



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ PARKİNSONİZM VE  
DEMANS: PREVALANS, KLİNİK ÖZELLİKLER VE İLİNTİLİ RADYOLOJİK  
VE ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULARIN SAPTANMASI**

**( UZMANLIK TEZİ )**

**DR. SEDAT GEZ**

**DOÇ. DR. AYŞEGÜL GÜNDÜZ**

**İSTANBUL-2019**

## ÖNSÖZ

*Tezimin belirlenmesi ve hazırlanması aşamalarında engin bilgi birikimi, ilgisi, önerileri ve yardımseverliğiyle katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen sayın tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ'e,*

*Uzmanlık eğitimimin ilk gününde bana olan güvenini dile gerirerek beni rahatlatan, hayat boyu desteğini, ilgisini esirgemeyen ve bizleri arkadaşı olarak gören ve bunu hissettiren çok saygıdeğer ve sevgili hocam, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e*

*Tezimin elektrofizyoloji ile ilgili bölümünde her zaman bir boşluk yaratarak, bana hastalarım konusunda yardımını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Meral KIZILTAN'a*

*Zaman farketmeksizin hangi koşulda ne konuyla ilgili olursa olsun yardımını geri çevirmeyen sayın Prof. Dr. Güneş KIZILTAN'a*

*Tezime başlarken bizi bu konuda cesaretlendiren ve hastalarını paylaşarak bu çalışmayı benim için kolaylaştıran her koşulda bütün sorularımızı sabırla cevaplayan ve beni hep destekleyen sayın Prof. Dr. Fatma Birsen İNCE'ye*

*Tüm eğitim sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimime katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma,*

*Hayatıma girdiği ilk günden beri desteğini esirgemeyen, zorlu süreçleri beraber üstlendiğimiz sevgili eşim Melek Pınar GEZ'e,*

*Dünümde bugünümde ve yarınımda sürekli destek olan ve her zor anımda yanımda olmaya çalışan sevgili aileme,*

*Son 9 aydır varlığıyla kendimi çok şanslı hissettiğim, bana her koşulda güçlü kalmayı öğreten sevgili oğlum Uras Bulut'a*

*Her türlü zorlukta desteğini esirgemeyen, beraber çalışma fırsatı bulduğum ve bilgi beceri paylaşımı yaptığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,*

*Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde gece gündüz demeden her koşulda destek veren asistan arkadaşım Dr. Murat Tuğberk BAKAR'a*

*Asistanlık eğitimimi aldığım tüm süre boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım ve iş bölümü yaptığımız tüm hemşire ve hastane personeline,*

*Son olarak Cerrahpaşa nöroloji ailesine katılmadan önce nörolojiyle tanışmamı sağlayan, bir hocadan çok bir abla şefkati ile yaklaşan, ayrılırken hüziün duyduğum Bakırköy Ruh Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.nöroloji kliniği klinik şefi Sayın Doç. Dr. Aysun SOYSAL ve tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personeline*

*Teşekkürlerimi sunarım*

*Dr. Sedat GEZ*

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 SEREBROVASKÜLER HASTALIK</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Geçici İskemik Atak .....	<b>3</b>
2.1.2 İnme .....	<b>4</b>
2.1.2.1 Hemorajik İnme .....	<b>4</b>
2.1.1.1.1 Subaraknoid Kanama.....	<b>4</b>
2.1.1.1.2 İntraserebral Kanama.....	<b>4</b>
2.1.1.2 İskemik İnme .....	<b>5</b>
2.1.1.2.1 Büyük Arter Aterokslerozu.....	<b>6</b>
2.1.1.2.2 Kardiyak Emboli.....	<b>6</b>
2.1.1.2.3 Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan akut inme .....	<b>7</b>
2.1.1.2.4 Sebebi bilinmeyen inme.....	<b>7</b>
2.1.1.2.5 Küçük Damar Hastalığı.....	<b>7</b>
2.1.1.2.5.1 Serebral küçük damar hastalığında klinik bulgular.....	<b>10</b>
2.1.1.2.5.1 Serebral küçük damar hastalığında görüntüleme bulguları .....	<b>10</b>
.....	<b>10</b>
<b>2.2 VASKÜLER DEMANS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3 VASKÜLER PARKİNSONİZM</b> .....	<b>13</b>
<b>3 HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 HASTALAR</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 ETİK KURUL</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME ve YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>

3.3.1	Standardize Mini Mental Test .....	15
3.3.2	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği .....	16
3.3.3	Moca testi .....	17
3.3.4	Saat Çizme Testi.....	17
<b>3.4</b>	<b>RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME .....</b>	<b>17</b>
<b>3.5</b>	<b>ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>18</b>
3.5.1	Göz kırpma refleksi: .....	18
3.5.2	Göz kırpma refleksi ‘prepulse’ inhibisyonu .....	18
3.5.3	Göz kırpma refleksi toparlanması .....	19
3.5.4	İşitsel irkilme refleksi .....	19
<b>3.6</b>	<b>VERİ ANALİZİ.....</b>	<b>19</b>
<b>3.7</b>	<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>KLİNİK ÖZELLİKLER .....</b>	<b>25</b>
4.2.1	Parkinsonizm .....	25
4.2.2	Demans .....	26
4.2.3	Parkinsonizm, Demans ve Apati Özelliklerinin tanı gruplarına göre değerlendirilmesi.....	28
4.2.4	Risk Faktörleri .....	29
<b>4.3</b>	<b>RADYOLOJİK VERİLER .....</b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
4.4.1	Göz kırpma refleksi: .....	42
4.4.2	Prepulse modulasyon .....	42
4.4.3	Göz kırpma refleksi toparlanması .....	43
4.4.4	İşitsel irkilme refleksi .....	44
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
5.1	Küçük damar hastalığı ve klinik bulgular .....	47
5.2	Küçük damar hastalığı ve radyolojik bulgular .....	51
5.3	Küçük damar hastalığı ve elektrofizyoloji .....	53
5.4	Çalışmanın kısıtlılıkları.....	54
5.5	Yorum .....	54
<b>6</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>

## TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1: İskemik ve hemorajik inme sınıflandırmaları.....</b>	<b>6</b>
<b>Tablo 2.2: Serebral küçük damar hastalıklarının etiyopatogenik sınıflandırılması..</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 3.1: Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 3.2: Çalışmadan dışlama kriterleri.....</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 3.3: SMMT yorumlanması.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4.1: KDH'nın cinsiyet, tanı grubu ve yaş dağılımının sayısal bilgileri.....</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 4.2: Çalışmaya katılanların tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımı....</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 4.3: Çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı.....</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 4.4: Parkinsonizm bulguları taşıyan hastaların klinik özellikleri.....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 4.5: SÇT, SMMT ve MOCA Testlerinin Sayısal Verileri.....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 4.6: SMMT ve MOCA testlerinin sonuçlarına ilişkin sayısal veriler.....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 4.7: Demans bulguları olan hastaların klinik özellikleri.....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 4.8: Tanı gruplarına göre parkinsonizm, demans ve apati varlığı.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 4.9: Hastalarda tespit edilen risk faktörleri.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 4.10: Tanı Gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 4.11: Radyolojik tutulum tipi ve yerlerinin sayısal bilgileri.....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 4.12: Tanı gruplarının radyolojik tutulum yerlerine göre değerlendirilmesi .....</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 4.13: Klinik Özelliklerin radyolojik verilere göre kıyaslanması.....</b>	<b>36</b>
<b>Tablo 4.14: Klinik özelliklerin radyolojik tutulum yerine göre kıyaslanması.....</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 4.15: Apatisi olan hastaların klinik tutulum yerlerine göre değerlendirilmesi .....</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 4.16: Apatisi olan hastaların tutulum tipine göre değerlendirilmesi.....</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 4.17: Tanı grupların göre apati varlığının incelenmesi.....</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 4.18: BG ve PV öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Apati regresyon modeli... </b>	<b>40</b>
<b>Tablo 4.19: HT,DM ve KK öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Demans regresyon mo deli.....</b>	<b>40</b>
<b>Tablo 4.20: WM, BG ve HT öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Parkinsonizm regres yon modeli.....</b>	<b>41</b>

<b>Tablo 4.21:Elektrofizyoloji uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri</b> .....	<b>41</b>
<b>Tablo 4.22: Göz kırpma refleksi.....</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 4.23: Prepulse modülasyon sayısal değerleri.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 4.24: Göz kırpma reflkesi toparlanma sayısal bilgileri.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 4.25: İşitsel irkilme refleksinde Orbikülaris Okuli kası ile ilgili sayısal veriler.....</b>	<b>44</b>



## ŞEKİLLER LİSTESİ


Şekil 4.1: Araştırmanın Akış Şeması.....	23
Şekil 4.2: 47 yaşında sadece apatisi olan CADASIL tanılı hastanın görüntülemeleri .....	32
Şekil 4.3: 66 yaşında parkinsonizm ve apatisi olan amiloid anjiopati tanılı hastanın görüntülemeleri.....	33
Şekil 4.4: A. 82 yaşında demansif özellikler gösteren PVS görüntülemeleri B. 79 yaşında parkinsonizm ve demansı olan PVS görüntülemeleri.....	35
Şekil 4.5: Hasta ve sağlıklı grupların toparlanma eğrileri.....	44



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

<b>KDH:</b>	Küçük Damar Hastalığı
<b>CADASIL:</b>	Cerebral Autosomal Dominant Ateriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
<b>CSVD:</b>	Cerebral Small Vessel Disease
<b>CARASIL:</b>	Cerebral Autosomal Recessive Ateriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
<b>PVS:</b>	Perivasküler Space
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GKR:</b>	Göz kırpma refleksi
<b>SVH:</b>	Serebrovasküler Hastalık
<b>GİA:</b>	Geçici İskemik Atak
<b>SAK:</b>	Subaraknoid Kanama
<b>İSK:</b>	İntraserebral Kanama
<b>BT:</b>	Bigisayarlı Tomografi
<b>TOAST:</b>	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<b>MELAS:</b>	Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke like
<b>COL4A1:</b>	Collagen alpha-1(IV) chain
<b>SMMT:</b>	Standartize Mini Mental Test
<b>BPHDÖ:</b>	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
<b>MoCA:</b>	Montreal Bilişsel Değerlendirme
<b>MCI:</b>	Hafif Bilişsel Bozukluğu
<b>SÇT:</b>	Saat Çizme Testi
<b>SWI:</b>	Susceptibility-weighted imaging
<b>PPI:</b>	Prepulse inhibisyon
<b>GKR-TE:</b>	Göz Kırpma Refleksi- Toparlanma Eğrisi
<b>dB:</b>	Desibel
<b>SAA:</b>	Serebral Amiloid Anjiopati
<b>ASR:</b>	Auditory startle reflex
<b>HT:</b>	Hipertansiyon

<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>KE:</b>	Kardiyoemboli
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>HL:</b>	Hiperlipidemi
<b>WM:</b>	White Matter
<b>PV:</b>	Periventriküler
<b>KK:</b>	Korpus Kollozum
<b>SK:</b>	Subkortikal
<b>BG:</b>	Bazal ganglia
<b>SN:</b>	Substantia nigra



## ÖZET

### **Gez S. (2019). Serebral Küçük Damar Hastalığı İle İlişkili Parkinsonizm ve Demans: Prevalans, Klinik Özellikler ve İlintili Radyolojik ve Elektrofizyolojik Bulguların Saptanması**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

**Giriş ve Amacı:** Serebral küçük damar hastalığında (KDH), akut gelişen fokal nörolojik bulguların yanısıra kronik olarak yerleşen demansiyel süreç ve/veya parkinsonizm de ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, i. kliniğimiz serebrovasküler hastalıklar birimine başvuran ve radyolojik olarak serebral KDH tanısı alan tüm olguların klinik muayene ve radyolojik bulgularını değerlendirerek, i. serebral KDH'nın demans ve parkinsonizm ile ilişkisini ve ii. beraberinde elektrofizyolojik yöntemlerle patofizyolojisini aydınlatmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamıza Ağustos 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında inme polikliniğimize başvuran ve ayrıntılı nörolojik muayene ve kraniyal görüntüleme incelemeleri ile KDH tespit edilen hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalarda demografik, klinik ve kraniyal görüntüleme bulguları not edilmiş ve seçilmiş hastalarda göz kırpma refleksi, göz kırpma refleksi 'prepulse' modülasyonu ve irkilme refleksi incelemeleri yapılmıştır.

**Sonuçlar:** İnme polikliniğine başvuran hastaların %23,3'ünde KDH saptandı. Bu hastaların %85'i olası arteriyosklerotik, %3,3'ü amiloid anjiopati ve %11,7'si CADASIL idi. Klinik özellikleri incelendiğinde en sık demans ve onu takiben sırasıyla apati, parkinsonizm, parkinsonizm ve demans birlikteliği, saptandı. Parkinsonizm bulguları taşıyan hastalarda, üst ve alt ekstremitte tutulum birlikteliği ve akinetik-rijit form ön plandaydı. Demans hastalarında özellikle vizuospanyal bozukluk ve yakın bellek bozukluğunun çoğu hastada olduğu, sırasıyla planlama, anlık bellek ve disinhibisyonun eşlik ettiği saptandı. Tanı gruplarının klinik özellikler açısından incelenmesinde anlamlı fark görülmedi. KDH'da en sık lakün ve perivasküler boşluk tipi görüldü, sonrasında sırasıyla yaygın beyaz cevher tutulumu ve mikrobledler vardı.

Parkinsonizm, yaygın beyaz cevher tutulumu ve mikroblet varlığı ile serebellum ve bazal ganglion özellikle kaudat yerleşimli lezyonlar ile ilişkilidir. Demans ile radyolojik tutulum tipi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Ancak korpus kallozum etkilenimi, demans olgularında daha sıklıkla saptandı. Apati, bazal ganglion tutulumu olan olgularda sıklıkla saptandı. Elektrofizyolojik bulgular, KDH hastaları ve sağlıklı bireyler arasında farklıydı.

**Yorum:** KDH'nin demans, parkinsonizm ve apati gelişimine neden olduğu bilinmemektedir. Bizim çalışmamız da KDH olgularında parkinsonizm, demans ve apati gibi klinik tabloların riskinin artacağı görüşünü desteklemektedir. KDH çeşitli patofizyolojik mekanizmalar sonucu oluşabilmekte ve bu farklılıklar çeşitli görüntüleme özelliklerine sebep olmaktadır. Bu görüntüleme özellikleri ve anatomik tutulum yerlerine göre farklı klinik özellikler gelişmektedir. Bazal ganglion etkilenimi parkinsonizm ve apati, korpus kallozum etkilenimi ise demans riskini arttırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** küçük damar hastalığı, parkinsonizm, demans, manyetik rezonans görüntüleme, elektrofizyoloji

## ABSTRACT

### **Gez S. (2019) Cerebral Small Vascular Disease Associated Parkinsonism and Dementia: Prevalance, Clinical Presentation and Related Radiologic and Electrophysiologic Findings**

**Introduction:** Cerebral small artery disease (CSVD) can manifest with acute onset focal neurologic symptoms, however, it can also present with chronic onset parkinsonism and/or dementia. In this study, we aimed to identify the relation of CSVD with dementia and parkinsonism, and the pathophysiology of CSVD by evaluating radiologically-diagnosed CSVD patients who were admitted to our cerebrovascular outpatient clinic.

**Methods:** Patients who were admitted to our stroke outpatient clinic between August 2018 and February 2019 and diagnosed with CVSD by neurologic examinations and cranial imagings were recruited to our study. Demographic, clinical and cranial imaging findings of all patients were noted, and blink reflexes, blink reflex prepulse modulation stimulation and startle reflex were recorded in selected patients.

**Results:** Among all apatients in the stroke outpatient clinics, CSVD consitituted 23.3% of patients. The types were were possible arteriosclerotic, amyloid angiopathy and CADASIL in 85%, 3.3% and 11.7% of these patients, respectively. When the clinical features were examined, dementia was the most common, followed by apathy, parkinsonism, parkinsonism and dementia. In patients with signs of parkinsonism, upper and lower extremity involvement and akinetic-rigid forms were predominating. In patients with dementia, there were visuospatial deficit and working memory impairment followed by planning, instant memory and disinhibition. Regarding, clinical findings, there were no significant differences between the types. The most common radiological types were lacunes and perivascular space, followed by widespread white matter involvement and microbled lesions. Parkinsonism was associated, widespread white matter involvement and microbled presence and with lesions in cerebellum and basal ganglia and especially caudate. There was no significant relationship between dementia

and radiological involvement. However, the effect of corpus callosum was more frequent in dementia cases. Apathy was common in patients with basal ganglion involvement. Electrophysiological findings were not different between CDH patients and healthy individuals.

**Conclusions:** Small vessel disease is known to cause the development of dementia, parkinsonism and apathy. Our study supported the opinion that CSVD increased the risk of clinical manifestations such as parkinsonism, dementia and apathy. CSVD may occur as a result of various pathophysiological mechanisms and these differences cause various imaging features. These imaging features and anatomical locations leads to the development of different clinical features. Involvement of basal ganglia increases the risk of parkinsonism and apathy whereas involvement of corpus callosum increases the risk of dementia.

Keywords: small vascular disease, parkinsonism, dementia, magnetic resonance imaging, electrophysiology

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral küçük damar hastalığı (KDH), küçük arterlerin multifaktöriyel mekanizmalara bağlı olarak gelişen ateroskleroza sonucu, serebral vasküler olaylara neden olan bir hastalıktır. Küçük damar hastalıkları için tanımlanmış risk faktörleri arasında; hipertansiyon, dislipidemi, atriyal fibrilasyon, serebral amiloid anjiyopati, diyabetes mellitus, sigara ve yaş vardır. Bu risk faktörlerine ek olarak CADASIL (cerebral autosomal dominant ateriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), CARASIL (cerebral autosomal recessive ateriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) gibi gen mutasyonları ile giden ve KDH'ye neden olan hastalık formları da bulunmaktadır.

KDH tanısı, klinik ve kraniyal görüntülemelere dayanarak konulmaktadır. KDH'de laküner enfarktlar, beyaz cevher hiperintensiteleri, serebral mikrokanamalar ve perivasküler boşluklar ('perivasküler space', PVS) gibi farklı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri incelenmektedir (1, 2). Küçük damar hastalığına bağlı olarak, laküner enfarktlar ve progresif yıkıma neden olan dejeneratif süreçler ortaya çıkmakta ve bu KDH'de klinik olarak kognitif yıkım, depresyon, yürüme güçlüğü, inkontinans veya fokal nörolojik defisit gibi klinik bulgulara neden olmaktadır.

Vasküler parkinsonizm, serebrovasküler hastalıkların neden olduğu sekonder parkinsonizmdir (3). Talamo-kortikal döngülerde oluşan hasar nedeniyle motor planlama ve yürütme merkezlerinde bazal ganglionların nihai etkisinin azalması, putamino-pallido-talamik döngüyü bozarak parkinsonizme neden olabilir. Stratejik bölge enfarktı ile birlikte akut veya geç dönemde ya da geniş subkortikal beyaz cevher lezyonlarıyla sinsice parkinsonizm gelişebilir. Vasküler nedenler, parkinsonizm vakalarının %3-6'sını oluşturmaktadır (3). Parkinson hastalarına oranla daha yaşlı ve vasküler risk faktörleri daha fazladır. Hekime erken yürüme güçlükleri, simetrik alt beden yarısı ağırlıklı tutulum, postüral instabilite ve düşme ile başvurabilirler.

Vasküler demans, serebral vasküler hastalıklara bağlı beyin nöron yıkımına sekonder gelişen ve çoğunlukla net bir zamansal ilişki içermeyen kognitif fonksiyonlarda gerileme şeklinde kendisi gösteren bir tablodur. Stratejik tek nokta infarktları, multi infarktlar ve KDH'ya bağlı olarak görülebilir. Bu demans tipinde

bellek sorunlarından daha ön planda olan bulgular, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, düşünmenin yavaşlaması, yürütücü işlev bozuklukları (hedef belirleme, karar verme, planlama gibi) ve sözel akıcılık sorunlarıdır (4).

Bu çalışmada, amacımız küçük damar hastalığında parkinsonizm ve demans varlığı, parkinsonizm ve demans sıklığı, parkinsonizmin ve demansın özellikleri ve şiddeti ile parkinsonizm ve demansın ilintili olduğu radyolojik bulguları ortaya koymaktır. Ayrıca patofizyolojisini anlayabilmek için, fronto-amigdalo-beyin sapı devrelerini değerlendirmek amacıyla göz kırpma refleksi (GKR) ve GKR'nin 'prepulse' modülasyonu ve irkilme refleksi değerlendirmelere dâhil edilecektir.





## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 SEREBROVASKÜLER HASTALIK

Serebrovasküler hastalık (SVH); beyin vasküler besleme alanlarında iskemi ve/veya hemorajiye bağlı meydana gelen ve nöron kaybı ile giden santral sinir sistemi hastalığıdır. İnme dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olup prevalansı 6/1000 düzeylerindedir (5, 6). SVH, gelişmiş ülkelerde, kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık üçüncü mortalite nedenidir (7). Tüm dünyada yılda ortalama 7,8 milyon ölüme yol açtığı ve bu sayının tüm ölümlerin %13'ünü oluşturduğu düşünülmektedir (7). Dünya sağlık örgütü fiziksel, ruhsal ve/veya kognisyon açısından maluliyete sebep olması nedeniyle, SVH'yi maluliyetle sonuçlanan en önemli 10 hastalık içerisinde göstermektedir (8). Gelişen teknolojik imkanlar ve medikal tedavi seçeneklerinin çoğalması ve hipertansiyonun etkin şekilde tedavisinden sonra inme sıklığında azalma görülmekte, ancak ortalama yaşam süresinin yükselmesi nedeniyle inme prevalansında da artış izlenmektedir. Nörolojik acil servise başvuran ve yatış gerektiren hastalarının % 50'den fazlası SVH'dır (7). Bu nedenle, ani fokal serebral veya monooküler disfonksiyon oluşan hastalarda, geçici iskemik atak (GİA) veya inme etiyolojileri düşünülmelidir.

### 2.2 Geçici İskemik Atak

Geçici iskemik atak (GİA); kan akımında azalma sonucu ortaya çıkan, akut, fokal serebral veya monooküler disfonksiyona neden olan genellikle kısa süreli semptomlarla karakterize olan klinik sendromdur. GİA olarak kabul edilmesi için atağın 24 saatten kısa süremesi gerekmektedir (9). Semptomlar genellikle 2-15 dakika içinde azalır veya kaybolur. Tekrarlayıcı olabilir fakat kalıcı nörolojik bulgu olmamalıdır. GİA belirtileri "karotis ve/veya vertebobaziler sistem" vasküler alanların tutulum yerine göre farklılık gösterir. Karotis sistemi GİA'larında kan akımında azalma olan vasküler anatomiye uygun olarak kontralateral vücut yarısında motor ve/veya duysal belirtiler, afazi (dominant hemisfer tutulumunda), ihmal ve/veya inkâr (non dominant kortikal tutulumlarda) ve nadiren hemianopsi; ipsilateral olarak ise geçici monooküler körlük (amarozis fugax) görülebilir (9). Vertebobaziler sistem GİA'larında ise tek veya iki yanlı motor ve/veya duysal belirtiler ile hemianopsi görülür. Beyin sapı ve serebelluma

ait şikâyetlerden (dengesizlik, baş dönmesi, diplopi, disfaji) birkaçının bir arada ortaya çıkması ve bu şikâyetlere motor/duyusal belirtilerden birisinin eşlik etmesi vertebro-baziler sistem patolojileri açısından karakteristik sayılır (9). Dizatri, hem karotis hem de vertebrobaziler GİA'ların parçası olabilir. Görüntülemelerde genellikle enfarkt alanları olmamalıdır (9). Son zamanlarda, hızlı gelişen ve dakikalar içinde gerileyen nörolojik bulgusu olan bazı hastalarda difüzyon ağırlıklı kraniyal MRG'de akut iskemi tanımlanmıştır ve bu grup enfarktlı GİA olarak isimlendirilmektedir (10).

### **2.1.2 İnme**

İnmelerin yaklaşık %85'i (%80-85) iskemik ve %15'i (%15-20) hemorajiktir. Hemorajik veya iskemik inme arasında fark, hastanın dikkatli anamnezi ve nörolojik muayenesi ile anlaşılabilir de etiyoloji ve anatomik yerleşim açısından görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır (7).

#### **2.1.2.1 Hemorajik İnme**

Travma olmadan gelişen hemorajik inmeye neden olan patolojiler; subaraknoid kanama (SAK) ve intraserebral kanama (İSK) olarak ayrılabilir. Tüm inmelerin yaklaşık %5'i SAK'a bağlı iken %10 kadarından İSK sorumludur (11, 12).

##### **2.2.1.1.1 Subaraknoid Kanama**

Spontan subaraknoid boşluğa olan kanama sonucunda gelişen nöron hasarı ve anatomik lokalizasyona göre gelişen nörolojik fonksiyon kaybı olmasıdır. Genelde altta yatan bir etiyoloji vardır. Etiyolojide, serebral anevrizma rüptürü, arteriyovenoz malformasyonlar, intrakraniyal arter diseksiyonları, mikotik anevrizmalar, kanama bozuklukları, madde kötüye kullanımı, geçici serebral vazokonstriksiyon sendromu, vaskülit, moyamoya ve serebral amiloid anjiyopati yer alır (13). En sık klinik görünüm, daha önce hiç yaşamadığı şiddette ve ani başlayan baş ağrısıdır. Tanı, klinik ile birlikte görüntüleme yapılarak konulur. Şüpheli olgularda görüntülemeler negatif ise lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısında eritrosit görülerek tanı netleştirilmeye çalışılır.

##### **2.2.1.1.2 İntraserebral Kanama**

İntraserebral kanama (İSK), farklı klinik tablolar, ağır morbidite ile mortaliteye neden olabilen bir durumdur. İSK'ya bağlı inme ise beyin parenkim ve/veya ventriküler sisteminde kanamaya bağlı nörolojik fonksiyon bozukluğudur (13). İSK'nın en sık görülen ve önemli nedeni, hipertansiyondur (14). Hipertansif kanamalar çoğunlukla

lateral ganglionik bölgede (putamen ve internal kapsül), subkorteks, serebellum, talamus ve ponsda oluşur (14). Bazı hipertansif hematomlar, serebral loblarda bulunur. Tanı için klinik yanında görüntülemeler yapılmalıdır. Bu aşamada, ilk tercih olarak kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve altta yatan başka faktörlerin tanınması amacıyla sonrasında kraniyal MRG ve gerekirse MRG anjiyografi yapılmalıdır (14).

Hipertansif kanama tedavisinde, hipertansiyonun kontrolü yapılır. Kanama bozuklukları veya ilaçların yol açtığı kanamalarda ise kanama diyatezini tersine çevrilecek tedaviler uygulanmalıdır. Altta yatan etiyolojik faktörün belli olduğu hastalarda sebebe yönelik cerrahi ve endovasküler tedavi yöntemleri düşünülebilir (14).

### 2.2.1.2 İskemik İnme

Beyinde genellikle üç farklı mekanizma -1) sistemik bir süreçten dolayı beyine diffüz olarak kan akışı azalması; (hemodinamik) 2) beyni besleyen arterlerin embolik tıkanması; ve 3) beyni besleyen arterlerde aterom plağının ciddi şekilde genişleyerek damar duvar yapısını bozması ve tromboz oluşması- ile gelişen ve nörolojik fonksiyon kaybına neden olan santral sinir sisteminin vasküler hastalığıdır (15).

İnme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirebilen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri, yaş, cinsiyet, soygeçmişte inme veya GİA öyküsü ve ırk; değiştirilebilen risk faktörleri ise, hipertansiyon, kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği), sigara, diyabet, kanda yüksek seviyede kolesterol ve lipidler, diyet, obezite, uyku apne sendromu, fiziksel inaktivite, menopoza sonrası hormon tedavisi, orak hücreli anemi ve asemptomatik karotis stenozudur (16).

İnme ani veya hızlı gelişen fokal nörolojik bulgularla karakterizedir. Vasküler lezyonun anatomik yerleşimine göre klinik bulgular meydana gelir (17). Beyin MRG, akut enfarktleri saptamak için BT'den çok daha hassas bir testtir. MRG'de difüzyon ağırlıklı serilerde şikâyetlerin başlamasından sonra dakikalar içerisinde bulgu saptanabilir. Akut dönemde beyin BT'de, orta serebral arterin (OSA) fokal kortikal şişmesi veya gri ile beyaz cevher arasındaki farklılık kaybı gibi silik, erken enfarktüs bulguları görülebilir.

İskemik inme sonrası mortalite 1. ayda %19 ve 1. yılın sonunda %23'dür. Ancak baziler arter tıkanmalarında bu oran, erken dönemde %40'a ulaşır.

İskemik inme nedenine yönelik en sık kullanılan sınıflama ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’ (TOAST) sınıflamasıdır (16).

**Tablo 2.1: İskemik ve hemorajik inme sınıflandırmaları**

<b>İskemik İnme (TOAST)</b>	<b>Hemorajik İnme</b>
1. Büyük arter ateroskerozu	
2. Kardiyoembolizm	1. İntraserebral kanamalar
3. Küçük damar oklüzyonu	2. Subaraknoid kanamalar
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme	
5. Sebebi bilinmeyen inme	

#### **2.2.1.2.1 Büyük Arter Ateroskerozu**

Servikal veya kraniyal vasküler yapıların yüksek oranda ateroskerozuna bağlı olarak gelişen %50’den büyük stenoz veya oklüzyonu sonucu ortaya çıkan ve görüntüleme bulgularının eşlik ettiği klinik tablodur. Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev bozukluğu (afazi, motor bozukluk, ihmal, inkâr, vs.), beyin sapı (kraniyal sinir çiftlerine bağlı belirtiler) veya serebellar disfonksiyon (dismetri, disdiadokinezi, ataksi vb.) bulunur. Kraniyal görüntülemelerde 1,5 cm den büyük kortikal, serebellar, subkortikal hemisferik ve beyin sapı infarktının varlığında olasılıkla büyük arter ateroskerozu akle gelmelidir (16, 18).

#### **2.2.1.2.2 Kardiyak emboli**

Kalpte oluşan trombüsün neden olduğu kranial arteriyel emboliye bağlı gelişen oklüzyon hastalarını içerir. Bu tanıyı koyabilmek için bu emboliye neden olabilecek intrakardiyak trombüsün gösterilmesi gerekmektedir. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter ateroskerozunda benzerdir. Aynı hastada sistemik emboli olması veya birden fazla vasküler alanla ilgili gelişen inme belirtileri veya geçirilmiş GİA atağı, kardiyak kaynaklı inme tanısını destekler. Tromboz veya embolinin, büyük arter ateroskerozuna bağlı potansiyel sebepleri dışlanmalıdır (16, 19).

### **2.2.1.2.3 Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan akut inme**

Ateroskleroza bağlı gelişmemiş olan vaskülopati, hiperkoagulabilite, hematolojik veya genetik hastalıklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu kategorideki hastaların klinik ve görüntülemeleri değerlendirildiğinde, büyüklük ve anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak akut iskemik inme semptomları olmalıdır. Etiyolojiye yönelik kan, genetik ve hematolojik testler yapılmalı ve alttaki neden ortaya koyulmalıdır (7, 16).

### **2.2.1.2.4 Sebebi bilinmeyen inme**

Bazı durumlarda, inme etyolojisi geniş çaplı incelemeye rağmen saptanamaz; bazılarında ise inceleme yetersiz kalır ve sebep bulunamaz. Bu kategori, aynı zamanda birden fazla riskin olduğu ve hekimin tam olarak tanı koyamadığı durumları da içerir (16, 18).

### **2.2.1.2.5 Küçük Damar Hastalığı**

Serebral küçük damar hastalığı, serebral beyaz ve derin gri cevherde laküner enfarktlar, beyaz cevher lezyonları, perivasküler boşluklar ve/veya mikro-hemorajinin neden olduğu, beyindeki küçük perforan arterleri, arterioller, kılcal damarları ve nadiren venülleri etkileyen yaşa bağlı nöropatolojik süreç grubunu kapsayan beynin en önemli ve yaygın vasküler hastalıklarından biridir (1).

KDH'nin patogenezi büyük ölçüde belirsizdir fakat perforan serebral arteriyoller, kılcal damarları ve venülleri etkileyen bir süreç olduğu düşünülmektedir. Lakünler, ilk olarak 1843'te Durant-Fardel tarafından tanımlanmıştır. Pierre Marie, 20. yüzyılın başında serebral arterlerin küçük penetran dallarının tıkanmasına bağlı önce küçük boyutlu serebral enfarkt olduğunu ve makrofajlar tarafından bu dokunun temizlenmesiyle küçük bir kavite, lakün kaldığını tanımlamıştır. Bazen bu enfarkt alanlarının çok küçük olmasına bağlı hiçbir klinik bulgu gözlenmediğini de bildirmiştir. O dönemde, Pierre Marie, bu lezyonların, damar çevresindeki dokunun yumuşayarak kaybolmasından ayrı bir antite olduğunu belirtmiş ve bu ikinci tabloya kribriform değişiklik adını vermiştir. Daha sonraki görüş de 50-200 mikron çapındaki damarların tıkanmasına bağlı laküner enfarktların ve kalınlaşan damarların yakınındaki dokunun yıpranmasına bağlı kribriform değişiklikler ya da daha sıklıkla kullanılan adıyla, genişlemiş perivasküler boşlukların, ortaya çıktığı yönündedir (34). Ancak son

zamanlarda bu görüŖ deęiŖmektedir. GeniŖlemiŖ perivasküler boŖlukların miktarının, beyaz cevherdeki hiperintens lezyonlar ve laküner enfarkt yüküyle ilintili olması sebebiyle serebral küçük damar hastalığının bir göstergesi olduğu her geen gün daha yaygın kabul görmektedir (20).

YaŖlılarda yaygın olarak görülen KDH, fel, kognitif bozukluk, demans ve diğer engellere önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Serebral KDH, yaŖlılarda kognitif bozukluğun en önemli nedenlerinden biridir ve bunamaların % 45'ine katkıda bulunmaktadır (1).

Serebral arteriyel küçük damarlar iki kökene sahiptir: 1) Yüzeydeki damarlar subaraknoid dolaŖımdan (daha büyük arterlerden köken alan orta büyüklükteki arterlerin terminal dalları gibi) köken alırken; 2) Beyin tabanında daha derinlerde yer alanlar ise, daha büyük damarlardan direk olarak köken alırlar (arteriyel perforanlar gibi).

Büyük damarların aksine, küçük damarlar Ŗu anda in vivo olarak görselleŖtirilemez. Bu nedenle, bu damar deęiŖikliklerinin neden olduğu düşünölen parankim lezyonları, küçük damar hastalığının belirleyicisi olarak kabul edilmiŖtir ve küçük damar hastalığı, beyin parankimi lezyonlarının bir eŖ anlamlısı haline gelmiŖtir (2).

Küçük damar hastalıkları temel olarak vücudun eŖitli organlarını ve bölgelerini etkileyen sistemik bozukluklardır. Bazı durumlarda, beyin bu hastalıkların ana hedefi olabilir ve etkileri sadece beyinde görölebilir; Diğer durumlarda, serebral alanlar, hi etkilenmeyebilir (2).

BaŖlangıta, KDH'nın özellikle hipertansiyon ile iliŖkili olduğu düşünölmüŖtür. Diğer risk faktörleri ise diabetes mellitus ve hiperlipidemidir (21). İlk patolojik alıŖmalar doğrultusunda, küçük damarlarda üç tip birikimin bu tabloya neden olduğu ileri sürölmüŖtür: fibrohyaloid arteriyolar sklerosis, arteriyolosklerosis ve küçük damar embolisi (21). Ancak bugün tanımlanmıŖ ok farklı tipte küçük damar hastalıkları vardır. Pantoni (2) tarafından önerilen basitleŖtirilmiŖ bir sınıflama Tablo 2.2'de sunulmaktadır. Burada bildirilen tiplerin sıklığı ok farklıdır ve tip 1 ve tip 2 en sık görölen formlardır. Son zamanlarda bir grup kalıtsal serebral küçük damar hastalığı bildirilmiŖtir ve bu formların sayısı artmaktadır (22). Bu hastalıklardan CADASIL (Serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal inme ve lökoensefalopati) ve Fabry hastalığı en ok göze arpanlardır. Enflamatuvar ve immünolojik aracılı küçük damar hastalıkları, damar duvarlarında (vaskülit) iltihaplı hücrelerin varlığıyla

karakterize ve genellikle sistemik bir hastalığın parçası olan heterojen ve nadir bir grup hastalıktır. Venöz kollajenoz, lateral ventriküllere yakın şekilde yerleşmiş ven ve venüllerin patolojik görünümüdür (2).

---

**Tablo 2.2: Serebral küçük damar hastalıklarının etiyopatojenik sınıflandırılması**

**Tip 1:** Arterioskleroz (ya da yaşa bağlı ve vasküler risk faktörü ile ilişkili küçük damar hastalıkları)

-Fibrinoid nekroz

-Lipohyalinoz

-Mikroaterom

-Mikroanevrizmalar (sakküler, lipohyalinotik, asimetric füziform)

-Segmental arteriyel düzensizlikler

**Tip 2:** Sporadik ve kalıtsal serebral amiloid anjiyopati (SAA)

**Tip 3:** Serebral amiloid anjiyopatisinden farklı kalıtsal veya genetik küçük damar hastalıkları. Örneğin, CADASIL, CARASIL, İsveç tipi kalıtsal çoklu-infaraktlı demans, MELAS, Fabry hastalığı, kalıtsal serebroretinal vaskülopati, kalıtsal endotelopati/retinopati/nefropati ve inme, COL4A1 mutasyonlarının neden olduğu küçük damar hastalıkları

**Tip 4:** Enflamatuvar ve immünolojik aracılı küçük damar hastalıkları. Örneğin, Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjiit, Henoch-Schönlein purpurası, kriyoglobulinemik vaskülit, kutanöz lökositoklastik anjiit, merkezi sinir sistemi primer anjiiti, Sneddon sendromu, enfeksiyonlara sekonder sinir sistemi vaskülit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid vaskülit, skleroderma ve dermatomyozit gibi bağ dokusu rahatsızlıkları ile ilişkili sinir sistemi vaskülit,

**Tip 5:** Venöz kollajenöz

**Tip 6:** Diğer küçük damar hastalıkları. Örneğin, radyasyon sonrası anjiyopati ve Alzheimer hastalığında amiloid olmayan mikrodamar dejenerasyonu.

---

*Leonardo Pantoni. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges - Lancet Neurol 2010'den alıntılanmıştır.*

### **2.2.1.2.5.1 Serebral küçük damar hastalığında klinik bulgular**

Lakünler, sıklıkla bazal ganglionlar (putamen ve kaudat), talamus, basis pontis, kapsula interna ve derin beyaz cevherde yerleşir. Dolayısıyla semptomlar da bu doğrultuda ortaya çıkar. Çok küçük boyutlarda olduklarında nörolojik belirti ve bulgu olmaması mümkündür.

Klasik olarak bilinen laküner sendromlar saf motor, saf duysal, mikst sensorimotor, dizatri/beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezidir (23). En sık görülen tip, saf motor tipidir. Klinik olarak yaklaşık %30'u ani başlangıçlı ortaya çıkar; geri kalanında daha yavaş başlangıç görülür. Saf motor inme için tipik lezyon alanı kapsula internanın arka bacağındadır. Saf duysal için en sık tutulan alan, talamik ventroposterior nükleusudur. Mikst tipte ise enfarkt alanı genellikle talamus ve kapsula interna arka bacak komşuluğundadır. Ataksik hemiparezi, kortiko-ponto-serebellar, dentatorubro-talamokortikal, pons veya kapsula interna arka bacağındaki proprioseptif yolların lezyonlarına bağlı olarak gelişir. Dizatri-beceriksiz el sendromunda, lezyon, internal kapsülde, anterior bacakta, genuda veya genuya yakın yerdedir ve ponsta paramedian rostral alanlardadır. Laküner sendromların prognozları, diğer iskemik inme alt tipleri ile karşılaştırıldığında gerek boyutlarının küçük olması, gerekse kliniklerinin hafif olması nedeniyle daha iyidir.

Serebral KDH'nın da fokal nörolojik bulguların ötesinde klinik tablolar da oluşturabileceği bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar beyaz cevherin kognisyonda bir rolü olduğunu ve beyaz cevher lezyonlarının psikomotor gerilik, dikkat eksikliği, planlama gibi spesifik bilişsel eksikliklerin nedeni olabileceğini göstermiştir (24, 25).

### **2.2.1.2.5.2 Serebral küçük damar hastalığında görüntüleme bulguları**

Küçük damar hastalığının beyin parankimi üzerindeki sonuçları heterojen olup iskemik ve hemorajik belirtileri kapsar (26). Bununla birlikte, nörogörüntüleme, KDH terimi genellikle iskemik bulguları (yani beyaz madde lezyonları ve laküner lezyonları) tanımlamak için kullanılır. Ancak serebral KDH'nın başlıca dört MRG bulgusu vardır: lakünler, beyaz cevher etkilenimi, mikrokanamalar, genişlemiş perivasküler boşluklar (27).



Serebral KDH, beyaz cevher, bazal gangliyon, internal kapsül, talamus ve pons gibi yerlerde görülür. Beyaz cevher lezyonları, birbirine karışan, iki yanlı, genellikle simetrik T2 ve FLAIR kesitlerde hiperintens lezyonlar olarak saptanırlar. Büyük damar hastalıklarından ayırabilmek için KDH'de korteksin etkilenmemesi ve ventriküler genişlemenin olmaması gerekir. Bu alanlar, BT'de hipodens odaklar olarak tanımlanır (28). Beyaz cevher etkilenimi tipik olarak supratentoriyel yerleşimlidir. Ancak infratentoriyel lokalizasyonlar arasında pons tutulabilir (29). Daha önce lökoaryozis olarak tanımlanan beyaz cevher lezyonlarının da KDH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yaygın beyaz cevher tutulumuna daha derin gri cevherdeki ya da bazen yine beyaz cevherin içindeki laküner enfarktler eşlik edebilir. Laküner enfarktler MRG'de T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülür. Büyüklükleri konusunda tam bir fikir birliği yoktur ve tanımlanması için kabul edilen maksimum çap genellikle 15 mm'dir (2).

Bazen yaygın beyaz cevher tutulumu olmadan sadece laküner enfarktler gözlenebilir. Tek laküner enfarktler her zaman KDH sonucu oluşmayabilir, literatürde büyük damar hastalığına bağlı bildirilen olgular bulunmaktadır (30). Bu nedenle, bazı yazarlar çok sayıda laküner enfarkt beyaz cevher tutulumuyla birlikte olduğunda KDH olarak sınıflamaktadır (2).

Bazı yazarlar, laküner enfarktlerin genişlemiş perivasküler boşluklardan ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak laküner enfarkt ve genişlemiş perivasküler boşlukların risk profillerinin oldukça benzer olduğu gösterildiğinden genişlemiş perivasküler boşlukların da bir KDH bulgusu olduğuna inananların sayısı artmaktadır (31).

Hemorajiler makrokanama ve mikrokanama olarak ikiye ayrılır. Majör kanamalar BT'de kolayca tanınmasına rağmen, mikrokanamaların görülebilmesi için gradiyent eko sekansları gibi uygun MRG sekanslarının kullanılması gerekir (2).

Maastricht çalışma grubu, toplam KDH yükünü tespit edebilmek için farklı MRG bulgularını skorlamayı önermiştir. Bu MRG bulguları (lakünler, beyaz cevher hiperintensitesi, mikrokanamalar ve genişlemiş perivasküler boşluklar), her biri için 1 puan verilerek, basitçe 0-4 arasında skorlanır (32). Sonraki çalışmalarda da risk derecelendirmesinin yapılmasında ve KDH etkilerinin öngörülmesinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır (33).

### 3.2 VASKÜLER DEMANS

Bilişsel bozuklukların yanı sıra, KDH ile ilişkili kognitif bozukluğun klinik özellikleri yürüyüş, duygudurum ve davranışsal bozukluklar ve üriner rahatsızlıklardır. Erken aşamalarda, bu rahatsızlıklar hafif olabilir. Son evre ise, hastanın demans kriterlerini karşıladığı (yani, bilişsel bulguların fonksiyonel durum üzerinde açık bir etkiye sahip olduğu) bir durumdur (2).

Örneklem büyüklüğü 456 olan postmortem patoloji çalışmasında, 75 yaş üstü kişilerde KDH'nın, demans riskini yaklaşık iki kat artırdığı gösterilmiştir. Küçük damar hastalığı, vasküler bilişsel bozukluğun en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (34). Küçük damar hastalığı ile ilişkili vasküler kognitif bozukluğun, normal bilişsel durumdan demansa kadar ilerleyici bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu tür bilişsel bozukluğun homojen klinik ve nörogörüntüleme özellikleri ve ilerleyici bir seyir göstermesi nedeniyle, inme sonrası demansın aksine, bir durumdan ziyade bir hastalık olduğu düşünülmektedir (2).

Subkortikal demans patolojisinde üç farklı mekanizma yer almaktadır. 1) laküner sendromlar, 2) talamik ve stratejik enfarkt demansı, 3) subkortikal arteriyokslerotik ensefalopati (Binswanger sendromu) (4).

Laküner sendromlarda, klinik olarak ani gelişen hemiparezi, demans, dizartri, psödobulber belirtiler, duygulanım bozuklukları, ağlama, küçük adımlarla yürüme ve idrar inkoninansı vardır (35). Ancak bu tabloların eşlik edebilmesi için subkortikal gri madde ve frontal lobdaki ak maddenin yaygın olarak tutulması önemlidir.

Stratejik enfarkt demansı; paramedian talamik arter sulama alanındaki bilateral enfarkt ile ilişkilendirilmiştir. Yürütücü işlev bozukluğunun yanısıra apati, dikkat bozukluğu, zihinsel kontrol bozukluğu ve anterograd- retrograd hafıza kusurları ortaya çıkabilmektedir (4).

Subkortikal arteriyokslerotik ensefalopatinin (Binswanger sendromu), periventriküler ve derin ak maddedeki hipoperfüzyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sinsi ilerleyen demans, hipertansiyon, sistemik vasküler patolojiler, asimetrik güçsüzlük, pirimidial bulgular, psödobulber belirtiler, yürüme bozukluğu klinik özellikleridir (36). Ayrıca beyaz cevher lezyon yükünün ilerlemesi ile bilişsel performanstaki düşüş arasında bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (2).

Bu üç tip vasküler patolojiye bağlı demansiyel süreç genellikle frontal etkilenmelere bağlı davranış değişiklikleri ile karakterizedir (36).

## 4.2 VASKÜLER PARKİNSONİZM

Vasküler parkinsonizm, ilk kez Critchley tarafından 1929'da tanımlanmıştır (3). Critchley'nin "arteriosklerotik parkinsonizm" in yarattığı klinik tabloda katılık, sabit yüzler ve kısa adım yürüyüşü gibi ana klinik bulgular vardı. Critchley, herhangi bir patolojik korelasyon sağlayamadığı için BT ve MRG devreye girene kadar bu tabloya hep şüpheyle yaklaşıldı (3).

Vasküler parkinsonizmin, KDH'de subkortikal gri madde ya da yaygın beyaz cevher iskemik lezyonlarının sonucu olduğu düşünülmektedir (3). Tüm parkinsonizm vakalarının % 3-12 karşılık gelir (37).

Bununla birlikte, tanımlama ve klinik ve patolojik heterojenite ile ilgili problemler nedeniyle, epidemiyolojisinin belirlenmesi zordur. Klinik olarak alt ekstremitelerde baskın etkilenim ve levodopaya zayıf yanıt olan yürüme bozukluğu tipiktir. Hollanda'da SVH geçiren 503 yaşlı hastayı takip eden prospektif yapılan bir çalışmada, parkinsonizimli hastalarda parkinsonizm olmayanlara göre MRG'de vasküler yük oranının daha fazla olduğu görülmüştür (38). Ancak, hafif parkinsonyan belirtilerin, özellikle rijiditenin KDH ile ilişkisini anlatan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (39, 40).

Vasküler parkinsonizmin, striato-nigral yolağın fonksiyonlarını bozan beyaz cevher intensitesine bağlı olduğu görüşü hâkimdir. Difüzyon tensor görüntüleme kullanılan bir çalışmada bifrontal beyaz cevher yolaklarının fraksiyonel anizotropi değerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir (41). Buna karşılık progresif supranükleer parezi ile karşılaştırıldığında beyin sapı hacminin normal olduğu bildirilmiştir (42, 43).

Yaygın serebral beyaz cevher hiperintensiteleri, hipertansiyon öyküsü, hemiparezi ve inmeye bağlı başka nörolojik bulgular, demans, psödobulber parezi ve yürüyüş bozukluğu olan olgular Binswanger olguları olarak tanımlanmıştır.

Bu bilgilerin ışığında amaçlarımızı bir kez daha sıralamak isteriz:

1. Kliniğimize başvuran ve görüntüleme ile küçük damar hastalığı saptanan olgularda parkinsonizm ve demans varlığı ve varsa sıklığını,
2. Parkinsonizmin ve demansın klinik özellikleri ve şiddetini,
3. Parkinsonizmin ve demansın ilintili olduğu radyolojik bulguları,
4. Fronto-amigdalobeyin sapı devrelerini değerlendiren göz kırpma refleksi (GKR) ve GKR'nin 'prepulse' inhibisyonu ve irkilme refleksinin klinik ve radyolojik bulgular ile ilintisi olup olmadığını belirlemektir.

### 3 HASTALAR VE YÖNTEM

#### HASTALAR

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı İnme polikliniğine Ağustos 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuruda bulunan, 18 yaş üstünde, motor defisit ya da serebellar anormal bulgu saptanmayan, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan (Tablo 3.1 ve 3.2) “Küçük Damar Hastalığı” tanısı almış tüm olgular prospektif olarak dâhil edildi.

#### Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Kranial MRG’de laküner enfarktlar, beyaz cevher hiperintensiteleri, serebral mikrokranamalar veya perivasküler alanların varlığı,
2. 18 yaş üstünde olmak,
3. Çalışmaya dahil edilmeyi kabul etmiş olmak.

#### Tablo 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- Nörolojik muayenede parkinsonizmin değerlendirilmesini engelleyecek motor defisit ya da serebellar anormal bulgu varlığı,
- Hidrosefali ya da ventriküloperitoneal şant öyküsü,
- İdiopatik parkinson hastalığı tedavisi alıyor olmak,
- Uygun tetkiklerin bulunmaması,
- Muayeneyi engelleyen sistemik hastalık varlığı
- (Elektrofizyolojik incelemeler için) Sonuçları etkileyebilecek hastalık (örn. diyabet) veya kontrendikasyon bulunması

Ek olarak, yapılacak elektrofizyolojik incelemelerin karşılaştırılabilmesi için hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı gönüllülerden oluşan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

#### ETİK KURUL

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış; hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır. (Karar Numarası: A-08,09.08.2018 tarih, 45103048-604.01.01-41268 sayılı yazı).

## **KLİNİK DEĞERLENDİRME ve YÖNTEM**

İnme polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm olgulara aşağıda belirtilen testler ve muayeneleri aynı araştırmacı tarafından yapılmış, hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, klinik bulguları, diğer kullandıkları tedaviler, özgeçmiş özellikleri, aile öyküsü yine aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Tüm hastaların kraniyal görüntüleri kayıt altına alınmış, ayrıca kontrendikasyonu olmayan ve kabul eden tüm hastalara elektrofizyolojik incelemeler yapılmıştır.

Demans tanısı klinik görüşme ve yapılan testler doğrultusunda konmuştur. Parkinsonism tanısı için Queen Square beyin bankası kriterleri dikkate alınmıştır. Derecelendirmesi için birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme testi kullanılmıştır.

### **3.1.1 Standardize Mini Mental Test**

Standardize Mini Mental Test (SMMT) 6-10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir.

On dört çalışmada, SMMT'nin demansı belirlemede duyarlılığı % 88,3 (% 95 güven aralığı [CI],% 81.3 ila% 92.9) ve özgüllüğü % 86,2 (% 95 CI,% 81.8 ila% 89.7) saptanmıştır (44). Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (45). SMMT puanının değerlendirilmesi Tablo 3.3'te verilmiştir.

**Tablo 3.3. SMMT yorumlanması**

Yöntem	Skor	Yorumlama
Tek değerlendirme	<24	Anormal
Aralık	<21	Demansın artan oranları
	>25	Demansın azalan oranları
Eğitime göre	21	8. sınıf eğitimi için anormal
	<23	Lise eğitimi için anormal
	<24	Üniversite eğitimi için anormal
	24-30	Bilişsel bozulma yok
Ciddiyet	18-23	Hafif kognitif bozukluk
	0-17	Şiddetli bilişsel bozukluk

### 3.1.2 Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) genel olarak dört bölümden oluşmuştur: Bölüm 1 (non-motor sorunlar), Bölüm 2 (günlük yaşam aktiviteleri), Bölüm 3 (motor muayene) ve Bölüm 4 (motor komplikasyonlar).

Ölçeğin dört bölümünün tek tek maddeleri değerlendirildiğinde, her bir madde için 0-4 arasında puan verilir. Değerlendirme, yakınma, belirti ya da bulgu hastada hiç yok ise 0 puan, en şiddetli olduğunda dört puan verilerek yapılır (46).

Her madde için:

0= normal,

1= işlevi etkilemeyecek sıklık ve şiddette/silik,

2= işlevi az etkileyecek şiddette/hafif,

3=işlevi ciddi derecede bozacak şiddet ve sıklıkta/orta şiddette,

4= işlev yapamaz/şiddetli

Hastalığın motor olmayan semptomlarının değerlendirilmesinin yapıldığı birinci kısımda bilginin kimden elde edildiği bilgisi (hasta, hasta yakını ya da her ikisi) de mevcuttur.(47). Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış, MDS-BPHDÖ kullanılmıştır (48).

### 3.1.3 MoCA testi

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluğu (MCI) taramak için yaygın olarak kullanılmaktadır. MoCA, yedi bilişsel alanı tek bir sayfada değerlendiren ve puanları 0 ile 30 arasında değişen bir tarama aracıdır. Alanlar şunlardır: görsel uzamsal / yönetici işlevler, adlandırma, sözel bellek kaydı ve öğrenme, dikkat, soyutlama, 5 dakikalık gecikmeli sözel bellek ve yönlendirme. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir (49). Türkiye'de Parkinson hastalığı'nda geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (50).

### 3.1.4 Saat Çizme Testi

Saat Çizme Testi (SÇT) hastalar tarafından iyi kabul edilen ve katı psikometrik özelliklere sahip basit bir nöropsikolojik tarama aracıdır. Genellikle yaşlı erişkinlerde bilişsel gerilemeyi taramak ve özellikle Alzheimer hastalığı olmak üzere demanslı kişilerden sağlıklı bireyleri ayırmak için kullanılır. Saati çizerken, frontal, paryetal ve temporal loblar dahil olmak üzere farklı kortikal sistemler aynı anda çalışır. Böylece, seçici ve sürekli dikkat, işitsel anlama, sözel çalışma belleği, sayısal bilgi, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel uzamsal beceriler, talep üzerine motor yürütme (praksi) ve yürütücü işlevler gibi farklı bilişsel yetenekler ölçülebilir. Demansta ilk etkilenen testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hastadan verilen kâğıt üzerinde saat çizmesi, sayıları uygun bir şekilde yerleştirmesi ve istenilen zamanı işaretlemesi istenir (51). Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik testi yapılmıştır (52).

## 2.2 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

MRG tetkikleri, standart hale getirilmiş görüntüleme protokollerine göre bazal ve 3.0 tesla (T), 1.5T MRG tarayıcılarında ve aşağıdaki dizileri içeren takipte yapılmıştır: difüzyon ağırlıklı, FLAIR, proton ağırlıklı görüntüler, T1 ağırlıklı ve bazı olgularda T2 ağırlıklı gradyan eko veya duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) vardı. Anormal bulgular, nörogörüntüleme kriterlerindeki vasküler değişiklikleri rapor etme standartlarına göre tanımlandı (26).

### 3.2 ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Elektrofizyolojik incelemeler, Nihon Kohden 5504 EMG cihazı ve yüzeyel elektrotlar kullanılarak standarize yöntemlere uygun olacak şekilde yapıldı (53). Yapılan elektrofizyolojik incelemeler aşağıda sıralanmıştır:

- Göz kırpma refleksi
- Göz kırpma refleksi 'prepulse' inhibisyonu
- Göz kırpma refleksi toparlanması
- İşitsel irkilme refleksi
- Somatosensoriyel irkilme refleksi

#### 3.3.1 Göz kırpma refleksi:

Göz kırpma refleksi için kayıtlar, bilateral orbikularis oküli kasının üzerinden daha önceden belirtilen kriterlere uygun olarak yapıldı (53). Trigeminal sinirin supraorbital dalı, motor eşik değerinin 3-4 katı şiddette, 0,2 ms elektriksel uyarı ile uyarıldı. Toprak elektrot altına yerleştirildi, yanıtlar rektifiye edilerek ortalamaları alındı. Analiz süresi, duyarlılık ve filtre ayarları sırasıyla 30 ms/div, 100  $\mu$ V/div ve 3 kHz -20 Hz idi.

GKR rutinde, trigeminofasiyal yollar, beyin sapı lezyonlarının topografik lokalizasyonu ve beyin sapı eksitabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca GKR, motor korteks, postsantral alan ve bazal ganglionlar gibi suprasegmental yapılardaki değişimlerden de etkilenir (54). Periferik trigeminal sinir lezyonları, periferik fasiyal nöropatiler, hemifasiyal spazm, beyin sapı intraaksiyal ve multifokal lezyonları, ekstrapiramidal hastalıklar ve kortikal-kortikobulber lezyonların varlığı, GKR yanıtlarının etkilendiği durumlardır (55).

#### 3.3.2 Göz kırpma refleksi 'prepulse' inhibisyonu

Trigeminal uyarı öncesi, uygun zaman aralığında şartlayıcı uyarı uygulandığında, kısa uyarım aralıklarında göz kırpma refleksinin (GKR) R1 yanıt amplitüdünün arttığı, uzun uyarım aralıklarında ise R2 alanının azaldığı gözlenir. Bu duruma 'prepulse' fasiliteasyon ve 'prepulse' inhibisyon (PPI) adı verilir (56).

GKR ile benzer koşullar altında kayıt edilecek olan 'prepulse' uyarım için supraorbital uyarıdan 50 ve 100 ms önce ikinci parmak üzerine eşik altı uyarı



uygulanmıştır. Eşik altı uyarı, ikinci parmağın duyuşal eşiğinin şiddetinde ve 0,2 ms sürelişir.

### 3.3.3 Göz kırpma refleksi toparlanması

Göz kırpma refleksi toparlanma eğrisi (GKR-TE); her bir ISI'da R2 test cevabının, şartlayıcı cevaba oranının yüzdesel değışimine (R2t/R2c) göre oluşturulur. Sağlıklı kişilerde ikili uyarıda R2, 200 ms intervalinde iken kaybolur, artan interval sürelerinde ise yeniden toparlanır. Toparlanma normal değerleri 500 ms için yaklaşık %40-50, 1500 ms için ise %70-90 bulunmuştur. İnterval süresi uzadıkça toparlanma oranı da artar (57). Bu eğrinin normali her grup için farklı olabileceğinden, kontrol grubuna göre değerlendirilmelidir. Habitüasyon, verilen uyarının şiddeti, sayısı ve sıklığı ile doğru orantılıdır (58). R2 toparlanmasındaki artış ile habitüasyondaki azalma ilişkilidir. Fasiyal sinir motor nöronlarının ve beyin sapındaki internöronlarının eksitabilitesi, GKR toparlanma eğrisi (GKR-TE) ile incelenebilmektedir.

### 3.3.4 İşitsel irkilme refleksi

İrkilme refleksinin en tipik örneğı olan işitsel irkilme refleksine, 80 desibel (dB)'den büyük uyarılar neden olur. Bu refleksi, kohlear nukleusu kaslarla ilişkilendiren bir beyin sapı refleksidir. Amigdala, hipokampus, stria terminalis ve anterior singulat korteksin refleksi modüle ettiğı düşünölmektedir (59). İnsanda 100 dB'in üzerindeki seslerde, ilk olarak orbikularis okuli kaslarında (latans:~40 ms.) sonrasında masseter kaslarda (latans:40-60 ms.) ve sonrasında ise boyun, gövde ve ekstremite kaslarında benzer yanıtlar oluşur. Normalde uyarı tekrarlandığında refleksinin habitüasyon göstermesi beklenir (60).

Kayıtlar, tek taraflı orbikularis oküli, sternokleidomastoid ve biceps brachii kasları üzerinde aynı anda yapılmıştır. Toprak elektrot, sternum üzerine yerleştirilmiştir. Uyarı olarak 105 dB, monoaural 50 ms klik her iki kulaktan verilmiş ve 2-5 dakikalık rasgele aralıklarla sekiz kez tekrarlanmıştır. Habitüasyonu önlemek için uyarı süresi her iki uyarıda bir 50 ms arttırılmıştır. Süpürme zamanı 500 ms idi, 10 ve 10,000 Hz filtrelerle kaydedilmiştir.

## 4.2 VERİ ANALİZİ

Tüm gruptaki, demografik, klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik bulgular tespit edildi. Ayrıca tüm hastalar KDH'a neden olan etmenlere göre (Pantoni sınıflaması) gruplara ayrıldı. CADASIL tanısı, uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda

genetik inceleme ile doğrulandı (2). Serebral amiloid anjiyopati tanısı için aşağıda sunulan modifiye Boston kriterleri kullanıldı (61).

2010 yılında muhtemel serebral amiloid anjiyopatinin (SAA) radyolojik tanısına kortikal yüzeyel siderozu dahil edilerek Modifiye Boston kriterleri oluşturulmuştur. 1995 yılında oluşturulan Boston kriterlerini temel alınarak oluşturulan Modifiye Boston kriterleri klinik, görüntüleme ve patolojik parametrelerin kombinasyonunu içermektedir.

Kriterler, orjinal Boston kriterlerine çok benzer, dört kademeye ayrılmıştır:

- kesin SAA
  - post-mortem incelemede lobar, kortikal veya kortikal / subkortikal kanama ve ciddi serebral amiloid anjiyopati patolojik bulguları
  - patolojik kanıtları destekleyen muhtemel SAA
  - Klinik veriler ve patolojik doku (hematom veya kortikal biyopsi örneği) kanama ve vasküler amiloid birikimi gösterir.
  - post mortem olmak zorunda değildir.
- muhtemel SAA
  - patolojik bulgu gerekli değildir.
  - 55 yaş ve üstü hasta
  - Uygun klinik öykü
  - MRG bulguları
    - i. Multipl hemoraji, çeşitli yaş ve büyüklüklerde başka bir neden olmadan (lobar, kortikal veya kortikosubkortikal bölgelere (serebellar hemorajiler dahil) veya
    - ii. Tek lobar, kortikal veya kortikosubkortikal kanama ve fokal (üç veya daha az sulkus) veya dissemine (üç sulkusdan fazla) kortikal yüzeyel siderozis (başka bir neden olmaksızın)
- olası SAA
  - 55 yaş ve üstü hasta
  - Uygun klinik öykü
  - MRG bulguları
    - i. Tek lobar, kortikal veya kortikosubkortikal kanama (başka neden olmaksızın) veya

ii. Fokal veya dissemine kortikal yüzeyel siderosis (başka neden olmaksızın)

- 1) Çalışma süresinde muayene edilen ve yönlendirilen toplam hasta sayısı,
- 2) Çalışmadan dışlanan hasta sayısı ve nedenleri,
- 3) Tüm grubun yaş ortalaması (minimum-maksimum),
- 4) Tüm grubun cinsiyet dağılımı,
- 5) Pantoni sınıflamasına göre gruplama
- 6) Tüm grupta parkinsonizm olan olguların sayısı, kalitatif (tipi ve tutulum yeri) ve kantitatif özellikleri (BPHDÖ puanları),  
[Parkinsonizm tipi, akinetik-rijid ve tremor dominant olarak; parkinsonizm yeri, üst ekstremitte, alt ekstremitte ve her ikisi olarak sınıflandı]
- 7) Tüm grupta demans olan olguların sayısı, kalitatif (vizuospasyal etkilenme, disinhibisyon, anormal planlama. bozuk saat çizme testi) ve kantitatif özellikleri (SMMT, MOCA puanları),
- 8) Tüm grupta apati olan olguların sayısı,
- 9) Tüm grupta risk faktörlerinin dağılımı (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kardiyembolik faktörler, koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı)  
[Tüm klinik değerlendirmeler aynı nörolog tarafından yapıldı.]
- 10) Tüm grupta radyolojik özellikler (tutulum tipi ve yeri), [tutulum tipi, lakün, beyaz cevher hiperintensitesi, mikrokanama ve perivasküler boşluk şeklinde sınıflandı. Ayrıca beyaz cevher hiperintensiteleri Fazekas skorlaması doğrultusunda derecelendirildi.] [Tutulum yeri, kortikal, subkortikal, jukstakortikal, periventriküler, kaudat, putamen, diğer bazal ganglionlar, korpus kallozum, talamus, singulat, mezensefalon, substantia nigra, pons, bulbus, serebellum şeklinde sınıflandı]  
[Radyolojik bulgular, üç nörolog tarafından klinik bulgulara kör bir şekilde değerlendirildi.]
- 11) Tüm grupta radyolojik tutulum tipi ve yerinin, parkinsonizm, demans ve risk faktörleri ile ilişkisi,
- 12) Tüm grupta elektrofizyolojik bulgular (GKR latans ve amplitüdü, R2-PPI%, R2 toparlanma oranları, toplam ASR olasılığı), [elektrofizyolojik bulgular, aynı

nörolog tarafından klinik bulgulara kör bir şekilde kaydedildi. ‘Offline’ analizler klinik bulgulara kör başka bir nörolog tarafından değerlendirildi.]

- 13) Tüm grupta elektrofizyolojik bulguların, parkinsonizm, demans, risk faktörleri ve radyolojik tutulum tipi ve yeri ile ilişkisi belirlendi.

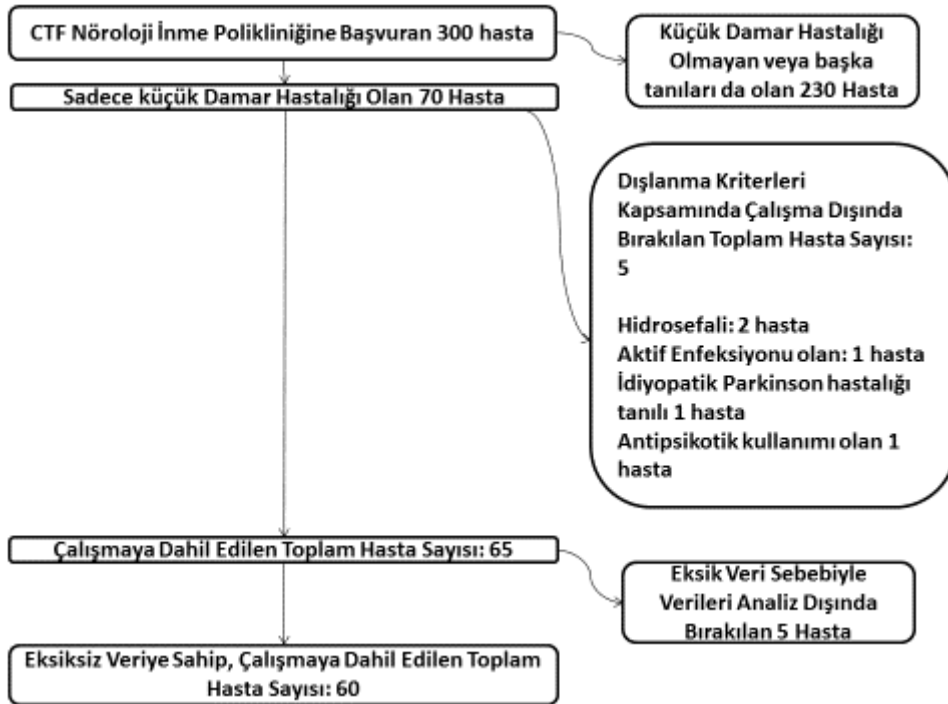
Ayrıca olası arteriyoskleroz, CADASIL ve serebral amiloid anjiopati gruplarında demografik, klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik bulgulara dair analizler tekrar edildi.

## 5.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada istatistik programı olarak IBM SPSS versiyon 21 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Analytics, Armonk, New York, USA) kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzdeler, sürekli veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maximum değerleriyle tanımlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu vizüel (histogram, boxplot) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda değişkenler arasındaki karşılaştırmalar, iki grup arasında Student t-testi ile yapıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda, iki grubun karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Ki-kare testinin varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda Fisher's Exact Test kullanıldı. Bağımsız ilişkiyi değerlendirmek için çoklu analizler kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

#### 4 BULGULAR

Hastanemiz serebrovasküler hastalık polikliniğine Ağustos 2018 - Şubat 2019 ayları arasında başvuran toplam 300 hasta arasından küçük damar hastalığı tanısı olmayan ya da başka tanıları da bulunan 230 kişi çalışma dışında tutularak KDH tanısı olan 70 hasta değerlendirmeye alındı. İki hasta daha önce hidrosefaliden opere olduğu, bir hastanın muayene döneminde aktif ağır sistemik enfeksiyonu bulunduğu, bir hasta antipsikotik kullandığı ve bir hasta da idiyatik parkinson hastalığı tanısı aldığı ve L-dopa tedavisine belirgin yanıtı olduğu için, beş hasta ise ileri tetkik olmayı kabul etmediği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 60 olgu dahil edildi. Araştırmanın akış şeması Şekil 4.1 de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1: Araştırmanın Akış Şeması**

CTF: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

#### 4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Küçük damar hastalığı tanısıyla çalışmaya dâhil edilen olguların yaş ortalaması  $65,2 \pm 12,3$  (min-max = 32- 84) yıl idi (kadın n=30, %50; erkek n=30, %50). Hastaların %85'inde olası arteriyosklerotik hastalık (n=51), %3,3'ünde serebral amiloid anjiyopati (n=2), %11,7'sinde CADASIL (n=7) bulundu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1: KDH gurubunun cinsiyet, tanı tipleri ve yaş dağılımının sayısal bilgileri**

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	30	50,0
	Kadın	30	50,0
<b>Tanı Grubu</b>	Olası arteriyosklerotik	51	85,0
	Amiloid Anjiyopati	2	3,3
	CADASIL	7	11,7
<b>Yaş</b>	<b>Ort. <math>\pm</math> SD</b>	<b>65,2 <math>\pm</math> 12,28</b>	<b>Min-Max</b>
			32 – 84

*KDH: Küçük damar hastalığı. CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*

Olası arteriyosklerotik hastalık tanısı olan hastaların yaş ortalaması  $67,1 \pm 10,7$  (min-max =43-84) yıl iken amiloid anjiyopati olanların yaş ortalaması  $72,0 \pm 8,5$  (min-max=66-78), CADASIL olanların yaş ortalaması  $49,2 \pm 13,2$  ( min-max=32-69) olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucu tanı gruplarının yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Olası arteriyosklerotik hastalığı olanların %52,9'u kadın (n=27), %47,1'i erkek (n=24; amiloid anjiyopatisi olanların %50'si kadın (n=1), %50'si erkek (n=1); CADASIL olanların %28,6'sı kadın (n=2), %71,4'ü erkekti (n=5). Yapılan istatistiksel analiz sonucu tanı grupları arasında cinsiyet oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2: Çalışmaya katılanların tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımı**

		Tanı Grubu			P değeri
		Olası arteryosklerotik	Amiloid anjyopati	CADASIL	
Cinsiyet	Kadın (%)	27 (52,9)	1 (50)	2 (28,6)	0,706*
	Erkek (%)	24 (47,1)	1 (50)	5 (71,4)	
Yaş	Ort. ± SD	67,1 ± 10,7	72,0 ± 8,5	49,2 ± 13,2	0,011**
	Min - Max	43 – 84	66 – 78	32 - 69	0,011***

\* Fisher's Exact Test\*\* ANOVA\*\*\* Olası arteryosklerotik ve CADASIL grupları arasında uygulanan post-hoc test sonucu  
CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

## 4.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde %36,7'sinde parkinsonizm (n=22), %46,7'sinde demans (n=28), %25'inde parkinsonizm ve demans birlikteliği (n=15), %48,3'ünde apati (n=29) saptandı.

**Tablo 4.3: Çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı**

	n	%
Parkinsonizm	22	36,7
Demans	28	46,7
Parkinsonizm + Demans	15	25,0
Apati	29	48,3

### 4.1.1 Parkinsonizm

Parkinsonizm tespit edilen 22 hastanın klinik özellikleri incelendiğinde %4,5'i tremor (n=1) ağırlıklı, %90,9'u akinetik-rijit sendrom (n=20) ağırlıklıydı. Bir (%4,5) olguda ise hem tremor hem akinetik-rijit (n=1) özellikler izlendi. Hastaların %4,5'inde üst ekstremitte tutulumu (n=1), %40,9'ünde alt ekstremitte tutulumu (n=9) ve %54,5'inde

ise hem üst hem alt ekstremitte tutulumu (n=12) izlendi. BPHDÖ testinin ortalama  $\pm$  standart değer sonuçlarını incelediğimizde; toplam puan  $8,3 \pm 7,6$  (min-max= 0 – 25), motor bulguların (bölüm 3) puanı  $3,1 \pm 3,7$  (min-max= 0 – 12), günlük yaşam aktiviteleri puanı (bölüm 2)  $2,8 \pm 3,4$  (min-max= 0 – 11), mental durum puanı (bölüm 1)  $2,4 \pm 1,7$  (min-max= 0-7) bulundu (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4: Parkinsonizm bulguları taşıyan hastaların klinik özellikleri**

Klinik Özellikler – Parkinsonizm (n=22)		N	%
Parkinsonizm Tipi	Tremor (T)	1	4,5
	Akinetik Rijit (AR)	20	90,9
	T +AR	1	4,5
Parkinsonizm Yeri	Üst Ekstremitte (ÜE)	1	4,5
	Alt Ekstremitte (AE)	9	40,9
	ÜE+AE	12	54,5
		<b>Ort. <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min-Max</b>
<b>BPHDÖ Total</b>		$8,2 \pm 7,6$	0 – 25
<b>BPHDÖ Motor</b>		$3,1 \pm 3,7$	0 – 12
<b>BPHDÖ GYA</b>		$2,8 \pm 3,4$	0 – 11
<b>BPHDÖ mental durum</b>		$2,3 \pm 1,7$	0 – 7

*BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği; GYA, günlük yaşam aktiviteleri*

#### 4.1.2 Demans

Toplam 60 hastanın %63,3'üne saat çizme testi (n=38), %48,3'üne MOCA testi (n=29), %100'üne SMMT (n=60) yapıldı (Tablo 4.5).



**Tablo 4.5. SÇT, SMMT ve MOCA Testlerinin Sayısal Verileri**

Demografik Veriler		N	%
Saat Çizme Testi	Uygulandı	38	63,3
	Uygulanmadı	22	36,7
SMMT	Uygulandı	60	100
	Uygulanmadı	0	0
MOCA Testi	Uygulandı	29	48,3
	Uygulanmadı	31	51,7

*SÇT: Saat Çizme Testi. SMMT: Standardize Mini Mental Test. MOCA: Montreal Cognitive Assessment*

SÇT uygulanan 38 hastanın %60'ı (n=23), SMMT uygulanan 60 hastanın %40'ı (n=24) ve MOCA uygulanan 29 hastanın %44'ü (n=13) patolojik olarak saptandı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6: SMMT ve MOCA testlerinin sonuçlarına ilişkin sayısal veriler**

	Normal	Patolojik	%
<b>SÇT (n=38)</b>	15	23	60
<b>SMMT (n=60)</b>	36	24	40
<b>MOCA (n=29)</b>	16	13	44

*SÇT: Saat Çizme Testi. SMMT: Standardize Mini Mental Test. MOCA: Montreal Cognitive Assessment*

Bu testler ve klinik görüşme doğrultusunda 28 demans hastası tespit edildi. Bu hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, %96,4'sinde vizospasiyal bozukluk (n=27), %89,2'sinde yakın bellek bozukluğu (n=25), %17,8'inde anlık bellek bozukluğu (n=5), %67,8'inde planlama bozukluğu (n=19) ve %7,1'inde disinhibisyon varlığı (n=2) saptandı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Demans bulguları olan hastaların klinik özellikleri**

<b>Klinik Özellikler – Demans (n=28)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Vizuospasyal bozukluk</b>	27	96,4
<b>Yakın Bellek bozukluğu</b>	25	89,3
<b>Planlama bozukluğu</b>	19	67,8
<b>Anlık Bellek bozukluğu</b>	5	17,8
<b>Disinhibisyon</b>	2	7,1

\*Fisher's Exact Testi

\*\*Pearson Ki-Kare Testi

### **4.1.3 Parkinsonizm, Demans ve Apati Özelliklerinin tanı gruplarına göre değerlendirilmesi**

Olası arteriyosklerotik hastalık tanısı olan hastaların; %33,3'ünde parkinsonizm (n=17), %49'unda demans (n=25), %43,1'inde apati bulguları (n=22) vardı.

Amiloid anjiopati tanısı olan hastaların; her ikisinde de apati ve parkinsonizm (n=2), birinde demans tespit edildi. Demans olan olguda yakın bellek ve planlama bozukluğu ile apati vardı. Parkinsonizm, alt beden yarısı ağırlıklıydı.

CADASIL tanısı olan hastaların; %42,9'unda parkinsonizm (n=3), %28,6'sında demans (n=2), %71,4'ünde apati (n=5) saptandı. Parkinsonizm, hem alt beden yarısını hem üst beden yarısını etkilemişti. Hepsinde akinetik-rijid tipteydi. Parkinsonizm görülen CADASIL olgularının yaş aralığı 32 ile 64 arasındaydı.

Parkinsonizm, demans ve apati varlığı, tanı grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.8). Ancak parkinsonizm ve apatinin, diğer gruplara kıyasla amiloid anjiopati grubunda sık olduğu dikkati çekti (Tablo 4.8).

Tanı gruplarına göre apati özellikleri incelendiğinde; CADASIL olan hastaların büyük çoğunluğunda, amiloid anjiopati olan hastaların tümünde apati varlığı saptandı. Olası arteriyosklerotik grupta ise apatinin diğer tanı gruplarına göre belirgin olarak az olduğu görüldü (Tablo 4.8).

**Tablo. 4.8. Tanı grupları göre parkinsonizm, demans ve apati varlığı**

		Tanı Grubu			p değeri*
		Olası arteryosklerotik	Amiloid Anjiyopati	CADASIL	
<b>Parkinsonizm</b>	Var (%)	17 (33,3)	2 (100)	3 (42,9)	0,167
<b>Demans</b>	Var (%)	25 (49)	1 (50)	2 (28,6)	0,712
<b>Apati</b>	Var (%)	22 (43,1)	2 (100)	5 (71,4)	0,071

*CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*

\* Fisher's Exact Test

#### 4.1.4 Risk Faktörleri

Hastaların risk faktörleri incelendiğinde; %76,7'sinde HT (n=46), %33,3'ünde DM (n=20), %5'inde emboli kaynağı olabilecek kardiyak hastalık (n=3), %1,7'inde KAH (n=1), %25'inde HL (n=15), %21,7'sinde sigara (n=13) bulundu (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9 Hastalarda tespit edilen risk faktörleri**

	n	%
<b>HT</b>	46	76,7
<b>DM</b>	20	33,3
<b>KE</b>	3	5,0
<b>KAH</b>	1	1,7
<b>HL</b>	15	25,0
<b>Sigara</b>	13	21,7

*HT: Hipertansiyon. DM: Diyabetes Mellitus. KE: Kardiyemboli nedeni. KAH: Koroner arter hastalığı.*

*HL: Hiperlipidemi*

Risk faktörlerinin tanı gruplarına göre dağılımına baktığımızda ise gördük ki: olası arteryosklerotik hastalığı olanların %82,4'ünde HT (n=42), %37,3'ünde DM (n=19), %5,9'unda KE (n=3), %2'sinde KAH (n=1), %23,5'unda HL (n=12), %21,6'sında sigara kullanma (n=11) öyküsü vardı. Amiloid anjiyopatisi olanların %100'ünde HT

(n=2), %50'sinde DM (n=1), %50'sinde HL (n=1) tespit edildi. CADASIL olanların %28,6'sında HT, HL ve sigara kullanma (n=2) öyküsü mevcuttu (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10 Tanı gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı**

		Tanı Grubu			
		Olası arteryosklerotik	Amiloid Anjiyopati	CADASIL	P değeri*
<b>HT</b>	Var (%)	42 (82,4)	2 (100)	2 (28,6)	0,007
<b>DM</b>	Var (%)	19 (37,3)	1 (50)	0 (0)	0,095
<b>KE</b>	Var (%)	3 (5,9)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>KAH</b>	Var (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>HL</b>	Var (%)	12 (23,5)	1 (50)	2 (28,6)	0,642
<b>Sigara</b>	Var (%)	11 (21,6)	0 (0)	2 (28,6)	0,785

*HT: Hipertansiyon. DM: Diyabetes Mellitus. KE: Kardiyoembolik nedenler. KAH: Koroner arter hastalığı. HL: Hiperlipidemi \* Fisher's Exact Test*

### 4.3 RADYOLOJİK VERİLER

KDH tanılı hastaların kraniyal MR'ları incelendi. Radyolojik tutulum tipleri ve tutulum yerleri tespit edildi. Tutulum tip ve yerine ait bilgiler Tablo 4.11'de verildi.

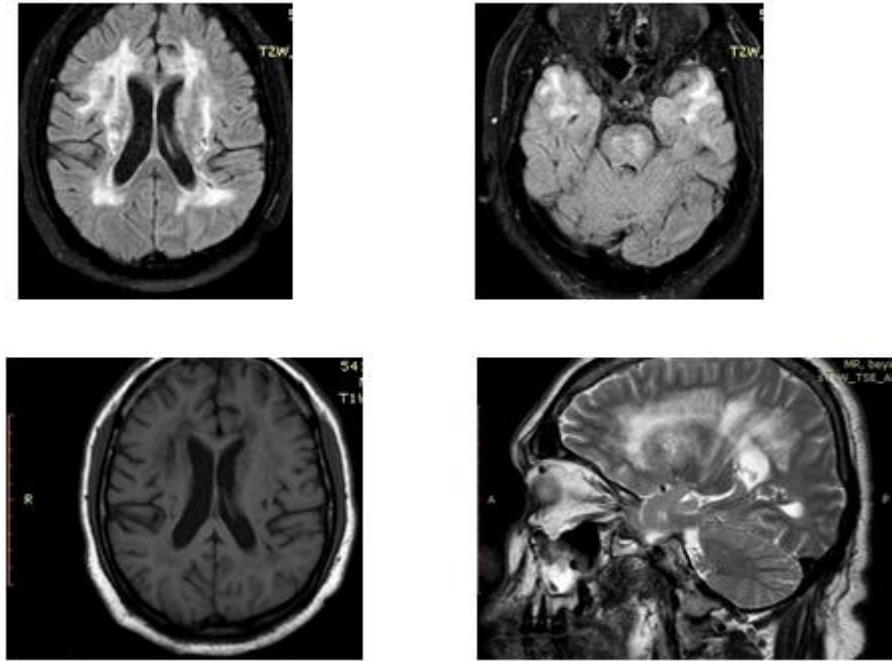
**Tablo 4.11 Radyolojik tutulum tipi ve yerlerinin sayısal bilgileri**

Demografik Veriler		n	%
<b>Radyolojik Tutulum Tipi</b>	PVS	54	90,0
	Mikrobled	8	40,0*
	WM	37	61,7
	Lakün	56	93,3
<b>Radyolojik Tutulum Yeri</b>	PV	47	78,3
	Serebellum	11	18,3
	KK	16	26,7
	SK	58	96,7
	Talamus	19	31,7
	U Lifleri	28	46,7
	Kortikal	4	6,7
	BG	36	60,0
	Mezensefalon	2	3,3
	SN	0	0
	Pons	18	30,0
	Bulbus	1	1,7
	Kaudat	25	41,7
	Singulat	9	15,0

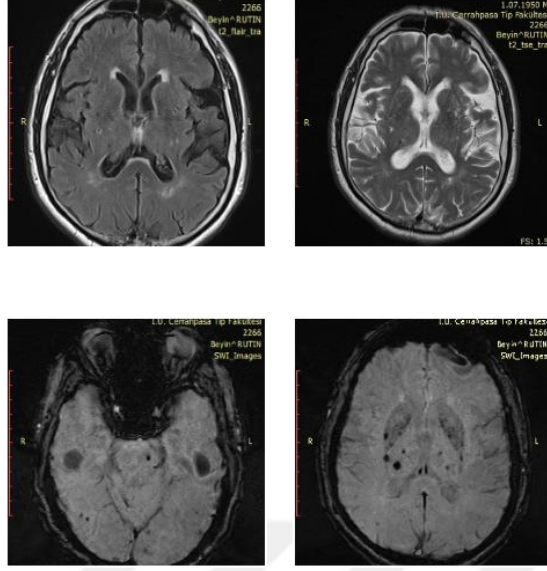
*PVS: Perivasküler space. WM: 'White matter' yaygın beyaz cevher tutulumu. PV: Periventriküler. KK: Korpus kallosum. SK: Subkortikal. BG: Bazal ganglia. SN: Substantia nigra*

*\* Mikrokanama tutulumu olan hasta yüzdesi, MR'da SWI sekansı olan 20 hasta üzerinden verilmiştir.*

Tüm hastalarda PV ve SK etkilenme görüldü, bu bölgelerin etkilenmesi tanı grupları arasında benzerdi (Tablo 4.12). Kortikal, mezensefalon, bulbus ve singulat tulumu tüm gruplarda nadirdi ve etkilenme oranları, tanı grupları arasında benzerdi. Kaudat ve diğer BG çekirdekleri, talamus, serebellum, U lifleri ve pons etkilenimi amiloid anjiopati grubunda anlamlı düzeyde sıklı. Talamus ve BG çekirdeklerinin etkilenimi, olası arteriyosklerotik kökenli gruba kıyasla CADASIL grubunda daha sıklı (Tablo 4.12) Anlamlı olmamakla birlikte korpus kallozum etkilenimi, amiloid anjiopati ve CADASIL gruplarında daha sıklı gözlenme eğilimindeydi. Şekil 4.2 ve 4.3 görüntüleme örnekleri verilmiştir.



**Şekil 4.2: 47 yaşında sadece apatisi olan CADASIL tanılı hastanın görüntülemeleri**



**Şekil 4.3: 66 yaşında parkinsonizm ve apatisi olan serebral amiloid anjiyopati tanılı hastanın görüntülemeleri.**

**Tablo 4.12 Tanı gruplarının radyolojik tutulum yerlerine göre değerlendirilmesi**

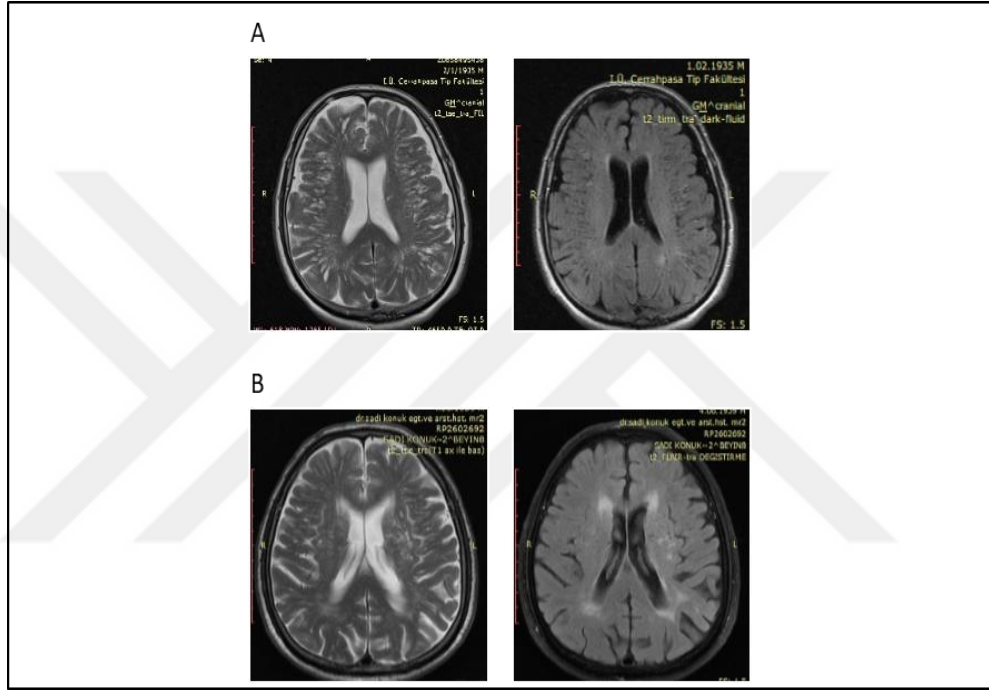
		<b>Tanı Grubu</b>			
		<b>Olası arteryosklerotik</b>	<b>Amiloid Anjiyopati</b>	<b>CADASIL</b>	<b>p değeri*</b>
<b>PV</b>	Var (%)	38 (74,5)	2 (100)	7 (100)	0,358
<b>Serebellum</b>	Var (%)	9 (17,6)	2 (100)	0 (0)	0,023
<b>KK</b>	Var (%)	11 (21,6)	1 (50)	4 (57,1)	0,101
<b>SK</b>	Var (%)	49 (96,1)	2 (100)	7 (100)	1,000
<b>Talamus</b>	Var (%)	12 (23,5)	2 (100)	5 (71,4)	0,005
<b>U Lifleri</b>	Var (%)	22 (43,1)	2 (100)	4 (57,1)	0,321
<b>Kortikal</b>	Var (%)	3 (5,9)	0 (0)	1 (14,3)	0,488
<b>BG</b>	Var (%)	27 (52,9)	2 (100)	7 (100)	0,024
<b>Mezensefalon</b>	Var (%)	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>Pons</b>	Var (%)	13 (25,5)	2 (100)	3 (42,9)	0,053
<b>Bulbus</b>	Var (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>Kaudat</b>	Var (%)	18 (35,3)	2 (100)	5 (71,4)	0,046
<b>Singulat</b>	Var (%)	8 (15,7)	0 (0)	1 (14,3)	1,000

\* Fisher's Exact Testi

*PVS: Perivasküler space. WM: 'White matter' yaygın beyaz cevher tutulumu PV: Periventriküler. KK: Korpus kallosum. SK: Subkortikal. BG: Bazal ganglia. SN: Substanti nigra*



Hem parkinsonizm hem demans olan olgularda lakün ve perivasküler boşluk sık olarak görülüyordu. Sadece ya da daha belirgin olarak perivasküler boşluk olan 4 hasta vardı, ikisinde apati, birinde ağır düzeyde parkinsonizm tespit edildi (Şekil 4.4) Parkinsonizmi olan hastalar tutulum tipine göre incelendiğinde; parkinsonizm olanlarda yaygın beyaz cevher tutulumu (%81,8; n=18) ve mikrokanama varlığı (%75,7; n=6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık bulundu (Tablo 4.13). Laküner tutulum (%90,9; n=20) ve perivasküler boşluk varlığında (%95,5 n=21) ise anlamlı fark yoktu.



**Şekil 4.4: A. 82 yaşında demansif özellikler gösteren hastada MRG'de perivasküler boşluk**

**B. 79 yaşında parkinsonizm ve demansı olan hastada MRG'de perivasküler boşluk**

Parkinsonizm olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; parkinsonizm olan hastalarda, Fazekas evresi 1 olan hastalar daha sıklıkla (Tablo 4.13).

Demansı olan ve olmayanlar hastalar tutulum tipine göre incelendiğinde; yaygın beyaz cevher tutulumu, mikrokanama varlığı, laküner tutulum ve perivasküler boşluk varlığı farklı değildi (Tablo 4.13).

Fazekas evrelemesine göre en sık evre 1 (%57,1'inde (n=16) görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13 Klinik özelliklerin radyolojik verilere göre kıyaslanması**

		Parkinsonizm			Demans		
		Yok (n=38)	Var (n=22)	P Değeri*	Yok (n=32)	Var (n=28)	P Değeri*
<b>PVS</b>	Var (%)	33 (86,8)	21 (95,5)	0,400	28 (87,5)	26 (92,9)	0,675
<b>Mikroblet (n=20)</b>	Var (%)	2 (16,7)	6 (75)	0,019	4 (33,3)	4 (50)	0,648
<b>WM</b>	Var (%)	19 (50)	18 (81,8)	0,026	17 (53,1)	20 (71,4)	0,187
<b>Lakün</b>	Var (%)	36 (94,7)	20 (90,9)	0,619	31 (96,9)	25 (89,3)	0,331
<b>Fazekas</b>	0 (%)	19 (50)	4 (18,2)	0,026	15 (46,9)	8 (28,6)	0,370
	1 (%)	15 (39,5)	15 (68,2)		14 (43,8)	16 (57,1)	
	2 (%)	2 (5,3)	0 (0)		0 (0)	2 (7,1)	
	3 (%)	2 (5,3)	3 (13,6)		3 (9,4)	2 (7,1)	

\* Fisher's Exact Test

*PVS: Perivasküler space. WM: 'White matter' yaygın beyaz cevher tutulumu.*

Parkinsonizmi olan ve olmayan hastalar radyolojik tutulum yerlerine göre incelendiğinde; serebellum, BG ve kaudat tutulumu parkinsonizmi olan olgularda anlamlı olarak sıklığı (Tablo 4.14). Korpus kallozum ve singulat etkileniminin de parkinsonizm olan olgularda daha sık olduğu saptandı, ancak bu fark anlamlı değildi. Diğer tutulum yerleri arasında (en sık PV ve SK) ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.14).

Demansı olan ve olmayan hastalar radyolojik tutulum yerlerine göre incelendiğinde; sadece korpus kallozum etkileniminin sık olma eğiliminde olduğu dikkati çekti (Tablo 4.14). Diğer tutulum yerleri arasında (en sık SK, PV ve BG) ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.14). Korpus kallozum etkilenmesi olanlara

bakıldığında, planlama bozukluğu olmayanlara kıyasla olanlarda anlamlı ölçüde sıklık (p=0,003).

**Tablo 4.14: Klinik özelliklerin radyolojik tutulum yerine göre kıyaslanması**

		Parkinsonizm			Demans		
		Yok (n=22)	Var (n=38)	P Değeri*	Yok (n=32)	Var (n=28)	P Değeri*
<b>PV</b>	Var (%)	28 (73,7)	19 (86,4)	0,338	25 (78,1)	22 (78,6)	1,000
<b>KK</b>	Var (%)	7 (18,4)	9 (40,9)	0,074	5 (15,6)	11 (39,3)	0,047
<b>SK</b>	Var (%)	37 (97,4)	21 (95,5)	1,000	31 (96,9)	27 (96,4)	1,000
<b>U Lifleri</b>	Var (%)	15 (39,5)	13 (59,1)	0,183	14 (43,8)	14 (50)	0,796
<b>Kortikal</b>	Var (%)	2 (5,3)	2 (9,1)	0,619	2 (6,3)	2 (7,1)	1,000
<b>Singulat</b>	Var (%)	3 (7,9)	6 (27,3)	0,063	5 (15,6)	4 (14,3)	1,000
<b>Talamus</b>	Var (%)	10 (26,3)	9 (40,9)	0,264	8 (25)	11 (39,3)	0,275
<b>Serebellum</b>	Var (%)	3 (7,9)	8 (36,4)	0,012	5 (15,6)	6 (21,4)	0,740
<b>BG</b>	Var (%)	17 (44,7)	19 (86,4)	0,002	17 (53,1)	19 (67,9)	0,297
<b>Kaudat</b>	Var (%)	11 (28,9)	14 (63,6)	0,014	12 (37,5)	13 (46,4)	0,601
<b>Mezensefalon</b>	Var (%)	2 (5,3)	0 (0)	0,528	1 (3,1)	1 (3,6)	1,000
<b>Pons</b>	Var (%)	10 (26,3)	8 (36,4)	0,560	9 (28,1)	9 (32,1)	0,783
<b>Bulbus</b>	Var (%)	1 (2,6)	0 (0)	1,000	0 (0)	1 (3,6)	0,467

\* Fisher's Exact Testi

PV: Periventriküler. KK: Korpus kallosum. SK: Subkortikal. BG: Bazal ganglia. SN: Substantia nigra

Apatisi olan ve olmayan hastalar radyolojik tutulum yerlerine göre incelendiğinde; en sık tutulum SK, PV ve BG yerleşimli idi, BG tutulumu apati olan hastalarda daha sık olmakla birlikte iki grup arasında tutulum yerlerine göre anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15: Apatisi olan hastaların klinik tutulum yerlerine göre değerlendirilmesi**

		<b>Apati</b>		
		<b>Yok (n=31)</b>	<b>Var (n=29)</b>	<b>P değeri*</b>
<b>PV</b>	Var (%)	27 (87,1)	20 (69)	0,121
<b>KK</b>	Var (%)	9 (29)	7 (24,1)	0,774
<b>Kortikal</b>	Var (%)	3 (9,7)	1 (3,4)	0,613
<b>Singulat</b>	Var (%)	4 (12,9)	5 (17,2)	0,727
<b>SK</b>	Var (%)	30 (96,8)	28 (96,6)	1,000
<b>U Lifleri</b>	Var (%)	16 (51,6)	12 (41,4)	0,451
<b>Serebellum</b>	Var (%)	5 (16,1)	6 (20,7)	0,745
<b>Talamus</b>	Var (%)	10 (32,3)	9 (31)	1,000
<b>BG</b>	Var (%)	15 (48,4)	21 (72,4)	0,070
<b>Kaudat</b>	Var (%)	13 (41,9)	12 (41,4)	1,000
<b>Mezensefalon</b>	Var (%)	0 (0)	2 (6,9)	0,229
<b>Pons</b>	Var (%)	9 (29)	9 (31)	1,000
<b>Bulbus</b>	Var (%)	1 (3,2)	0 (0)	1,000

*PV: Periventricüler. KK: Korpus kallosum. SK: Subkortikal. BG: Bazal ganglia. SN: Substantia nigra*

Apatisi olan ve olmayan hastalar radyolojik tutulum tipine göre incelendiğinde; sırasıyla laküner (%96,6, n=28), perivasküler boşluk (%93,1, n=27), yaygın beyaz cevher etkilenimi (%55,2 n=16) ve mikrokanama ( %40, n=4) tutulumları saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16: Apatisi olan hastaların tutulum tipine göre değerlendirilmesi**

		<b>Apati</b>		
		<b>Yok</b>	<b>Var</b>	<b>P</b>
		<b>(n=31)</b>	<b>(n=29)</b>	<b>Değeri*</b>
<b>PVS</b>	Var (%)	27 (87,1)	27 (93,1)	0,672
<b>Mikrobled</b> (n=20)	Var (%)	4 (40)	4 (40)	1,000
<b>WM</b>	Var (%)	21 (67,7)	16 (55,2)	0,427
<b>Lakün</b>	Var (%)	28 (90,3)	28 (96,6)	0,613
<b>Fazekas</b>	1 (%)	10 (32,3)	13 (44,8)	0,588
	2 (%)	16 (51,6)	14 (48,3)	
	3 (%)	2 (6,5)	0 (0)	
	4 (%)	3 (9,7)	2 (6,9)	

*PVS: Perivasküler space. WM: 'White matter' yaygın beyaz cevher tutulumu.*

Tanı gruplarına göre apati özellikleri incelendiğinde; CADASIL olan hastaların büyük çoğunluğunda , amiloid anjiyopati olan hastaların tümünde apati varlığı saptandı. Olası ateroklerotik grupta ise apati diğer tanı gruplarına göre belirgin olarak az olduğu saptandı.

**Tablo 4.17: Tanı grupların göre apati varlığının incelenmesi**

		<b>Tanı Grubu</b>			
		<b>Olası</b>	<b>Amiloid</b>	<b>CADASIL</b>	
		<b>Aterosklerotik</b>	<b>Anjiyopati</b>	<b>(n=7)</b>	<b>P değeri*</b>
		<b>(n=51)</b>	<b>(n=2)</b>		
<b>Apati</b>	Yok (%)	29 (56,9)	0 (0)	2 (28,6)	0,071
	Var (%)	22 (43,1)	2 (100)	5 (71,4)	

\*Fisher's Exact Testi

Oluşturulan regresyon modellerinde,

- ❖ Bazal ganglion tutulumu bulunan hastalarda, bulunmayan hastalara göre apati gelişme riski yüksek bulunmuştur (OR:4,46 , CI:1,263-15,750, p=0,020).
- ❖ Hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara göre demans gelişme riski (OR:6,76 CI:1,407-32,517, p:0,017) ve parkinsonizm gelişme riski (OR:15,181 CI:1,614-142,803, p:0,017) yüksek bulunmuştur.
- ❖ Korpus kallozum lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre demans gelişme riski yüksek bulunmuştur (OR:4,209 CI:1,104-16,050, p:0,035).
- ❖ Bazal ganglion lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre parkinsonizm gelişme riski yüksek bulunmuştur (OR:6,3 CI: 1,417-28,005, p: 0,016).

**Tablo 4.18: BG ve PV öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Apati regresyon modeli**

Apati								
	B	S.E	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>PV(1)</b>	-1.688	0.775	4,744	1	0,029	0,185	0,041	0,845
<b>BG(1)</b>	1,495	0,644	5,393	1	0,020	4,460	1,263	15,750
<b>Constant</b>	0,249	0,351	0,506	1	0,477	1,283		

**Tablo 4.19: HT,DM ve KK öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Demans regresyon modeli**

Demans								
	B	S.E	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>HT(1)</b>	1,912	0,801	5,693	1	0,017	6,764	1,407	32,517
<b>DM(1)</b>	-1,308	0,658	3,952	1	0,047	0,270	0,074	0,982
<b>KK(1)</b>	1,437	0,683	4,428	1	0,035	4,209	1,104	16,050
<b>Constant</b>	-0,577	0,433	1,775	1	0,183	0,562		

**Tablo 4.20: WM, BG ve HT öndeğişkenleri ile oluşturulmuş Parkinsonizm regresyon modeli**

Parkinsonizm								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>WM(1)</b>	1,416	0,729	3,771	1	0,052	4,120	0,987	17,197
<b>BG(1)</b>	1,840	0,761	5,846	1	0,016	6,300	1,417	28,005
<b>HT(1)</b>	2,720	1,144	5,657	1	0,017	15,181	1,614	142,803
Constant	-2,059	0,643	10,239	1	0,001	0,128		

### ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

KDH olan ve engel durum teşkil etmeyen 19 hastaya ve benzer demografik özelliklere sahip olan 10 sağlıklı bireye elektrofizyolojik incelemeler yapıldı. Hastalara ait demografik ve klinik verileri içeren bilgiler aşağıdaki tabloda verildi (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21: Elektrofizyoloji uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	Hasta grubu n=19	Sağlıklı bireyler n=10	p
Yaş, ort±SD, yıl	56,1 ± 10,9	49,5 ± 7,6	0,098
Cinsiyet E/K (%)	26,3/73,7	40/60	0,364
Tanı, n			
Klasik	13	-	
Amyloid	1	-	
CADASIL	5	-	
Klinik bulgular, n			
Normal	11	-	
Parkinsonizm	1	-	
Demans	4	-	
Parkinsonizm ve demans	3	-	

#### 4.1.5 Göz kırpma refleksi:

Sağlıklı bireyler ve hasta grubu arasında R2 eşik ve uyarı şiddeti farklı değildi.

R1, R2 ve R2k latansı ile R1 amplitüdü R2 genliği ve R2 alanı de gruplar arasında benzerdi. (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22: Göz kırpma refleksi**

	Hasta grubu n=19	Sağlıklı bireyler n=10	P
R2 eşik, mA	4,05	4,03	0,977
Uyarı şiddeti	13,94	13,45	0,861
R1 latansı	10,3	10,5	0,668
R1 amplitüdü	257	246,9	0,875
R2 latansı	34,7	32,7	0,701
R2 alanı	2,43	1,73	0,286
R2k latansı	35,9	34,4	0,804
R2k alanı	1,5	1,0	0,875

*\*Mann-Whitney U Testi*

#### 4.1.6 Prepulse modülasyon

‘Prepulse’ uyarı şiddeti hasta grupları ve sağlıklı bireyler arasında benzer saptandı. Sağlıklı bireyler ve hasta grubunda hem 50 hem 100 ms’de R1 ve R2 PPM değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.23).



**Tablo 4.23: Prepulse modülasyon sayısal değerleri**

	Hasta grubu n=19	Sağlıklı bireyler n=10	P
<b>50 ms intervalde</b>			
R1-PPM, %	111,3	121,1	0,636
R2-PPM, %	62,6	54,2	0,484
R2k-PPM, %	66,4	47,8	0,701
<b>100 ms intervalde</b>			
R1-PPM, %	152,3	137,6	0,804
R2-PPM, %	49,3	38,5	0,910
R2k-PPM, %	50,5	23,5	0,179

\*Mann-Whitney U Testi

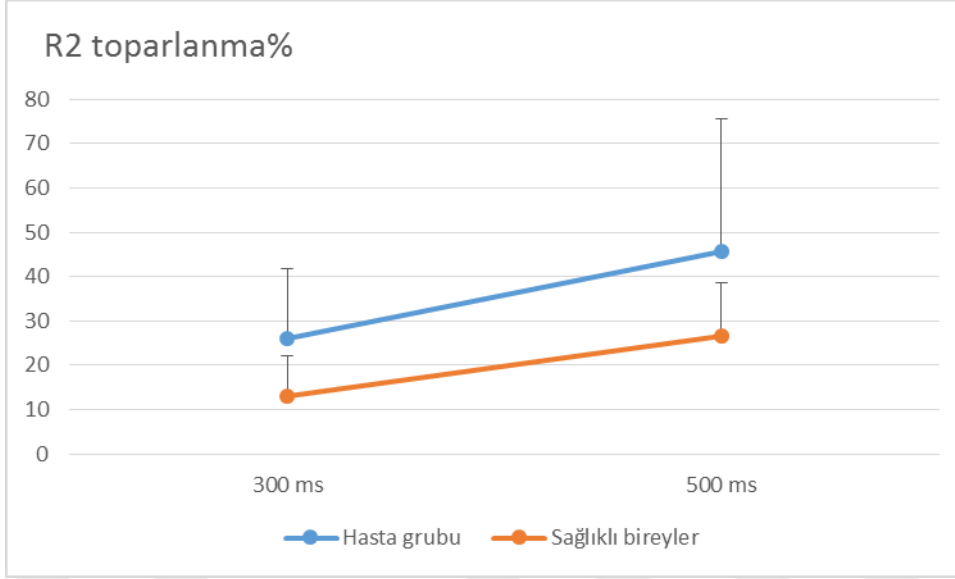
#### 4.1.7 Göz kırpma refleksi toparlanması

R2 ve R2k'nın 500 ms'de ve R2k'nın 300 ms'de toparlanma oranları, hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksekti. Ancak istatistiksel anlamlılık yoktu. Tablo 4.24 ve Şekil 4.5 hasta ve sağlıklı deneklerdeki toparlanma oranlarını göstermektedir.

**Tablo 4.24: Göz kırpma refleksi toparlanma sayısal bilgileri**

	Hasta grubu n=19	Sağlıklı bireyler n=10	P
R2 toparlanma-300 ms	25,9	26,9	0,228
R2 toparlanma-500 ms	45,56	26,52	0,175

\*Mann-Whitney U Testi



**Şekil 4.5: Hasta ve sağlıklı grupların toparlanma eğrileri**

#### 4.1.8 İşitsel irkilme refleksi

Orbikularis okuli latansı, amplitüdü, orbikularis alanı ve toplam olasılıkları sağlıklı ve hasta bireylerde değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.25)

**Tablo 4.25: İşitsel irkilme refleksinde Orbikularis Okuli kası ile ilgili sayısal veriler**

	Hasta grubu n=19	Sağlıklı bireyler n=10	P
Orbikularis okuli latans, ms	42,7	39,9	0,382
Orbikularis okuli süre, ms	70,3	91,5	0,938
Orbikularis okuli amplitüd, $\mu V$	237,8	279,5	0,902
Orbikularis okuli alan, $m0 \mu V s$	1,4	1,1	0,374
Orbikularis okuli olasılık, %	78,2	93,7	0,484
Toplam olasılık, %	33,1	36,2	0,946

## 5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, KDH olan hastalarda parkinsonizm ve demans ile ilgili demografik ve klinik özellikleri incelemek, radyolojik tutulum tipi ve yeri ile ilişkilerini belirleyebilmek, fronto-amigdalo-beyin sapı devrelerin fonksiyonel durumunu elektro-fizyolojik testler ile incelemeyi amaçlamıştık.

Çalışmamızda başlıca sonuçlar şöyledir:

- i.** İnme poliklinliğine başvuran hastaların yaklaşık olarak %23,3'ünde KDH saptandı.
- ii.** KDH olan hastaların %85'i olası arteryosklerotik, %3,3'ü amiloid anjiopati ve %11,7'si CADASIL idi.
- iii.** Klinik özellikleri incelendiğinde %36,7'sinde parkinsonizm, %46,7'sinde demans, %25'inde parkinsonizm ve demans birlikteliği, %48,3'ünde apati saptandı.
- iv.** Parkinsonizm bulguları taşıyan hastaların genel olarak üst ve alt ekstremitelerde tutulum birlikteliği vardı ve ağırlıklı olarak akinetik-rijit formda idi.
- v.** Demans hastalarının özellikleri incelendiğinde özellikle vizuospanyal bozukluk ve yakın bellek bozukluğunun çoğu hastada olduğu, sırasıyla planlama, anlık bellek ve disinhibisyonun eşlik ettiği saptandı.
- vi.** Tanı grupları ile parkinsonizm, demans ve apati özellikleri incelendi ve gruplar arasında klinik özellikler açısından anlamlı fark görülmedi.
- vii.** KDH radyolojik tutulum tiplerinin incelenmesinde en sık lakün ve perivasküler boşluk tipi görüldü, sonrasında sırasıyla yaygın beyaz cevher tutulumu ve mikrokanamalar vardı.
- viii.** Parkinsonizm, lezyon tipi açısından yaygın beyaz cevher tutulumu ve mikrokanama varlığı; lezyon yerleşimi açısından serebellum, bazal ganglion özellikle kaudat yerleşimli lezyonlar ile ilişkiliydi. Yaygın beyaz cevher tutulumu, daha çok hafif düzeydeydi. Korpus kallozum ve singulat tutulumu da sıkı.
- ix.** Demans ile radyolojik tutulum tipi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Ancak korpus kallozum etkilenimi demans olgularında daha sıkı.
- x.** Apati, bazal ganglion tutulumu olan olgularda sıkı.

**xi.** Elektrofizyolojik bulgular, hasta grubunda özel bir deęişim göstermedi.

Tüm iskemik inmeler arasında KDH sıklığı, %25 oranında bildirilmektedir (62, 63). Bizim çalışmamızdaki oran %23,7 bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Daha önce yapılan çalışmalarda, laküner lezyonlar incelendiğinde; toplum temelli çalışmalarda %8 ile %32 arasında laküner lezyon saptanmış olup, bizim çalışmamızda da bu oran benzerlik göstermektedir (64). Harris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tüm inmeler arasında laküner enfarkt oranı %45 bulunmuştur (65). Çeşitli çalışmalarda bu oranın büyük bir aralıkta değişkenlik göstermesi, bu çalışmaların toplum temelli olması, daha önceki çalışmalarda fokal nörolojik bulgu varlığının şartı ve farklı etnik kökenlerde hastaların dahil edilmesi olabilir. Bizim çalışmamızda ise sadece inme poliklinliğine başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi ve fokal nörolojik bulgusu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu farkların, bir nedeni de zaman içinde çeşitli çalışmalarda kullanılan isimlendirme farklılıkları olabilir. Bugüne kadar KDH için, Binswanger hastalığı, beyaz cevher hiperintansitesi, laküner sendrom, lökoariyozis gibi çeşili isimler kullanılmıştır. perivasküler boşluk, ancak son zamanlarda KDH için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Biz ise Pantoni ve arkadaşları (2) tarafından önerilen sınıflamayı temel aldık ve beyaz cevher hiperintansitesi, perivasküler boşluk, mikrokana, laküner lezyonların hepsini KDH başlığı altında sınıflandırdık.

KDH'nın en sık nedeni, arteriyosklerotik hastalık olarak tanımlanmıştır. Serebral amiloid anjiyopati ise belli bir yaş grubunun üstünde sıktır (2). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu olası arteriyosklerotik grupta idi fakat amiloid anjiyopati oranı diğer bildirilere göre düşük bulundu. Bunun nedeninin, her hastanın MRG incelemeleri içerisinde SWI veya gradient echo sekansının olmaması olduğu düşünüldü. CADASIL ise literatürde daha nadir görülmekle birlikte (66), çalışmamızda sıklığı literatüre kıyasla yüksektir. Bunun nedeni, inme merkezimizin üçüncü basamak takip merkezi olmasına bağlı bu hasta grubunun takip edilmekte olan hastaların önemli bir kısmını oluşturmasıdır.

Cordonnier ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, iskemik inme ve spontan intraserebral kanama olgusu olan hastalarda sereberal mikrokana oranı %45 olarak bulunmuştur. İlginç olarak Asya kıtasında yapılan çalışmalarda, görülme sıklığının %76'lara kadar çıktığı gözlenmiştir (67). Toplum temelli çalışmalarda çok değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oran, batılı ve hastane kaynaklı

çalışmalardakine benzerdir. Asya kıtasında yüksek olmasının temel nedeninin çalışmaya alınan hastaların hipertansif ağırlıklı olması ve etnik farklılıklar olabileceğini düşündük. Ancak çalışmamızda her hasta için SWI sekansının olmaması sonuçlarımızın gerçekte olandan daha azını yansıttığını düşündürmektedir.

Hastalarımızın yaş ve cinsiyet dağılımları ile risk faktörleri önceki çalışmalardakine benzerdi (68, 69). Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KDH için en önemli risk faktörlerinin yaş ve hipertansiyon olduğu bulunmuştur (64). Ancak Staszewski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve hipertansiyonun yanısıra sadece koroner arter hastalığı olan hastalar da KDH açısından anlamlı düzeyde riskli bulunmuştur (70).

### **5.1 Küçük damar hastalığı ve klinik bulgular**

Çalışmamıza inme atağı telkin eden fokal nörolojik defisiti olan hastalar dahil edilmemişti. Olguların yarısından fazlasında parkinsonizm ya da demans düşündürülen muayene bulgusu tespit edilmedi. Bu grup, başka nörolojik şikayetler (baş ağrısı) ya da risk faktörleri nedeniyle görüntüleme yapılan hastalardan oluşuyordu. En sık tespit edilen bulgu, demansdı. KDH olgularının %36,7'sinde parkinsonizm, %46,7'sinde demans, %25'inde parkinsonizm ve demans birlikteliği, %48,3'ünde apati saptandı. Tanı grupları ile parkinsonizm, demans ve apati özellikleri incelendi ve gruplar arasında klinik özellikler açısından anlamlı fark görülmedi.

Çeşitli toplum kökenli çalışma ve kohortlarda, vasküler parkinsonizm %2,5-5 arasında bildirilmiştir (71). Staszewski ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada ise KDH olanlarda vasküler parkinsonizm oranı %19 bulunmuştur (70). Van der Holst ve arkadaşlarının yaptığı the RUN DMC çalışmasında 503 hasta 5-6 yıl boyunca takip altına alınmış, bu hastaların 20 tanesinde (%4) parkinsonizm saptanmıştır (41). RUN DMC çalışması, serebral KDH saptanan 50-85 yaş arası 503 hastayı prospektif olarak takip ederek kognitif ve motor bulguların zaman içindeki sıklığını tespit etmek üzere tasarlanmıştır (38). Yukarıda bahsettiğimiz, RUN DMC çalışmasının parkinsonizm inceleme ayağını oluşturan çalışmada 20 olgudan 15'inin vasküler parkinsonizm olduğu, diğer 5 hastanın ise dejeneratif parkinsonizm olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma göstermektedir ki KDH seyirinde parkinsonizmin ortaya çıkma olasılığı düşüktür. Bizim çalışmamızda ise hasta popülasyonumuzdaki kesitsel parkinsonizm oranı sunulmuştur. Ayrıca parkinsonizm olan hasta popülasyonumuz içinde idiyopatik Parkinson hastalığı

ya da diğer dejeneratif diğer parkinsonizm olgularının da olabileceğini akılda tutmak gerekir. Her ne kadar, KDH ve idiopatik Parkinson hastalığı ilişkisini anlamak için Schwartz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada otopsi ile doğrulanmış Parkinson hastalarında vasküler risk faktörlerinin kontrollere göre düşük olduğu tespit edilmişse de (72) benzer yaş grubunda olmaları dolayısıyla tesadüfi birliktelikler söz konusu olabilir. İdiopatik Parkinson tanısı olan hastaların postmortem incelemeleri veya hastalık tanısı sırasında yapılan görüntüleme ile korelasyonları, idiopatik Parkinson hastalığında da vasküler mekanizmalara dikkat edilmesi gerektiğini ve İdiopatik Parkinson hastalığına neden olabilecek patofizyolojik bozuklukların vasküler mekanizmalar tarafından tetiklenebileceğini veya başlayan sürecin kötüleştirilebileceğini ortaya koymuştur (73, 74). Olasılık düşük de olsa patolojik inceleme ya da levodopa testi yapmadığımız için idiopatik Parkinson hastalığı olgularının bir kısmını vasküler parkinsonizm olarak sınıflamış olabiliriz.

Ancak vasküler parkinsonizm belli başlı klinik özellikler ile idiopatik Parkinson hastalığından ayrılabilir. Bilinen en tipik bulgular, erken postural instabilite, erken düşmeler, parkinsonyan-ataksik yürüyüş ve başlangıç döneminde iki yanlı alt ekstremite etkilenmesi olması, festinasyon olmaması, piramidal bulguların eşlik etmesi ve üst ekstremite etkilenimi ya da istirahat tremorunun az olmasıdır (71). Çalışmamızda parkinsonizm saptadığımız hastaların biri tremor dominant formda idi. Tremor varlığı ve üst ekstremite tutulumunun daha fazla olguda saptanması bu olgulardaki dejeneratif parkinsonizm varlığı lehine bulgular olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, son dönemlerdeki çalışmalar vasküler parkinsonizmin klinik bulgularının daha geniş bir spektrumda olabileceğini iddia etmektedir (71). Ayrıca çalışmamızın kesitsel olması ve hastalığın evresinden bağımsız olarak değerlendirmemiz nedeniyle parkinsonizm olgularını daha ağır bir evrede ve hem üst hem alt ekstremite tutulumu geliştikten sonra değerlendirdiğimizi düşünmekteyiz. Ancak hem parkinsonizm hem demans olan olgulardan sadece perivasküler boşluk saptanan fakat ağır düzeyde parkinsonizm olan bir hastada dejeneratif parkinsonizm (parkinson artı sendrom) olabileceğini vurgulamak isteriz. Bilindiği üzere parkinson artı sendromlarda, atrofi ve buna sekonder PVS benzeri genişlemeler görülebilir (75-77).

Tanı alt gruplarına baktığımızda parkinsonizm açısından farklılık tespit etmedik. CADASIL tanılı hastaların %42'sinde parkinsonizm bulundu. İyi bilinen migren, nöbetler ve fokal nörolojik bulgular gelişmesinin yanısıra CADASIL, demans,

parkinsonizm, depresyon veya psikoz nedeni olabilir (78). CADASIL ve parkinsonizm ilişkisi incelendiğinde; az sayıda olgu içeren çalışmalar, olgu sunumları ya da olgu serileri bulunmaktadır. Song ve arkadaşları parkinsonizmin bir CADASIL manifestasyonu olabileceğine dair sonuç bildirmişlerdir (79). Yine Murray'ın iki vakalık serisi ve literatür verilerinin toparlanmasının sonucunda parkinson hastalığı ile CADASIL arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (80). Bildirilen klinik özellikler, çeşitlilik göstermektedir. Ancak genel olarak geç dönemde ortaya çıkan ve alt beden yarısını etkileyen akinetik-rijid tablo hatta bazen progresif supranükleer felç benzeri bir tablo tarif edilmektedir (81-83). Olgularımıza bakıldığında hem alt hem üst ekstremitelerde tutulumu vardı ve tüm olgulardaki parkinsonizm akinetik-rijid tipteydi. Ancak literatürde bildirilenlerden farklı olarak parkinsonizm tespit ettiğimiz CADASIL olgularımızdan biri oldukça gençti (32 y) ve bize CADASIL'in genç yaşlarda da parkinsonizm nedeni olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda serebral amiloid anjiopatisi olan iki hastada da parkinsonizm bulguları vardı. CADASIL'de olduğu gibi serebral amiloid anjiopatideki parkinsonizm de ihmal edilmekte, demans ve kognitif etkilenme ile ilgili daha çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Beklenen parkinsonizm tipi progresif supranükleer felç benzeri alt beden yarısını etkileyen akinetik-rijid formdur. İlginç olarak, demansı olmayan ve dejeneratif parkinsonizm, özellikle postural instabilite-yürüyüş bozukluğu tipinde, tanısı alan hastalarda da serebral mikrokana sayısının kotrollere kıyasla fazla olduğu bildirilmiştir (84). Bir başka ilginç çalışma idiyopatik Parkinson hastalığında serebral amiloid anjiopati varlığını patolojik olarak ortaya koymuş ve bu olgularda seyrin daha yavaş olduğunu vurgulamıştır (85). Ancak çalışmamızda hasta sayısının oldukça az olması bu konuda yorum yapmamızı güçleştirmektedir.

Risk faktörleri arasında hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara göre parkinsonizm gelişme riski 15,1 kat artmış bulundu.

KDH'nin demans ile ilişkisi konusunda bugüne kadar oldukça sık araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında; KDH olgularında vasküler demans oranı %33 bulunmuştur (70). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise KDH hastalarında demans görülme sıklığı %36-67 arasında değiştiği bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumluydu.

O'Brien ve Thomas'ın 2015 yılında yaptıkları vasküler demans üzerine bir derlemede, vasküler demansın, özellikle dikkat eksikliği, bilgi işleme ve yürütücü

işlevlerde bozukluklar ile ilişkili olduğu dikkat çekmiş; depresyon ve apati, Alzheimer tipi demansa göre daha sıklıkla bildirildiği vurgulanmıştır. Halüsinasyon ve sanrı gibi özellikler ise daha nadirdir (87). Bir başka derleme de, yürütücü işlevlerde belirgin bozukluklara dikkati çekmiştir. Hastalarda vasküler olaylardan sonra gelişen depresyon, apati ve psikoz ile ilişkilendirilmiştir (4). Vizuospasyal bozukluklar da görülmektedir (88). Bizim çalışmamızda, olgularda vizuospasyal bozukluk, yakın bellek bozukluğu, yürütücü işlev bozukluluğu ön planda tespit edildi. Apati, KDH’de vurgulanan başka bir nöropsikiyatrik bulgudur (89). Lohner ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada, KDH saptanan 157 hastada apati oranı %27,7 olarak bulunmuştur. KDH’ye bağlı yürütücü işlev bozukluğu belirgin olan hastalarda, apati daha siktir ancak lezyon yükü ile kıyaslandığında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Yazarlar, apati ve yürütücü işlev bozukluğunun benzer mekanizmalardan dolayı olabileceğine dikkat çekmişlerdir (89). Bu nedenle, biz de tüm olgularda, apatiyi özel olarak sorguladık ve hastaların yaklaşık yarısında apati tespit ettik. Apati olan olguların yarısından fazlasında demans birlikteliği gözlendi. Parkinsonizm ile birliktelik de benzer oranlardaydı. Bu doğrultuda, apatinin, demans ve parkinsonizm sonrası KDH’de sık gözlenen bir bulgu olduğunu ve demans ile birlikteliğinin yanısıra parkinsonizme de sıklıkla eşlik ettiğini söyleyebiliriz. Apati hastalarında en sık laküner lezyonlar ve perivasküler boşluklar görüldü ama anlamlı bulunmadı. Lezyon yükü ile direk ilişki saptamayan yazıların yanısıra laküner ve mikrokanamalar ile birliktelik de bildirilmiştir (90). Aynı çalışmada, apati özellikle ödül ‘network’ü ile bağdaştırılmıştır.

Çalışmamız, tanı grupları arasında demans açısından farklılık tespit etmedi. Serebral amiloid anjiopati ile demansın ilgisini inceleyen Yoshimura ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinikopatolojik çalışmada, serebral amiloid anjiopati olan ve demans saptanan hasta oranı %30 olarak bulunmuştur (91). Bir literatür derlemesinde, serebral amiloid anjiopatide vasküler demans oranı %43 olarak bildirilmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise, bu grup hastalarda parkinsonizm demansa kıyasla daha siktir. SWI’ da mikrokanama olan ancak serebral amiloid anjiopati açısından klinik kriterleri karşılamayan toplam sekiz hastayı incelediğimizde ise yarısında demans olduğunu gözlemledik. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu grup hasta sayımız az olduğu için yorum yapmakta zorlanmaktayız. Ancak literatürde bildirildiği gibi serebral amiloid anjiopatide demans önemli bir bulgudur. KDH’nin sadece vasküler demansla değil Alzheimer tipi demans ile ilişkili olduğuna dair bazı görüşler de



mevcuttur. Az sayıda olmakla birlikte olgularımızdan serebral amiloid anjiopatide apati, yakın bellek ve planlama bozukluğu olabileceği dikkatimizi çekti. Vizuospasyal bozukluk tespit etmedik, ancak literatürde bu hasta grubunda vizuospasyal bozukluk bildiren yazılar mevcuttur (93). Bu çalışmada, yüz tanıma testi ve çizgi oryantasyonu testi gibi spesifik testler kullanılmıştır. Tespit edememizin bir nedeni az sayıda olgumuz olmakla birlikte bir nedeni de spesifik testleri kullanmayışımız olabilir.

CADASIL hastalarına baktığımızda, apati, demans tespit edilen olgulara oranla daha siktir. Olgularımızın çoğunda demans yoktu. Bunun, hastaların tanı ve tanı sonrası takip süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşündük. Ayrıca CADASIL'de, diğer klinik bulgular ve birliktelik gösteren psikiyatrik tablolar nedeniyle demans tanısını koymak daha zordur. DSM IV, ICD 10, ve NINDS-AIREN [National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN)] kriterlerine göre CADASIL'de demans tespit etme olasılığı sırasıyla %79, %72 ve %45'tir (94). Çalışmamızda, standardize tarama testleri ve klinik görüşme kullanmamız, tespit edebildiğimiz olgu sayısını etkilemektedir. Ancak klinik görüşmenin oldukça ayrıntılı yapılması demansın bazı çalışmalarda, gerçekte var olandan daha yüksek tespit edilme olasılığını akla getirmiştir. CADASIL ile apati arasındaki ilişki de incelenmiş, olguların %58'inde apati saptanmıştır. Apatinin, karar verme güçlüğü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda, demans saptanan iki olguda apati olması, CADASIL'de yakın ilişkili olabileceklerini düşündürmüştür.

Hipertansiyonu olan hastalar demans gelişme açısından da önemli bir risk faktörüdür.

## **5.2 Küçük damar hastalığı ve radyolojik bulgular**

Çalışmamızda, talamus ve BG çekirdeklerinin etkilenimi olası arteriyosklerotik gruba kıyasla CADASIL grubunda daha sık saptandı. Korpus kallozum etkilenimi de diğer iki tanı grubuna kıyasla CADASIL'de daha sık görüldü. Literatüre baktığımızda ise CADASIL grubu hastalarda en sık tutulum yerleri, sırası ile periventriküler, sentrum semiovale, talamus ve basal ganglionlar idi. Korpus kallozum ve beyin sapı tutulumunun ise bizim olgularımızdan daha nadir olduğu bildirilmiştir (96). Bir başka çalışmada, %53 external kapsül, %60 BG, %45 beyin sapı tutulumu, %6 serebellum, %3 korteks tutulumu saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda, beyin sapı tutulumu

benzer bulundu. BG tutulumu, CADASIL tanısı alan bütün hastalarda vardı, serebellum tutulumu ise hiçbirinde görülmedi. Korteks tutulumu ise daha fazla saptandı. Bu fark, MRG çekimlerinde daha detaylı görüntüleme yapabilecek teknolojiye ulaşılmamasından kaynaklı olabilir.

Antonini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periventriküler ve hemisferik beyaz madde veya infratentoryal alanlarda (yani beyin sapı ve/veya beyincik) lezyonları bulunanlar hastalarda parkinsonizm ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunmuştur (98). Benzer bir çalışmada beyaz cevher hiperintensitelerinin hacminin yüksek ve çok sayıda lakünün olmasının parkinsonizm riski ile ilişkili olduğunu saptanmış, mikrokanama ve gri madde hacmindeki azalmanın ise riskte hafif artışa neden olduğu gösterilmiştir (41). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serebellum, BG ve kaudat tutulumları parkinsonizm ile ilişkiliydi. Çalışmamızda BG lezyonu olanlarda parkinsonizm gelişme riski 6,3 kat artmış bulundu. Biz, kortikal incelleme ya da atrofiyi değerlendirmedik. Fakat yaygın beyaz cevher etkilenmesi ve mikrokanama varlığının parkinsonizm ile ilişkili olduğunu saptadık.

Demans hastalarını, radyolojik tutulum yerlerine göre değerlendirdiğimizde sadece korpus kallozum tutulumunu anlamlı bulduk. Demansı olan hastaların çoğunda subkortikal, periventriküler ve bazal ganglion tutulumları vardı. Kortikal ve beyin sapı tutulumu (pons hariç) nadir lezyon görülen yerlerdi. Bir başka çalışmada, Parkinson hastalığı olan KDH olguları, KDH progresyonuna göre incelenmiş olup, ilerleyen olgularda özellikle kaudat atrofisinin görülmesi ve buna bağlı olarak yürütücü işlev ve dopaminerjik yolağın bozulmuş olabileceği, ayrıca derin subkortikal beyaz cevher hiperintensitelerine bağlı kortikal incelmeye çok yaygın olduğu ve en çok frontal bölgelerdeki atrofinin yürütücü disfonksiyon üzerinde bağımsız etkisi olabileceği bildirilmiştir (99). Tuladhar ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada sözel bellek ile korpus kallozum lezyonları arasında ilişki olduğu saptanmıştır (100). Bizim sonuçlarımız da vasküler demansı olan olgularda korpus kallozum etkilenmesinin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda korpus kallozum lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre demans gelişme riski 4,2 artmış bulundu. Ancak bazal ganglion ya da kortikal tutulum ile demans arasında bir ilişki saptamadık. Korpus kallozum etkilenmiş ise demans daha sıktır ve özellikle planlama bozukluğu gözlenmektedir. Korpus kallozum etkilenmesi olan olgularda parkinsonizm de daha sık bulunmuştur. Ancak apati ile ilişkisi yoktu.

Yaygın beyaz cevher lezyonları da demans riskinde artış ile ilişkilidir ve yaygın beyaz cevher lezyon yükünün fazlalığının demans riskini artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada mikrokanama ile demans riskine bakıldığında ise potansiyel olarak risk oluşturduğu bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda ise demans olgularında radyolojik tutulum tipleri incelendiğinde en sık perivasküler boşluk ve laküner lezyonlar saptandı. Yaygın beyaz cevher lezyonlarının varlığı ve Fazekas evrelemesine göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Apati ile yaygın beyaz cevher tutulumu, lakünler, mikrokanama ve perivasküler boşluklar ile korelasyon göstermemektedir (90). Daha önce de bahsettiğimiz gibi apati ödül 'network'ü ile ilişkilidir. RUN DMC çalışmasına katılan 331 hastanın diffüzyon tensor görüntüleme değerlendirmesi, beyaz cevherde geniş çaplı bir 'network' etkilenmesi olduğunu ve özellikle premotor ve singulat ile bağlantıların bozulduğunu ortaya koymuştur. Biz apati ile ilişkili bir bölge, radyolojik tutulum tipi veya tanı grubu tespit etmedik. Ama bazal ganglion etkilenmesinde daha sık olma eğilimi dikkatimizi çekti. Bazal ganglionların içinde limbik ve bilişsel fonksiyon gösteren bölgeler olduğu bilinmektedir. Bu bölgelerin etkilenmesinin ya da otomatik hareketlerden sorumlu bölge olan dorsal medial çekirdek içindeki belirli alanlarda fonksiyon kaybının, ekstrapiramidal bulgular vermeden apati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (102, 103). Bu çalışmalarda apati ile kaudat arasında da kuvvetli bir ilişki olduğu ve bilateral ve/veya tek taraflı kaudat lezyonlarının apatiye neden olduğu vurgulanmıştır (103). Bizde ise apati ile kaudat tutulumu arasında anlamlı bir nedensellik bulunmadı, bazal ganglion tutulumunun daha sık olduğu görüldü ve bazal ganglionun etkilendiği hastalarda, etkilenmeyen hastalara göre apati gelişme riski 4,46 kat daha fazla bulundu.

### **5.3 Küçük damar hastalığı ve Elektrofizyoloji**

Elektrofizyolojik olarak incelediğimiz refleksler, jeneratörü beyin sapında olan reflekslerdir. Bu nedenle, beyin sapı tutulumu konusunda önemli bilgiler sağlarlar. Ayrıca bu reflekslerin modülasyonu (toparlanma ve 'prepulse' modülasyon) frontal lob, amigdala ve bazal ganglionların kontrolü altında olduğu düşünülmektedir.

Örneğin, daha önce yapılan bir çalışmada (104) parkinsonizm ve frontotemporal demansı olan hastalarda işitsel irkilme refleksi bakılmış ve patolojik tipten bağımsız olarak patolojinin yayıldığı beyin bölgesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda elektrofizyolojik bulgular etkilenen bölgeyi göstermekte yeterli olmadı.

#### **5.4 Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bizim çalışmamızın ana kısıtlılıkları; toplam hasta sayısının ve tanı gruplarına dağılan hasta sayılarının az olması, spesifik nöropsikolojik testlerin yapılamamasıdır. KDH tanılı bütün hastaların MRG sekanslarının SWI çekimlerini içermemesi nedeniyle bütün hastalar mikrokanamalar açısından yeterli düzeyde değerlendirilememiştir. Radyolojik bulgulardan kortikal atrofinin ve psikiyatrik bulgulardan depresyon ve psikozun değerlendirilmemiş olması da eksikliklerdir. Ancak hem atrofi hem psikiyatrik bulguların değerlendirilmesi ayrıntılı ileri incelemeler gerektirmektedir.

#### **5.5 Yorum**

KDH'nin demans, parkinsonizm ve apati gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamız da KDH olanlarda parkinsonizm, demans ve apati gibi klinik tabloların riskinin artacağını desteklemektedir. KDH çeşitli patofizyolojik mekanizmalar sonucu oluşabilmekte ve bu farklılıklar çeşitli görüntüleme özelliklerine sebep olmaktadır. Bu görüntüleme özellikleri ve anatomik tutulum yerlerine göre farklı klinik özellikler gelişmektedir.

## 6 KAYNAKLAR

1. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*. 2016;11(1):6-18.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689-701.
3. Vale TC, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review, Brazilian studies and case vignettes. *Dementia & neuropsychologia*. 2012;6(3):137-44.
4. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clinical Science*. 2017;131(11):1059-68.
5. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke*. 1992;23(9):1250-6.
6. Kurtzke JF. Neuroepidemiology. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984;16(3):265-77.
7. KUTLUK K. İskemik İnme. *Nobel Tıp Kitabevleri*. 2004:1-75.
8. Allan H. Ropper MAS, Joshua P. Klein. *Adams and Victor's Principles of Neurology Chapter 34*.778.
9. ÖGE Emre BB. *Nöroloji*. 2011:258-64.
10. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30(6):1174-80.
11. Aguilar MI, Brott TG. Update in intracerebral hemorrhage. *The Neurohospitalist*. 2011;1(3):148-59.
12. Caplan LR, Searls DE, Hon FKS. Cerebrovascular disease. *Medical Clinics of North America*. 2009;93(2):353-69.
13. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
14. Manno EM. Update on intracerebral hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012;18(3, Critical Care Neurology):598-610.

15. Deb P, Sharma S, Hassan K. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218.
16. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
17. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G, editors. *Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. Seminars in vascular medicine*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
18. Celik Y, Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. 2005. p. 57-72.
19. BALKAN S. Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Tıp Kitabevi. 2005:117-27.
20. Duperron M-G, Tzourio C, Sargurupremraj M, Mazoyer B, Soumaré A, Schilling S, et al. Burden of dilated perivascular spaces, an emerging marker of cerebral small vessel disease, is highly heritable. *Stroke*. 2018;49(2):282-7.
21. Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2008;28(12):1877-91.
22. Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016;36(1):158-71.
23. BALKAN S. Serebrovasküler hastalık, Güneş Tıp Kitabevi. 2002:93-104.
24. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Current opinion in neurology*. 2007;20(4):390-7.
25. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*. 2000;14(2):224.
26. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
27. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):483-97.
28. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1998;50(4):841--a.

29. Pullicino P, Ostrow P, Miller L, Snyder W, Munschauer F. Pontine ischemic rarefaction. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1995;37(4):460-6.
30. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S, Okada K. MRI findings of small subcortical “lacunar-like” infarction resulting from large vessel disease. *Journal of neurology*. 2000;247(4):280-5.
31. Rouhl R, Van Oostenbrugge R, Knottnerus I, Staals J, Lodder J. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *Journal of neurology*. 2008;255(5):692-6.
32. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013;44(11):2995-9.
33. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83(14):1228-34.
34. Kalaria RN, Erkinjuntti T. Small vessel disease and subcortical vascular dementia. *Journal of clinical neurology*. 2006;2(1):1-11.
35. Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. *Clinical Science*. 2017;131(8):715-28.
36. Graff-Radfort NR. *Neurologic Clinics- Demans*. 2008:83-107.
37. Miguel-Puga A, Villafuerte G, Salas-Pacheco J, Arias-Carrión O. Therapeutic interventions for vascular parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*. 2017;8:481.
38. van Norden AG, de Laat KF, Gons RA, van Uden IW, van Dijk EJ, van Oudheusden LJ, et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC neurology*. 2011;11(1):29.
39. Reitz C, Trenkwalder C, Kretschmar K, Roesler A, v. Eckardstein A, Berger K. Relation of cerebral small- vessel disease and brain atrophy to mild parkinsonism in the elderly. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(11):1914-9.
40. de Laat KF, van Norden AG, van Oudheusden LJ, van Uden IW, Norris DG, Zwiers MP, et al. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in cerebral small vessel disease. *Neurobiology of aging*. 2012;33(9):2106-12.
41. Van Der Holst HM, van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, van Norden AG, Norris DG, et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: the RUN DMC study. *Neurology*. 2015;85(18):1569-77.

42. Mostile G, Nicoletti A, Cicero CE, Cavallaro T, Bruno E, Dibilio V, et al. Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism. *Neurological Sciences*. 2016;37(4):591-5.
43. Kim BC, Choi S-M, Choi K-H, Nam T-S, Kim J-T, Lee S-H, et al. MRI measurements of brainstem structures in patients with vascular parkinsonism, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2017;38(4):627-33.
44. Norris DR, Clark MS, Shipley S, Norris D. The Mental Status Examination. *American family physician*. 2016;94(8).
45. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
46. Goetz CG, Poewe W, Rascol O. Movement disorder society task force on rating scales for parkinson's disease: The unified parkinson's disease rating scale (updrs): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18:738-50.
47. Disease MDSTFoRSfPs. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003;18(7):738-50.
48. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish standardization of movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale and unified dyskinesia rating scale. *Movement disorders clinical practice*. 2018;5(1):54-9.
49. O'Driscoll C, Shaikh M. Cross-cultural applicability of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(3):789-801.
50. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2014;28(2):333-43.
51. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring Systems for the Clock Drawing Test: a historical review. *Dementia & neuropsychologia*. 2017;11(1):6-14.
52. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG. Saat Çizme Testinin İki Farklı Puanlama Sisteminin Türkiye Normları ve Geçerlik-Güvenirlik Çalışması. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*. 2018;24(2).
53. Kimura J. *Peripheral nerve diseases: handbook of clinical neurophysiology*: Elsevier Health Sciences; 2006.
54. Oh SJ. *Clinical electromyography: nerve conduction studies*: Lippincott Williams & Wilkins; 1993.
55. ERTEKİN C. Göz kırpma refleksleri. *Sentral ve Periferik EMG*. 2006:550-7.



56. Öztürk O, Gündüz A, Kızıltan ME. Deficient median nerve prepulse inhibition of the blink reflex in cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(12):3524-8.
57. Aramideh M, Ongerboer de Visser B. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2002;26(1):14-30.
58. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*. 1966;73(1):16.
59. Gómez-Nieto R, Horta-Júnior JdAC, Castellano O, Millian-Morell L, Rubio ME, López DE. Origin and function of short-latency inputs to the neural substrates underlying the acoustic startle reflex. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:216.
60. Götz T, Janik VM. Repeated elicitation of the acoustic startle reflex leads to sensitisation in subsequent avoidance behaviour and induces fear conditioning. *BMC neuroscience*. 2011;12(1):30.
61. Caetano A, Ladeira F, Barbosa R, Calado S, Viana-Baptista M. Cerebral amyloid angiopathy—The modified Boston criteria in clinical practice. *Journal of the neurological sciences*. 2018;384:55-7.
62. Emre M. *Nöroloji temel kitabı: Güneş Tıp Kitabevi*; 2013.
63. Saxena NR, Srivastava V, Saxena J, Saxena A. Prevalence of cerebral small vessel disease (CSVD) and its associated risk factors in a community practice in Greenville, South Carolina. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(4):e121-e2.
64. Han F, Zhai F-F, Wang Q, Zhou L-X, Ni J, Yao M, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *Journal of stroke*. 2018;20(2):239.
65. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012–2014. *SAGE open medicine*. 2018;6:2050312118784312.
66. Tang SC, Chen YR, Chi NF, Chen CH, Cheng YW, Hsieh FI, et al. Prevalence and clinical characteristics of stroke patients with p. R544C NOTCH3 mutation in Taiwan. *Annals of clinical and translational neurology*. 2019.
67. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130(8):1988-2003.
68. Smith EE, O'donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of neurology*. 2015;77(2):251-61.

69. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Global heart*. 2013;8(1):67-75.
70. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, Skrobowska E, Macek K, Stępień A. Vascular parkinsonism and vascular dementia are associated with an increased risk of vascular events or death. *Archives of medical sciences Atherosclerotic diseases*. 2017;2:e16.
71. Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgraduate medical journal*. 2011;87(1034):829-36.
72. Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. Small- vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders*. 2012;27(12):1506-12.
73. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(4):229.
74. Rektor I, Goldmund D, Sheardová K, Rektorová I, Michálková Z, Dufek M. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(1):24-9.
75. Ferrer P, Montoya J, Ruiz PJG. Teaching NeuroImages: a rare case of giant perivascular spaces in the midbrain manifesting as atypical parkinsonism. *Neurology*. 2017;89(23):e272-e3.
76. Yilmaz B, Toktas ZO, Eksi MS, Toktas HE, Domac FM, Kilic T. Giant dilations of perivascular spaces in deep brain locations: A cause for Parkinsonism? *Neurology India*. 2014;62(3):334.
77. Fenelon G, Gray F, Wallays C, Poirier J, Guillard A. Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (etat criblé) of the striatum: a clinical, magnetic resonance imaging, and pathological study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995;10(6):754-60.
78. Schoemaker D, Quiroz YT, Torrico-Teave H, Arboleda-Velasquez JF. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL. *Neuroscience letters*. 2019.
79. Song S, Kang J. parkinsonism in patients with Cadasil: 259. *Movement Disorders*. 2016;31:S88.
80. Murray N, Pepper E, Blackie J, Ronan A, Sugo E. Co-occurrence of cadasil and a parkinsonian syndrome: a report of two cases and review of the literature. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2017.
81. Ragno M, Sanguigni S, Manca A, Pianese L, Paci C, Berbellini A, et al. Parkinsonism in a pair of monozygotic CADASIL twins sharing the R1006C mutation: a transcranial sonography study. *Neurological Sciences*. 2016;37(6):875-81.

82. Ragno M, Berbellini A, Cacchiò G, Manca A, Di Marzio F, Pianese L, et al. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013;44(4):1147-9.
83. Van Gerpen JA, Ahlskog J, Petty G. Progressive supranuclear palsy phenotype secondary to CADASIL. *Parkinsonism & related disorders*. 2003;9(6):367-9.
84. Kim KJ, Bae YJ, Kim J-M, Kim BJ, Oh ES, Yun JY, et al. The Prevalence of Cerebral Microbleeds in Non-Demented Parkinson's Disease Patients. *Journal of Korean medical science*. 2018;33(46).
85. Bertrand E, Lewandowska E, Stepień T, Szpak GM, Pasennik E, Modzelewska J. Amyloid angiopathy in idiopathic Parkinson's disease. Immunohistochemical and ultrastructural study. *Folia neuropathologica*. 2008;46(4):255-70.
86. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia—a comprehensive review. *BMC medicine*. 2017;15(1):11.
87. T O'Brien J, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1698-706.
88. Pal A, Biswas A, Pandit A, Roy A, Guin D, Gangopadhyay G, et al. Study of visuospatial skill in patients with dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2016;19(1):83.
89. Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, Morris RG, Markus HS. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PloS one*. 2017;12(5):e0176943.
90. Lisiecka-Ford DM, Tozer DJ, Morris RG, Lawrence AJ, Barrick TR, Markus HS. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease. *Journal of affective disorders*. 2018;232:116-21.
91. Yoshimura M, Yamanouchi H, Kuzuhara S, Mori H, Sugiura S, Mizutani T, et al. Dementia in cerebral amyloid angiopathy: a clinicopathological study. *Journal of neurology*. 1992;239(8):441-50.
92. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*. 1987;18(2):311-24.
93. Valenti R, Charidimou A, Xiong L, Boulouis G, Fotiadis P, Ayres A, et al. Visuospatial functioning in cerebral amyloid angiopathy: A pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;56(4):1223-7.
94. Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, Reyes S, Kurtz A, O'Sullivan M, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*. 2008;39(3):838-44.
95. Le Heron C, Manohar S, Plant O, Muhammed K, Griffanti L, Nemeth A, et al. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain*. 2018;141(11):3193-210.

96. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):643-53.
97. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen M-T, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51(2):452-7.
98. Antonini A, Vitale C, Barone P, Cilia R, Righini A, Bonuccelli U, et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: the VADO study. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18(6):775-80.
99. Foo H, Mak E, Yong TT, Wen M-C, Chander RJ, Au WL, et al. Progression of small vessel disease correlates with cortical thinning in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2016;31:34-40.
100. Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, Zwiers MP, van Dijk EJ, Norris DG, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *NeuroImage: Clinical*. 2015;7:518-24.
101. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SK, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer's & Dementia*. 2018.
102. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *Journal of Neurology*. 2006;253(7):vii54-vii61.
103. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. *Cerebral cortex*. 2005;16(7):916-28.
104. Kofler M, Müller J, Wenning GK, Reggiani L, Hollosi P, Bösch S, et al. The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(1):62-71.