58), Bonin-Guillame ve ark. (69).

5.4.2.4.2. Nöropsikiyatrik değerlendirme envanteri (NPI)

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçektir Cummings ve ark. (66). Hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12 davranışsal alan (1.Hezeyanlar, 2.Hallüsinasyonlar, 3.Ajitasyon/Saldırganlık, 4.Depresyon/Disfori, 5.Anksiyete, 6.Elasyon/Öfori, 7.Apati/Kayıtsızlık, 8.Disinhibisyon, 9.İrritabilite/Labilite, 10.Anormal motor davranışı, 11.Uyku/Gece davranışları, 12. İştah ve Yeme değişimleri Bonin- Guillame ve ark. (69). Öncelikle tarama sorularıyla ilgili semptomun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o semptomun varlığını teyid ederse, o alana ait daha spesifik sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da semptomun sıklığı ("1 nadir"den, "4 çok sık-hergün"e) ve şiddeti ("1 hafif"ten, "3 ağır"a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144 olabilir. Her madde için o semptomun hasta yakını için doğurduğu sıkıntı 6 puan üzerinden (0 hiçten 5 çok ağıra) ayrıca hesaplanır Gürvit ve Baran (13), Akça- Kalem ve ark. (68).

5.4.2.4.3. Apati Testi:

Apati testi, Frontal Davranış Envanteri (FBI) içinde bulunan bir alttesttir. FBI; apati, ilgisizlik, düzensizlik, dikkatsizlik, kişisel ihmal, katılık, içgörü kaybı gibi konularla ilgili 24 maddeden oluşan, çoğunlukla frontal lob demanslarını ölçmede kullanılan bir testtir Kuczynski ve ark (81).

6.BULGULAR

6.1.Demografik Veriler

Tüm grupların cinsiyet dağılımları, yaş, eğitim yılı, hastalık süreleri, ventriküler ve sulkal atrofileri, UPDRS ve Hoehn-Yahr ortalama ve standart sapmaları Tablo 6.1 de verilmiştir.

Tablo 6.1 – Grupların demografik verileri, atrofi değerleri, UPDRS ve Hoehn-Yahr ortalama ve standart sapmaları

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
Cins (K \ E)	6 \ 5	6 \ 7	3 \ 6	1 \ 4
Yaş (ort±ss)	62,36 ± 8,35	61,08 ± 7,35	67,11 ± 8,17	71,8 ± 5,07
Eğitim Yılı (ort±ss)	2,27 ± 1,48	1,85 ± 1,21	0,78 ± 0,66	0,4 ± 0,54
Hastalık Süresi (ort±ss)	Yapılmadı	2,23 ± 1,01	2,56 ± 0,72	2,4 ± 0,54
UPDRS (ort±ss)	Yapılmadı	15,15 ± 4,98	18,56 ± 6,56	26,2 ± 7,05
Hoehn-Yahr (ort±ss)	Yapılmadı	1,58 ± 0,53	1,78 ± 0,66	2,3 ± 0,44
Ventriküler Atrofi (ort±ss)	1,82 ± 0,87	1,77 ± 1,16	2,89 ± 1,53	3,2 ± 2,28
Sulkal Atrofi (ort±ss)	3,55 ± 2,73	4,15 ± 1,99	4,78 ± 2,81	4,0 ± 1,58

Tablo 6.2 - Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

GRUPLAR	Yaş (p değeri)	Cinsiyet (p değeri)	Eğitim (p değeri)
Kontrol / PDNC	0,683	0,688	0,435
Kontrol / PDMCI	0,209	0,355	0,017*
Kontrol / PDD	0,042*	0,211	0,024*
Kontrol / PDMCI+PDD	0,033*	0,170	0,003**

*p<0,05

**p<0,01

Gruplar arasında demografik veriler karşılaştırılmıştır. Kontrol ve PDNC grubunun demografik özellikleri arasında farklılık görülmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile; PDMCI eğitim düzeyleri arasında, PDD yaş ve eğitim düzeyleri arasında ve birleştirilmiş kognitif bozukluğu olan Parkinson grubu (PDMCI+PDD)'nun yine yaş ve eğitim düzeyleri arasında bu grupların kontrollere göre daha yaşlı ve düşük eğitilmiş olmaları yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır. (Tablo 6.2)

6.2. Nöropsikometrik Değerlendirme

Tüm grupların genel kognitif düzeylerini gösteren Mini Mental Durum Testi (MMSE) skorları ortalaması ve standart sapması Tablo 6.3 de verilmiştir.

Tablo 6.3 – Grupların Mini Mental Durum Testi skorları ortalaması ve standart sapması

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
MMSE (ort±ss)	27,36 ± 1,5	25,85 ± 2,11	23,33 ± 2,64	18,4 ± 5,12

Tablo 6.4 - Gruplar arası MMSE karşılaştırması

GRUPLAR	Kontrol/PDNC	Kontrol/PDMCI	Kontrol/PDD	Kontrol/PDMCI +PDD
MMSE (p değeri)	0,061	0,002**	0,001*	0,000**

*p<0,05

**p<0,01

Gruplar arasında MMSE verileri ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma verileri tablo 6.4 de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile PD grubu MMSE değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, MMSE skorları için kontrol grubu ile PDMCI, PDD ve PDMCI+PDD grupları arasında giderek anlamlılığı artan bir farklılık gözlenmiştir.

Yine tüm gruplara uygulanan nöropsikometrik değerlendirmeden alınan skorlar ve SD leri bellek (tablo 6.5), yürütücü işlevler (tablo 6.6), görsel algısal işlevler (tablo 6.7) için aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 6.5 – Grupların sözel ve görsel bellek ile ilişkili parametrelerinin ortalaması ve standart sapması

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
SBST Anlık (ort±ss)	6 ± 1,41	4,62 ± 1,26	3,33 ± 1,58	2 ± 0
SBST Max Öğr (ort±ss)	14 ± 1,61	13,85 ± 1,67	9,67 ± 2,5	6,2 ± 0,83
SBST Öğr Puanı (ort±ss)	113,9 ± 17,42	102,77 ± 18,21	72,56 ± 17,19	44,8 ± 6,26
SBST Ken Hat (ort±ss)	12,64 ± 1,96	12 ± 2,12	7,67 ± 2,6	0,6 ± 1,34
SBST Tanıma (ort±ss)	1,64 ± 1,36	2,54 ± 1,45	5,44 ± 2,6	6,4 ± 3,57
WMS Gör An Hat (ort±ss)	9,55 ± 2,84	9,31 ± 3,17	4,22 ± 3,03	1,4 ± 1,67
WMS Uz Sür Hat (ort±ss)	11,5 ± 2,5	10,69 ± 2,81	6,56 ± 1,87	3,8 ± 3,11

Tablo 6.6 – Grupların yürütücü işlevlerle ilgili parametrelerinin ortalaması ve standart sapması

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
KAS (ort±ss)	34,18 ± 12,2	25,38 ± 14,44	12,22 ± 8,7	4,4 ± 4,72
Meyve-İnsan (ort±ss)	8,27 ± 3,0	7,08 ± 3,92	5,33 ± 1,87	2,6 ± 2,19
Hayvan Sayma (ort±ss)	20,55 ± 8,1	18,38 ± 4,85	12,33 ± 3,8	6,4 ± 3,5
Stroop Süre Fark (ort±ss)	46,45 ± 21,32	57,69 ± 15,55	40,67 ± 45,96	Yapılmadı
Stroop Hata (ort±ss)	2,18 ± 4,1	2,54 ± 6,85	6,33 ± 9,15	Yapılmadı
Stroop Düzeltme (ort±ss)	2,9 ± 3,98	5,08 ± 4,97	3,56 ± 3,81	Yapılmadı
Saat Çizme (ort±ss)	3,82 ± 0,4	3,92 ± 0,27	2,33 ± 1,41	0,8 ± 0,44

Tablo 6.7 – Grupların görsel algısal işlevlerle ilgili parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
Çizgi Yönü (ort±ss)	21,18 ± 5,45	19,46 ± 4,11	11,11 ± 6,5	4,2 ± 7,82
Yüz Tanıma (ort ± ss)	21,18 ± 1,78	20,69 ± 2,28	18 ± 2,87	15 ± 2

6.3 Davranışsal Bulgular

Tüm grupların davranışsal testlerden aldıkları puanların ortalama ve SD leri Tablo 6.8 de verilmiştir.

Tablo 6.8 – Grupların davranışsal bulgularla ilgili parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları

	Kontrol (n =11)	PDNC (n =13)	PDMCI (n= 9)	PDD (n=5)
NPI SxS (ort±ss)	Yapılmadı	3,31 ± 4,21	7,89 ± 6,03	26,4 ± 20,96
NPI Sıkıntı (ort±ss)	Yapılmadı	2,77 ± 3,56	3,0 ± 3,8	18,4 ± 10,5
Apati (ort ± ss)	26,18 ± 5,74	28,92 ± 7,53	28,67 ± 9,08	34 ± 6,6
GDÖ (ort±ss)	11,45 ± 6,47	14,08 ± 6,72	13,89 ± 4,59	13,4 ± 4,56
RBD Sor Skor (ort±ss)	2,55 ± 1,69	4,77 ± 2,38	4,78 ± 2,68	6,6 ± 2,88

6.4. Gruplar Arası Ventriküler ve Sulkal Atrofi Karşılaştırması

Kontrol grubu ile Pür Parkinson (PDNC), MCI bulguları gösteren Parkinson (PDMCI), Demanslı Parkinson (PDD) grupları ayrı ayrı ventriküler atrofi ve sulkal atrofi skorları açısından karşılaştırıldı. (Tablo 6.9) Sadece ventriküler atrofi bakımından kontrol grubu ile PDMCI grubu arasında istatistik anlamlılığa yakın bir p değeri izlendi (p=0.067) Bunun üzerine, MCI bulguları gösteren Parkinson grubu (PDMCI) ve Demanslı Parkinson (PDD) grubu birleştirilerek Kognitif bozukluk gösteren grup olarak adlandırıldı ve Kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu iki grubun ventriküler atrofi değerleri arasında yine sınırda istatistiksek olarak anlamlı (p=0.055) bir fark görüldü. (Tablo 6.9)

Tablo 6.9 - Gruplar arası Ventriküler ve Sulkal Atrofi karşılaştırması

GRUPLAR	Ventriküler Atrofi (p değeri)	Sulkal Atrofi (p değeri)
Kontrol / PDNC	0,907	0,523
Kontrol / PDMCI	0,067	0,322
Kontrol / PDD	0,094	0,724
Kontrol / PDMCI+PDD	0,055	0,353

6.5. Sulkal ve ventriküler atrofi ile klinik, nöropsikometrik, davranışsal parametrelerin Korelasyon analizi

Ventriküler atrofi ve sulkal atrofi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. (Tablo 6.10) (Tablo 6.11)

Ventriküler atrofi ile; Mini Mental Durum Testi (MMSE) skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofi değerleri ile Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (CDR) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofi değerleri ve Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofının yaş ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofının, sözel bellek ile ilişkili SBST anlık, SBST max. öğrenme, SBST öğrenme puanı ve SBST spontan hatırlama parametreleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görülürken, yine sözel bellek ile ilişkili SBST tanıma parametresiyle ventriküler atrofi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. Görsel bellek ile ilişkili WMS görsel anlık hatırlama skoru ile ventriküler atrofi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofının, yürütücü işlevleri gösteren sözel akıcılık ile ilişkili KAS ve Hayvan sayma skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görüldü. Ventriküler atrofi değerleri ile vizyospasyal / vizyolojik becerilerden sorumlu Saat Çizme Testi, Benton Yüz Tanıma testi ve Benton Çizgi Oryantasyon

Testi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görülmüştür.
(Tablo 6.10)

Tablo 6.10 – Ventriküler atrofi ile nöropsikometrik değerler arasındaki korelasyon

Korelasyon / Anlamlılık Tablosu	Ventriküler Atrofi	
	r	P
Sulkal Atrofi	0,328*	0,044
SBST Anlık	-0,429**	0,007
SBST max Öğr	-0,459**	0,004
SBST Öğr Puanı	-0,462**	0,003
SBST Ken Hat	-0,474**	0,003
SBST Tanıma	0,413**	0,010
WMS Gr An Hat	-0,472**	0,003
Hayvan Sayma	-0,348*	0,032
CDR	0,389*	0,016
Yaş	0,385*	0,017
Yüz Tanıma	-0,434**	0,006
MMSE	-0,425**	0,008
Saat izme	-0,504**	0,001
KAS	-0,459**	0,005
izgi Yönü	-0,584**	0,000
UPDRS	0,404*	0,036

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Sulkal atrofi değerlerinin, yaş ve cinsiyet ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü. Sulkal atrofi değerlerinin, NPI sıkıntı değerleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif korelasyon görüldü. (Tablo 6.11)

Tablo 6.11 – Sulkal atrofi ile nöropsikometrik değerler arasındaki korelasyon

Korelasyon / Anlamlılık Tablosu 2	Sulkal Atrofi	
	r	P
Açıklamalar		
Ventriküler Atrofi	0,328*	0,044
Cinsiyet	0,433**	0,007
Yaş	0,354*	0,029
NPI sıkıntı	-0,439*	0,046

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

7. TARTIŞMA

Gur ve ark. (73), yaş aralığı 18 ile 80 arası olan, 34 erkek ve 35 kadından oluşan toplam 69 sağlıklı birey üzerinde MR çalışması yapmışlardır. Bu bireylerin MR'da T2 görüntülerinden faydalanmış, yaş ve cinsiyetin beyin hacminde nasıl bir etki oluşturduğunu incelemek istemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda; erkeklerin beyin hacminin kadınlardan 91 ml daha fazla olduğu, serebrospinal sıvı (CSF) hacminin kadınlardan 20 ml daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, yaş ve beyin hacmi arasında anlamlı negatif korelasyonlar görülürken, yaş ile CSF arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Yaşlı erkeklerde en çok sol hemisferde belirgin atrofi görüldüğünü, kadınların yaş ile ilintili atrofilerinin ise daha simetrik ve erkek cinsiyetinde görülen atrofi kadar belirgin olmayan bir atrofi olduğunu gözlemlenmiştir. Ayrıca, kadınların mental yeteneklerde yaştan etkilenme oranlarının erkeklere göre daha düşük olduğunu gözlemlenmiştir.

Schneider ve ark. (75) yaptıkları çalışmada, yaşları 37-83 arasında olan 89 erkek 84 olmak üzere toplam 173 Parkinson hastası üzerinde Bilgisayarlı Tomografi (CT) çalışması yapmışlar ve elde edilen sonuçların hastaların standardize nörolojik ve psikopatolojik testleriyle korelasyonunu incelemişlerdir. Levodopa tedavisi görmüş ve tedavi görmemiş hasta grupları karşılaştırılmış, özellikle ventriküler ve kortikal atrofisi olan hastaların CT bulguları ile ciddi klinik semptomatolojiler ve günlük aktivitelerdeki düşük performans arasında korelasyon saptanmıştır. Özellikle ventriküler dilatasyonu veya kortikal atrofisi olan hastalarda motor performans ile basit ve kompleks reaksiyon süreçleri için de anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca, yine aynı çalışmada, ilerleyen yaş ile birlikte ventriküler atrofide ve kognitif bozukluklarda artışın olduğunu saptadılar.

Camicioli ve ark. (74), demanslı olmayan 33 parkinson hastası ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 39 kontrol bireyleri üzerinde 36 ay süren MR çalışması yapmıştır. Bu çalışmada, bireylerin MR görüntüleri başlangıçta, 18 ay sonrasında ve 36 ayın sonunda incelenerek, ventriküler ve sulkal atrofilerinin 36 ay sonunda nasıl

değiştğine, bilişsel yıkım ve demansla sonuçlanıp sonuçlanmadığına bakılması amaçlanmıştır. Çalışmalarının sonunda, 10 hastanın ve 3 kontrolün demans geliştirdiğini gözlemlemişler, ayrıca ventriküler değişimin, MMSE skorlarıyla ve Parkinsonda demans gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Gri madde atrofisinin, demanslı ve demanslı olmayan Parkinson hastalarında oldukça yüksek olduğunu, buna karşın; ak madde değişikliklerinin önemli farklılıklar göstermediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca ventriküler atrofinin, Parkinsonun erken aşamalarındaki kognitif becerilerde azalmayla aynı zamanlarda başlamış olabileceği tahmininde bulunmuşlardır.

Anderson ve Bigler (76), travmatik beyin hasarlı 38 hasta üzerinde çalışmıştır. Hasarın olduğu gün çekilen bilgisayarlı tomografi (CT) görüntüleri ile travma sonrası MR görüntüleri karşılaştırmışlardır. Ventriküller ve birçok beyaz ve gri madde yapıları ölçmüşler, ventriküler hacimde ve ak maddenin tüm ölçümlerinde önemli değişiklikler kaydetmişlerdir. Putamen/globus pallidus haricindeki gri madde alanlarında önemli değişiklikler gözlemlememişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada, hastaları ventriküler değişikliklerine göre sınıflandırarak nöropsikolojik değerlendirmelerine bakmışlardır. Ventriküler değişikliğin en yüksek görüldüğü grupta bellek skorlarının en düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.

Annweiler ve ark. (77), lateral ventrikül hacminin ve beyin atrofi ölçümlerinin MCI olan yaşlı hastalarda yürüyüş hızıyla ilişkili olup olmayacağını belirlemek amacıyla hidrosefalus olmayan 20 MCI'lı hasta (%35'i kadın) üzerinde çalışma yaptı. Kantitatif yürüyüş performansı GAITRite 6m elektronik portatif yürüyüş yoluyla ölçmüşlerdir. Beyin ventrikül hacimlerini 3 boyutlu T1 MR görüntülerinden faydalanarak semi-otomatik software ile kuantifiye etmişlerdir. Çalışmanın sonunda, beynin ventrikül hacminin yürüyüş hızıyla ters korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Sol ventrikül hacminin yürüyüş hızında düşüş ile korele olduğunu, bununla birlikte sağ ventrikülün herhangi korelasyon göstermediğini saptamışlardır. Yavaş yürüyüşün özellikle yürütücü işlevlerde kognitif bozukluğu olan hastalarda daha büyük ventriküler hacim ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Gordon ve ark. (78), frontotemporal lobar dejenerasyonu (FTLD) olan 32 hasta ile yaş ve cins bakımından eşleştirilmiş 24 sağlıklı kontrol arasında MRI ve davranışsal testler uygulamışlardır. 32 FTLD hastaları kendi içinde 11 davranışsal frontotemporal demans, 11 semantik demans, 10 progresif nonfluent afazisi olan hastalar olarak alt gruplara ayrılıyordu. Yıllık beyin atrofisinin hesaplanması için volümetrik MRI görüntülerinin değerlendirilmesinde Brain Boundary Shift Integral (BBSI) ve Ventricular Boundary Shift Integral (VBSI) yarı otomatik yazılımlar kullanmışlardır. Nöropsikolojik testlerden Mini-Mental Durum Testi (MMSE), Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB), Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR) ve Nöropsikiyatrik Envanterin (NPI) bakıcı sıkıntı skalasını (Caregiver Distress Scale) kullanmışlardır. Çalışmada, volümetrik ölçümlerin davranış ile ilişkisini incelemişlerdir. Tüm FTLD hasta alt gruplarının her birini kontrol ile karşılaştırmışlar, bu hasta alt gruplarının beyin atrofilerinin kontrolden oldukça fazla olduğunu saptamışlardır. Yine ventriküler genişleme oranlarının FTLD alt gruplarında kontrollere göre oldukça fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. MMSE, FAB, CDR değerlerinin MRI değerleriyle ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ridha ve ark. (79), çalışmalarında 52 Alzheimer hastasının T1 MR görüntülerinden faydalanarak MRI ve kognitif ölçümleri incelemişlerdir. Kognitif işlevlerin ölçülmesi için hastalara MMSE testi, Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nin Kognitif Alt-skalasını, Demans için Engellilik Değerlendirmesi (Disability Assessment for Dementia), CDR uygulamışlardır. Hipokampal atrofiyi manuel ölçüm yöntemleriyle hesaplamışlardır. Çalışmanın sonucunda, beyin atrofisi veya ventriküler büyümenin kognitif performansta düşüş ile korele olduğunu gözlemlemişlerdir. En güçlü ilişkiyi MMSE skorlarıyla beyin atrofisi arasında gözlemlemişlerdir. Hipokampal atrofi ve kognitif skalalarla önemli bir ilişkililik gözlemlememişlerdir.

Morasescu ve ark. (80), MS hastaları üzerinde yapmış oldukları MRI çalışmasında, tempora-pariyeto-okspital hasarlanmanın vizyospasyal / vizyokonstrüksiyonel becerilere etkisini araştırmak istemişlerdir. Bunun için, 21 vizyospasyal / vizyokonstrüksiyonel becerilerinde hasarlanma olan hastaları, kognitif hasarlanması olmayan 13 hasta bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Bölgesel

lezyon hacminin ölçülmesinde FLAIR ve T1 görüntülerde yarı otomatik ölçüm metodu kullanmışlardır. Subkortikal atrofinin ölçülmesinde ise bikaudat oran ve 3. ventrikül genişliğinden faydalanmışlardır. Çalışmanın sonucunda, kognitif bozukluğu olan bireylerde lezyon hacminin daha geniş alanlara yayıldığını tespit etmişlerdir. Bölgesel lezyon hacminin, bikaudat oran ve 3. ventrikül genişliğinin kognitif bulgular ile ters korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir. En güçlü korelasyonu ise, 3. ventrikül genişliği ile vizyokonstrüksiyonel beceriler arasında gözlemlemişlerdir. Volümetrik FLAIR ile tespit edilen bölgesel lezyonun, vizyospasyal becerilerle bağlantılı olduğunu gözlemlemişlerdir.

Nagano-Saito ve ark. (8), yaptıkları çalışmada, kontrol gruplarıyla, demanslı olan ve olmayan Parkinson hastalarının gri madde atrofi oranlarını karşılaştırmak ve kognitif hasarlara neden olan beyin lezyonlarını belirlemek için voksel bazlı morfometri (VBM) yöntemini kullanmışlardır. Demanslı olmayan hastalarda yürütücü işlevler ve vizyospasyal fonksiyonların ölçülmesinde Raven Colored Progressive Matrices (RCPM) testi uygulamışlardır. Bu testten alınan skorlarla yerel gri madde yoğunluğu arasındaki korelasyona bakmışlardır. Demanslı olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında temporal lob, dorsolateral prefrontal korteks, talamus ve kaudat nukleusu olduğu kadar, anterior singulat girus ve hipokampusu da içeren limbik/paralimbik ve prefrontal korteks bölgelerinde atrofik farklılıklar gözlemlemişlerdir. RCPM skorunun, dorsolateral prefrontal korteks ve parahipokampal girustaki gri madde yoğunluğu ile pozitif korele olduğunu gözlemlemişlerdir. Parkinson hastalığında görülen atrofilerin genelde prefrontal ve limbik/paralimbik bölgelerde görüldüğünü, bu atrofik değişikliklerin Parkinson Hastalığı'nda demans gelişimi ile bağlantılı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Apostolova ve ark. (37), 20 normal kontrol (NC), 12 kognitif açıdan normal Parkinson hastası (PDND), 8 hafif bilişsel bozukluk bulguları gösteren Parkinson hastası (PDMCI), 15 Demanslı Parkinson hastası (PDD) arasında yaptıkları radyal yoğunluk haritalaması (RDM) çalışmasında, 3D yapısal ve volümetrik farklılıkları incelemişlerdir. Hipokampus, kaudat nukleus ve lateral ventriküller arasındaki yapısal ve volümetrik farklılıklarla UPDRS-III ve MMSE skorları arasındaki korelasyonu

incelemişlerdir. Demanslı Parkinson hastalarında, kontrol grubuna göre önemli derecede sol medyal, lateral medyal ve sağ medyal atrofi tespit etmişlerdir. PDD grubunda PDND grubuna göre sağ medyal ve lateral kaudat atrofi bakımından farklılıklar gözlemlemişlerdir. PDMCI grubunu, NC grubu ile karşılaştırdıklarında sol lateral kaudat bölgede önemli atrofiler gözlemlemişlerdir. Demanslı Parkinson hastalarında (PDD) sağ ve sol ventriküllerin NC ve PDND'ye nazaran özellikle oksipital horn dominansisiyle daha büyük olduğunu gözlemlemişlerdir. Gruplar arasındaki bölgesel farklılıkları radyal distansta kaudat nükleus için %20-%30 ve ventriküller için %5-%20 olarak tespit etmişlerdir. UPDRS-III skorları ile ventriküler büyüme arasında korelasyon gözlemlemişlerdir. MMSE skorlarının kaudat nükleus atrofisi ve posterior lateral ventriküllerde genişleme ile arasında önemli korelasyon gözlemlemişlerdir. Parkinson hastalığında kognitif yıkımın anterior kaudat atrofi ve ventriküler büyüme ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Taki ve ark. (82), yaşları 20 - 69 arası olan 1460 bireyle Voxel Bazlı Morfometri (Voxel Based Morphometry- VBM) ve İlgili Bölge (Region of Interest- ROI) analizlerini içeren MRI çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada, gri madde yapısı ve yaş arasındaki ilişkiyi belirlemek ve cinsiyet ile hemisfer atrofileri arasındaki interaksiyonun bu ilişkiyi nasıl etkilediğini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmanın sonunda, genel gri madde hacminin her iki cinsiyette de, yaş ile ve gri madde oranıyla önemli negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. (Gri madde oranı; gri madde hacminin intrakranyal hacme bölünmesiyle bulunur.) Yaş ve cinsiyetin gri madde oranına önemli etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Taki ve ark. (83), 109 sağlıklı bireyle birlikte çalışmışlar, MR'da volümetrik analizler ve VBM aracılığıyla yaşa bağlı olarak artan genel ve bölgesel gri/ak madde hacimleri ile semantik ve kısa süreli bellek arasında oluşan korelasyonu incelemeyi amaçlamışlardır. Bunun için, Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği'nin Bilgi (Information) ve Sayı Dizisi (Digit Span) alt testleri uygulamışlardır. Sayısı dizisi testi skorlarıyla gri madde oranları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulmuşlardır. Bilateral anterior temporal lobdaki bölgesel gri madde hacmi ile Bilgi alt testi skorları arasında

anlamli pozitif korelasyonlar bulmuşlardır. Kognitif testler ile ak madde hacmi arasında anlamli korelasyon gözlemlenmemişlerdir.

Cordato ve ark. (84), yaptıkları çalışmada 3D MRI bazlı volümetri yöntemi kullanarak, 23 kontrol, 17 Parkinson hastası ve 21 Progresif Supranuklear Palsy (PSP) hastası olan bireyler arasında bölgesel beyin hacimleri ölçüldü. Çalışmada kortikal, subkortikal ve ventriküler hacimlerinin, motor engellilik ve kognitif rahatsızlığın genel içeriğiyle ilişkisine bakmışlardır. Parkinson hastalarına yapılan MRI ölçümlerinde hipokampal hacmin korunduğunu tespit etmişlerdir. PSP'li hastaların, kontrol ve Parkinson hastalarından genel beyin hacminde eksilme, ventriküler genişleme ve frontal kortekste orantısız atrofi ölçümü nedeniyle ayrıldığını belirtmişlerdir. PSP'li hastaların kontrol grubuna göre kaudat nükleustaki atrofi miktarlarının oldukça farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bununla birlikte, tüm beyin hacmindeki eksilmeye nazaran bu atrofının şiddetinin hafif ve orantılı olduğunu belirtmişlerdir. PSP'de frontal gri madde hacmindeki çeşitliliğin davranışsal rahatsızlıkların ölçüsüne bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Lewis ve ark. (85), 10 sağlıklı kontrol, kognitif hasarı olmayan 10 hasta, yürütücü işlevlerde kognitif hasarı olan 11 hasta bireyler üzerinde fMRI çalışması yapmışlardır. Kognitif hasarlı olan ve olmayan hastalar arasında frontal ve striatal bölgelerdeki değişikliklerin çalışma belleği paradigmasındaki düşüş ile ilişkisine bakmayı amaçlamışlardır. Kognitif bozukluğu olan hastalarda, kognitif bozukluğu olmayan hastalara göre çalışma belleği süreçleri esnasında spesifik striatal ve frontal lob bölgelerinde sinyal yoğunluğunda önemli bir düşüş kaydetmişlerdir. Ayrıca bu bireylere UPDRS, Hoehn-Yahr, MMSE, Verbal ve kategorik akıcılık testleri, çeşitli bellek testleri (Pattern and Spatial Recognition Memory), Londra Kulesi Planlama Testi, Beck Depresyon Ölçeği gibi nöropsikolojik ve klinik testler uygulanmışlardır. Çalışmanın sonunda, hasta alt grupları arasında MMSE değerleri açısından önemli farklılıklar gözlemlenmemişlerdir. Verbal akıcılık, motor gecikme, şekil ve mekan tanıma becerileri açısından da anlamli farklar gözlemlenmemişlerdir. Testler esnasında verilen görevler zorlaştıkça çalışma belleğinde daha düşük performans

gözlemlemiştir. Görevlerin zorluğu artıkça motor yanıt ve kognitif yanıt sürelerinde artış gözlemlemiştir.

Ritchie ve ark. (86), yaş ortalaması 73 (n= 657) ve 76 (n= 465) olan iki ayrı grup arasında yaptıkları MRI çalışmasında ve beyin hacmini ölçmüşlerdir. Ayrıca bireylerin akışkan zeka, muhakeme belleği ve çalışma belleği ölçümü için Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS-III) kullanmışlardır. Bireylerin epizodik, spasyal ve verbal belleklerini ölçmek için Wechsler Bellek Ölçeğini (WMS-III) uygulamışlardır. Olası demans durumunu değerlendirmek için MMSE testi uygulamışlardır. Beyin hacminde meydana gelen değişikliklerin, özellikle ak madde lezyonlarının, kognitif yeteneklerde düşüş ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. İleri yaşlarda beynin gri ve ak madde hacminde düşüş ve ak madde lezyonlarında artış gibi meydana gelen doku değişikliklerinin yaş ile bağlantılı kognitif hasarlanmaları açıklamada yardımcı veriler olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sheltens ve ark. (87), 21 kontrol ve 21 Alzheimer hastası üzerinde MRI çalışması yapmış, bu çalışmada iki grup arasında medyal temporal lob atrofisi (MTA) farklarını ve bu farkların bazı kognitif becerilere etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Alzheimer hastalarında, kontrol grubuna göre MTA derecesinin oldukça yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca MTA derecelerinin MMSE ve bellek testleriyle arasında güçlü bir korelasyon gösterirken, mental hız testleriyle zayıf korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Garcia- Diaz ve ark. (88), yaş cinsiyet ve eğitim bakımından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol, 92 Parkinson hastası üzerinde çizgi oryantasyon testi (JLO), görsel şekil ayırtama (VFD) testi ve yüz tanıma testi (BFR) uygulamışlardır. Bununla birlikte, bireylerin 3T MRI görüntüleri almışlardır. Yapılan testlerin sonuçlarıyla MR görüntüleri arasındaki korelasyonu incelemiştir. Çalışmanın sonunda, hastalar ve kontroller arasında çizgi oryantasyonu, görsel şekil ayırtama ve yüz tanıma testi bakımından önemli farklılıklar gözlemlemiştir. Ayrıca gruplar arası MR görüntüleri karşılaştırıldığında, kortikal kalınlık, gri madde hacmi ve ventriküler

sistemde önemli farklılıklar gözlemlenmişlerdir. Bütün vizyospasyal/ vizyolojik testlerin global atrofi ölçümleriyle korele olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızın sonuçları, görsel skala'nın özellikle ventriküler atrofi skorlarının Parkinson hastalığında kognitif bozulma ve demansiyel süreç ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın sulkal atrofi skorları, PD de ortaya çıkan kognitif yıkımla ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu PD de ortaya çıkan ve demansa ilerleyen kognitif bozulma sürecinin var olan bilgi birikimi ile uyumlu biçimde ağırlıklı olarak "subkortikal atrofi" ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Korelasyon analizleri ventriküler atrofi skorları ile kognitif yıkımın şiddetini gösteren MMSE skorları ile negatif, CDR skorlarıyla pozitif korelasyonu göstermesi de aynı şekilde PD da kognitif yıkımın demansiyel sürece ilerlemesi ile ventriküler atrofinin derinleşmesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bu bulgu, yukarıda değinilen Gordon ve ark.(78), Camicioli ve ark. (74) çalışmalarındaki bulgularla uyumludur.

Ventriküler atrofi skorlarının artışı ile PD da hastalığın şiddetini gösteren UPDRS skorları arasında da pozitif bir korelasyon izlenmektedir. Bu da hastalık süreci ile ventriküler atrofi ve kognitif yıkımın ilişkililiğini göstermektedir. Bu bulgu, yukarıda değinilen Apostolova ve ark. (37) çalışmalarındaki bulgularla uyumludur.

Nöropsikometrik testler ile ortaya konulan kognitif yıkım paterni ile de ventriküler atrofi arasında bir korelasyon izlenmiştir. Burada izlenen PD bildirilen kognitif yıkım paterni olan yürütücü işlevler ve görsel algısal işlevlerde ön planda etkilenme ile giden kognitif yıkım paterni ile ventriküler atrofinin ilişkililik gösterdiğiidir. Bu bulgu, yukarıda değinilen Nagano-Saito ve ark. (8) çalışmalarındaki bulgularla uyumludur.

Ancak bellek işlevleriyle de ventriküler atrofi korelasyon göstermektedir. Bu bulgu, yukarıda değinilen Anderson ve Bigler (76)'in çalışmalarındaki bulgularla uyumludur. Bu patern detaylı incelendiğinde korelasyonun bellekte öğrenme gücüğü, kendiliğinden geri getirme ve anlık öğrenme gibi skorlar ile negatif, ancak tanıma işlevi ile pozitif bir korelasyon izlenmektedir. Bu patern PD de izlenen kayıt belleğinin

kısmen korunduğu daha çok frontal işlevlerdeki bozulmanın bir yansıması tarzında bellek bozukluğunu çağrıştırmaktadır.

Ağırlıklı olarak kortikal atrofiyi gösteren sulkal atrofi skorları ventriküler atrofi skorları ile pozitif bir korelasyon gösterse de, örneklem grubumuzda PD de kognitif yıkım ile sulkal atrofi skorları ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu, yukarıda değinilen Taki ve ark. (83) çalışmalarındaki bulgularla uyumluluk gösterirken, özellikle ak madde lezyonlarının kognitif yeteneklerde düşüş ile ilişkili olduğunu ileri süren Ritchie ve ark. (86)'ın çalışmalarıyla uyum göstermemektedir.

Sulkal atrofi skorları ayrıca yukarıda değinilen PD'nin klinik şiddetini gösteren UPDRS gibi parametreler ile, nöropsikometri skorları ile ve demans şiddeti ile ilişkili MMSE ve CDR skorları ile de korelasyon göstermemiştir.

Sulkal atrofi skorları yaş ile ve kadın cinsiyeti ile pozitif korelasyon içindedir. Bu bulgu, yukarıda değinilen Gur ve ark. (73) ve Taki ve ark. (82) çalışmalarındaki bulgularla uyumludur. Yine sulkal atrofi PD ile bağlantılı olarak ise davranışsal semptomların şiddetini gösteren NPI skorları ile korele bulunmuştur.

Sonuç olarak; çalışmamız PD de kognitif yıkım ve demansiyel sürecin daha çok hastalığın asıl etkilediği subkortikal yapılardaki atrofi ile ilişkili olduğunu, sulkal atrofi skorlarının gösterdiği kortikal atrofının PD de kognitif yıkımdan ziyade yaş ve cinsiyetin etkisini yansıttığını ve davranışsal semptomlar ile ilişkililik gösterdiğini orataya koymaktadır.

8.SONUÇ

Çalışmamızda saptadığımız, hastalarda artan yaş ile birlikte ventriküler ve sulkal atrofi değerlerinin artması, artan ventriküler atrofi değerlerinin kognitif eksikliklerle korelasyon göstermesi, ventriküler atrofi artışının MMSE skorlarında düşüş ile güçlü bir korelasyonunun görülmesi, ilerleyen yaş ile birlikte demans gelişim riskinin yükseldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, sulkal atrofi ile herhangi kognitif bir parametre arasında anlamlı bir korelasyon görülmemesi, bize sulkal atrofinin Parkinsonda kognitif işlevlerin iyi bir belirteci olmadığı, buna karşın, ventriküler atrofi'nin Parkinson hastalığındaki bilişsel bozulma ve demansa gidişi gösteren çok daha yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Ventriküler atrofinin gerçekleşmesinden anatomik olarak en çok etkilenen periventriküler bölgedeki gri madde elemanları bazal gangliyonlar ve talamustur.

Yaptığımız çalışmada ventriküler atrofinin artması ile görülen MMSE skoru ve SBST anlık skorlarında azalma; ventriküler atrofinin, ön çekirdekleri spontan dikkat ve kısa süreli öğrenme belleği ile ilişkili olan talamusta hasarlanmaya sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, ventriküler atrofinin artmasıyla birlikte vizyospasyal / vizyokonstrüksiyonel beceriler, yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek ile ilişkili bir çok parametrenin anlamlı bir korelasyonla azaldığını tespit ettik. Bu durum; ventriküler atrofinin, periventriküler bölgedeki bir bazal gangliyon çekirdeği olan, kortikal ve subkortikal bir çok bölgeyle bağlantısı bulunan putamende de hasarlanma meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Ventriküler ve sulkal atrofi değerlerini ölçtüğümüz bu MRI çalışması, kognitif bozukluğu olan ve olmayan Parkinson hastaları üzerinde yaptığımız Nöropsikometrik

değerlendirmeyi tamamlayacak nitelikte bir anatomik çalışmadır. Çeşitli istatistiksel testler kullanarak yaptığımız MRI ve Nöropsikometrik test sonuçları karşılaştırması, kendi içinde kognitif ve anatomik açıdan çeşitlilik gösteren Parkinson hastaları arasında Klinik olarak objektif bir değerlendirme aracı olarak görsel skala nın özellikle ventriküler atrofi skorları kognitif yıkım ve demensa gidişin takibinden kullanılabilir bir ölçektir.

9.KAYNAKLAR

1. Pfeiffer HCV, Løkkegaard A, Zoetmulder M, , Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 307–318.
2. Álvarez-Avellón, Tania, Óscar Arias-Carrión, and Manuel Menéndez. "Neuropsychiatric symptoms and associated caregiver stress in geriatric patients with Parkinson's disease." *Neurology & Neuroscience*, 2015 Vol 1 No:5
3. Kehagia, Angie A., Roger A. Barker, and Trevor W. Robbins. "Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease." *Lancet Neurology*, Vol. 9, No. 12, N/A, 12.2010, p. 1200-1213.
4. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, D. Weintraub, K. Marder, J. Kulisevsky et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21; 75(12): 1062–1069.
5. Goldman, J. G., and I. Litvan. "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease." *Minerva Med*. 2011 Dec;102(6):441-59.
6. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, 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 May 8;56(9):1133-42.
7. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. "Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD." *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1687-9.
8. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):224-9.
9. Brück A, Kurki T, Kaasinen V, Vahlberg T, Rinne JO. "Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1467-9.
10. Mak, E., Zhou, J., Tan, L. C., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., & Kandiah, N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013, jnnp-2013-305805.

11. Melzer TR1, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ et al. "Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):188-94.
12. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, Bronnick KS et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 1;26(2):297-301
13. İ. Hakan Gürvit, Bengi Baran. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Arch Neuropsychiatry*; 2007, 44: 58-65.
14. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH et al. Sulcal, ventricular and white matter changes at MR imaging in the aging brain: Data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):33-9.
15. Aarsland et al. Norwegian Park West Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*; 2009, 72(13):1121–6.
16. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristic of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Mar;16(2):268-77.
17. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. "Tip of tongue" phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology*. 1982 May;32(5):567-70.
18. Bastiaanse Roelien; Leenders Klaus L. Language and Parkinson's disease. *Cortex*, 2009, 45.8: 912-914.
19. G Fenelon, F Mahieux, R Huon, M Ziegler "Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors". *Brain* 2000-123: 733-45.
20. Pagonabarraga, Javier, and Jaime Kulisevsky. "Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease." *Neurobiology of disease* 46.3 (2012): 590-596.
21. Yaroslav Wintera, Sonja von Campenhausena, Martin Arenda, Katia Longoc, Kai Boetzelb, Karla Eggerta, Wolfgang H. Oertela, Richard Dodela. "Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: results of an Italian cohort study." *Parkinsonism & related disorders* 17.4 (2011): 265-269.
22. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2005, 20.10: 1255-1263.

23. Riedel O., Klotsche J., Spottke A., Deuschl G., Förstl H., Henn F et al. "Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease." *Journal of neurology* 257.7 (2010): 1073-1082.
24. Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, 2006, 21.9: 1343-1349.
25. Jokinen P., Scheinin N. M., Aalto S., Någren K., Savisto N., Parkkola R et al. [11 C] PIB-, [18 F] FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Parkinsonism & related disorders*, 2010, 16.10: 666-670.
26. Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population based study. *Annals of neurology*, 2012, 71.1: 49-56.
27. Postuma R. B., Bertrand J. A., Montplaisir J., Desjardins C., Vendette M., Rios Romenets S et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders*, 2012, 27.6: 720-726.
28. Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain*, 2012, 135.1: 161-169.
29. Aarsland D., Kvaløy J. T., Andersen K., Larsen J. P., Tang M. X., Lolk A. et al. The effect of age of onset of Parkinson's disease on risk of dementia. *J Neurol*; 254: 38-45, 2007.
30. Van Rooden S. M., Colas F., Martínez Martín P., Visser M., Verbaan D., Marinus J et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2011, 26.1: 51-58.
31. Burton E. J., McKeith I. G., Burn D. J., Williams E. D., & O'Brien J. T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 2004, 127.4: 791-800.
32. Kenny, Eva R., Emma J. Burton, and John T. O'Brien. "A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with Lewy bodies." *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008, 26.3: 218-225.

33. Lyoo, Chul Hyung, Young Hoon Ryu, and Myung Sik Lee. "Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia." *Movement Disorders* 2010, 25.4: 496-499.
34. Song SK, Lee JE, Park HJ, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders*, 2011, 26.2: 289-296.
35. Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E. et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 2011, 68.12: 1562-1568.
36. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007, 78.3: 254-259.
37. Apostolova L. G., Beyer M., Green A. E., Hwang K. S., Morra J. H., Chou Y.-Y., et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov. Disord.*, 25: 687–695. doi:10.1002/mds.22799. 2010
38. Burton E. J., McKeith I. G., Burn D. J., & O'Brien J. T. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Movement disorders*, 2005, 20.12: 1571-1576.
39. Bohnen, Nicolaas I., and Roger L. Albin. White matter lesions in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7.4: 229-236.
40. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population based study. *European Journal of Neurology*, 2009, 16.12: 1278-1284.
41. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65.8: 1239-1245.
42. Foltynie T., Brayne C. E., Robbins T. W., & Barker R. A. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 2004, 127.3: 550-560.
43. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?. *Movement disorders*, 2003, 18.S6: 63-71.

44. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 2003, 24.2: 197-211.
45. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 2009, 72.7 Supplement 2: S12-S20.
46. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 64.8: 1404-1410.
47. Sonnen JA, Postupna N, Larson EB, Crane PK, Rose SE, Montine KS et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathology*, 2010, 20.3: 654-659.
48. Naroa Ibarretxe-Bilbao, Carme Junque, Maria J. Marti, Eduardo Tolosa. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 2011, 310.1: 70-74.
49. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 1992, 39: 165-172.
50. Emre M., Aarsland D., Brown R., Burn D. J., Duyckaerts C., Mizuno Y., ... & Goldman J. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2007, 22.12: 1689-1707.
51. C Güngen, T Ertan, E Eker, R Yaşar, F Engin. [Reliability and validity of the standardized mini mental state examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 2001, 13.4: 273-281.
52. Öktem Ö. Öktem Sözel bellek Süreçleri testi (Öktem SBST) El Kitabı. Türk Psikologlar Derneği Yayınları. Ankara, 2011.
53. Karakaş S, BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2. Baskı, Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik. Ankara, 2006.
54. Wechsler D. Wechsler Memory Scale- Revised (WMS-R), Manual. The Psychological Corporation, San Antonio. TX; Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
55. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*; 1967, 17:427-42.

56. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. Nöropsikiyatri arşivi, 1997, 34.1: 62-71.
57. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43:2412-2414,1993.
58. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 1983, 17.1: 37-49.
59. Benton AL, Van Allen MW: Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex* 1968, 4: 344- 358.
60. Benton, A. L., and N. R. Varney. K. deS. Hamsher. Visuospatial judgment: A clinical test, *Archives of Neurology*, 1978, 35: 364-367.
61. Benton AL, Hamsher KS, Varney N, Spreen O. *Contributions to Neuropsychological Assessment*, 2nd Ed Oxford University Press, New York, 1998.
62. Broverman D. M., Dimensions of cognitive style1. *Journal of Personality*, 1960, 28.2: 167-185.
63. Comalli P. E., Wapner S., & Werner H. Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *The Journal of genetic psychology*, 1962, 100.1: 47-53.
64. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 1935, 18.6: 643.
65. Weintraub S. Neuropsychological assessment of mental state. Mesulam MM, editör. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* içinde Oxford University Press, Oxford; 2000, s. 439-523.
66. Cummings JL, Mega M, Gray K. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*; 1994, 44: 2308-14.
67. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 1997, 48.5 Suppl 6: 10S-16S.
68. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International Abstract Book p.47. 2005, Istanbul, Turkey.

69. Bonin-Guillaume S, Clément JP, Chassain AP, Léger JM. Psychometric evaluation of depression in the elderly subject: which instruments? What are the future perspectives? *Encephale*. 1995 Jan-Feb;21(1):25-34.
70. Hughes C. P., Berg L., Danziger W. L., Coben L. A., & Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. *The british journal of psychiatry*, 1982, 140.6: 566-572.
71. Goodglass, H., & Kaplan, E. *The assessment of aphasia and related disorders*. 2nd edn. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
72. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, Eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park NJ: Macmillan Health Care Information, 153-164, 1987.
73. Gur, R. C., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Gottlieb, G. L., Kohn, M., Zimmerman, R. et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991, 88.7: 2845-2849.
74. Camicioli R., Sabino J., Gee M., Bouchard T., Fisher N., Hanstock C., et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov. Disord*. 2011, 26: 1443–1450.
75. Schneider E., Fischer P. A., Jacobi P., Becker H., & Hacker H. The significance of cerebral atrophy for the symptomatology of Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 1979, 42.2: 187-197.
76. Anderson CV, Bigler ED. Ventricular dilation, cortical atrophy, and neuropsychological outcome following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Winter;7(1):42-8.
77. Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, Montero-Odasso M. Slow gait in MCI is associated with ventricular enlargement: results from the Gait and Brain Study. *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120.7: 1083-1092
78. Gordon E, Rohrer JD, Kim LG, Omar R, Rossor MN, Fox NC et al. Measuring disease progression in frontotemporal lobar degeneration A clinical and MRI study. *Neurology*, 2010, 74.8: 666-673.

79. Ridha BH, Anderson VM, Barnes J, Boyes RG, Price SL, Rossor MN et al. Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease: comparison of markers of progression. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):567-74.
80. Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurología (English Edition)*, 2016, 31.3: 169-175.
81. Beth Kuczynski, Stephanie A., Kolakowsky-Hayner. Frontal Behavioral Inventory. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* 2011. pp 1081-1082.
82. Taki Y., Thyreau B., Kinomura S., Sato K., Goto R., Kawashima R. et al. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. *PLoS One*, 2011, 6.7: e22734.
83. Yasuyuki Taki, Shigeo Kinomura, Kazunori Sato, Ryoji Goto, Kai Wu, Ryuta Kawashima et al. Correlation between gray/white matter volume and cognition in healthy elderly people. *Brain and cognition*, 2011, 75.2: 170-176.
84. N.J.Cordato, C.Pantelis, G.M.Halliday, D.Velakoulis, S.J.Wood, G.W.Stuart et al. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002, Apr, 125 (4) 789-800.
85. Simon J. G. Lewis, Anja Dove, Trevor W. Robbins, Roger A. Barker, Adrian M. Owen. Cognitive Impairments in Early Parkinson's Disease Are Accompanied by Reductions in Activity in Frontostriatal Neural Circuitry. *The Journal of Neuroscience*, 2003, July 16, 23(15):6351– 6356 . 6351.
86. Ritchie S. J., Dickie D. A., Cox S. R., Valdes Hernandez M. D. C., Corley J., Royle N. A. Brain volumetric changes and cognitive ageing during the eighth decade of life. *Human brain mapping*, 2015, 36.12: 4910-4925.
87. P Scheltens, D Leys, F Barkhof, D Huglo, H C Weinstein, P Vermersch et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1992, 55:967-972 .
88. García-Díaz, A. I., Segura, B., Baggio, H., & Junqué, C. Visuospatial and visuoperceptual impairment in relation to global atrophy in Parkinson's disease. *Anuario de psicología/ The UB Journal of psychology*, 2013, 43.2: 147-158.

89. Başkaya, O., Kandemir, M., Tepe, M. S., Acar, M., Ünal, G., Yalçiner, Z. B. Et al. "Inter-hemispheric atrophy better correlates with expert ratings than hemispheric cortical atrophy." 2012 20th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU). IEEE, 2012.
90. Bryan, R. N., Cai, J., Burke, G., Hutchinson, R. G., Liao, D., Toole, J. F. et. al. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. *American journal of neuroradiology*, 1999, 20.7: 1273-1280.
91. Dufouil, C., de Kersaint-Gilly, A., Besancon, V., Levy, C., Auffray, E., Brunnereau, L. et. al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities The EVA MRI Cohort. *Neurology*, 2001, 56.7: 921-926.
92. Frisoni, G. B., Geroldi, C., Beltramello, A., Bianchetti, A., Binetti, G., Bordiga, G. et al. Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, 2002, 23.1: 35-47.
93. Kitagaki, H., Hirono, N., Ishii, K., & Mori, E. Corticobasal Degeneration: Evaluation of Cortical Atrophy by Means of Hemispheric Surface Display Generated with MR Images 1. *Radiology*, 2000, 216.1: 31-38.
94. Longstreth, W. T., Manolio, T. A., Arnold, A., Burke, G. L., Bryan, N., Jungreis, C. A. et. al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1996, 27.8: 1274-1282.
95. Nestor, S. M., Rupsingh, R., Borrie, M., Smith, M., Accomazzi, V., Wells, J. L. et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*, 2008, 131.9: 2443-2454.
96. Oosterman, J. M., Vogels, R. L., van Harten, B., Gouw, A. A., Scheltens, P., Poggesi, A. et al. The role of white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in age-related executive dysfunctioning. *Brain and cognition*, 2008, 68.2: 128-133.
97. Van de Pol, L. A., Verhey, F., Frisoni, G. B., Tsolaki, M., Papapostolou, P., Nobili, F. et al. White matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in clinical

- subtypes of mild cognitive impairment: the DESCRIPA study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009, 80.10: 1069-1074.
98. Bell-McGinty, S., Lopez, O. L., Meltzer, C. C., Scanlon, J. M., Whyte, E. M., DeKosky, S. T., & Becker, J. T. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 2005, 62.9: 1393-1397.
99. MacKenzie J. D., Siddiqi F., Babb J. S., Bagley L. J., Mannon L. J., Sinson G. P., & Grossman R. I. Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: a longitudinal quantitative analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 2002, 23.9: 1509-1515.
100. Rettmann M. E., Kraut M. A., Prince J. L., & Resnick S. M. Cross-sectional and longitudinal analyses of anatomical sulcal changes associated with aging. *Cerebral Cortex*, 2006, 16.11: 1584-1594.
101. Scher, A. I., Xu, Y., Korf, E. S. C., White, L. R., Scheltens, P., Toga, A. W., ... & Launer, L. J. Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease: a population-based study. *Neuroimage*, 2007, 36.1: 8-18.
102. Whitwell, J. L., Petersen, R. C., Negash, S., Weigand, S. D., Kantarci, K., Ivnik, R. J. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 2007, 64.8: 1130-1138.
103. Tosun, D., Duchesne, S., Rolland, Y., Toga, A. W., Vérin, M., & Barillot, C. 3-D analysis of cortical morphometry in differential diagnosis of Parkinson's plus syndromes: mapping frontal lobe cortical atrophy in progressive supranuclear palsy patients. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer Berlin Heidelberg, 2007. p. 891-899.
104. Tosun D., Schuff N., & Weiner M. An integrated multimodality MR brain imaging study: Gray matter tissue loss mediates the association between cerebral hypoperfusion and Alzheimer's disease. In: *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2009. p. 6981-6984.
105. Han, X., Pham, D. L., Tosun, D., Rettmann, M. E., Xu, C., & Prince, J. L. CRUISE: cortical reconstruction using implicit surface evolution. *NeuroImage*, 2004, 23.3: 997-1012.
106. Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's

disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 2012, 27.3: 349-356.

107. Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S. et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 2004, 62.4: 591-600.

108. Breteler, M. M. B., Van Swieten, J. C., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Claus, J. J., Van Den Hout, J. H. W. et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population based study The Rotterdam Study. *Neurology*, 1994, 44.7: 1246-1246.

109. Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. Hallucinations in Parkinson's disease. *Brain*, 2000, 123.4: 733-745.

10. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.9054
Konu : Etik Kurulu Kararı

23/06/2016

Sayın Merve Aktaş

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Kognitif Bozukluğu Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarında Bir Görsel Analog Skala Yardımıyla Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemeye İzlenen Ventriküler ve Sulkal Atrofinin Kognitif Durum ve Davranışsal Bulgular ile İlişkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doc. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 23.06.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden B20265C8X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beykoz İSTANBUL

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






İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kognitif Bozukluğu Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarında Bir Görsel Analog Skala Yardımıyla Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemeye İlişkin Ventriküller ve Sulkal Atrofinin Kognitif Durum ve Davranışsal Bulgular ile İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Merve Aktaş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15.06.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.06.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 335	Tarih: 22/06/2016				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

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

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Aktaş
Doğum Yeri	Bakırköy	Doğum Tarihi	26/07/1988
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	29071196252
E-mail	medipol.merve@gmail.com	Tel	0(535)0306635

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2013
Lise	Gaziosmanpaşa Anadolu Lisesi	2006

Yabancı Diller

Yabancı Dilleri	Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	Orta	Orta	Orta

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Orta