



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA HAFİF KOGNİTİF  
BOZUKLUK TANISINDA İŞİTSEL P300 TESTİNİN  
KLİNİK TANIYA KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fikriye TÜTER YILMAZ**

**Antalya, 2015**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA HAFİF KOGNİTİF  
BOZUKLUK TANISINDA İŞİTSEL P300 TESTİNİN  
KLİNİK TANIYA KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fikriye TÜTER YILMAZ**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sibel ÖZKAYNAK**

*“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”*

**Antalya, 2015**

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

## TEŐEKKÖRLER

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

Tüm eğitim hayatımda olduğu gibi, uzmanlık eğitimim boyunca da sonsuz destekleriyle yanımda olan aileme,

Her zaman arkamda olan değerli eşim Üstün'e ve son olarak mutluluk ve umut kaynağım sevgili kızım Doğa'ya sonsuz teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Çizelgeler Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Parkinson Hastalığı	3
2.1.1. Tanımı ve sıklığı	3
2.1.2. Risk faktörleri	5
2.1.3. Parkinson hastalığı patolojisi	6
2.1.4. Parkinson hastalığı nöroanatomisi	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Klinik bulgular	8
2.1.6.1. Parkinson hastalığının motor bulguları	9
2.1.6.2. Parkinson hastalığının non-motor bulguları	11
2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozukluklar	14
2.2.1. Kognitif bozuklukların klinik özellikleri	15
2.2.2. Kognitif bozukluklarda nörokimyasal defisit	20
2.2.3. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk	22
2.2.4. Parkinson hastalığı demansı	26
2.3. İşitsel Olaya ilişkin Potansiyel-P300	31
<b>3. YÖNTEM VE GEREÇ</b>	<b>34</b>
3.1. Hasta Seçimi	34
3.1.1. Örneklem	34
3.1.2. Dahil edilme kriterleri	34
3.1.3. Hariç tutulma kriterleri	34
3.2. Veri Toplama Araçları	35
3.2.1. Nöropsikolojik testler	35
3.2.1.1. Bellek testleri	35
3.2.1.2. Dikkat ve çalışma belleği testleri	36

3.2.1.3. Görsel - Mekansal işlev testleri	38
3.2.1.4. Yönetici işlev testleri	39
3.2.1.5. Dil işlevi testleri	40
3.2.2. Nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesi	41
3.2.3. İşitsel P300 testi	41
3.3. İstatistiksel Yöntem	42
<b>4. BULGULAR</b>	<b>43</b>
4.1. Demografik Veriler	43
4.2. P300 Sonuçları	45
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>57</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>59</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>61</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>82</b>
Ek 1. Katılımcı Değerlendirme Formu	82
Ek 2. Mini Mental Durum Testi	83
Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği	84
Ek 4. WMS Mantıksal Bellek Alt Testi	86
Ek 5. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi	87
Ek 6. Sayı Menzili Testi	88
Ek 7. İz Sürme Testi-A	89
Ek 8. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	90
Ek 9. Benton Yüz Tanıma Testi	91
Ek 10. Sözel Akıcılık Testi	92
Ek 11. Boston Adlandırma Testi	93
Ek 12. Cevap Olarak Adlandırma Testi	94

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BAT</b>	Boston Adlandırma Testi
<b>BDS</b>	Beck Depresyon Skalası
<b>ÇYBT</b>	Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
<b>GABA</b>	Gaba amino bütirik asit
<b>GPe</b>	Globus pallidus eksternus
<b>GPi</b>	Globus pallidus internus
<b>İPH</b>	İdyopatik Parkinson hastalığı
<b>İST</b>	İz Sürme Testi
<b>HKB</b>	Hafif Kognitif Bozukluk
<b>HYE</b>	Hoehn and Yahr evrelemesi
<b>MDS</b>	Hareket Bozuklukları Derneği
<b>MMSE</b>	Mini mental durum muayenesi
<b>MPTP</b>	1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
<b>OİEP</b>	Olaya ilişkin endojen potansiyeller
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>PHD</b>	Parkinson Hastalığı Demansı
<b>RUDB</b>	REM uykusu davranış bozukluğu
<b>SÇT</b>	Saat Çizme Testi
<b>SNpc</b>	Substantia nigra pars compacta
<b>SNpr</b>	Substantia nigra pars reticulata
<b>STN</b>	Subtalamik nükleus
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.1. Kontrol grubunda olan bir hastanın P300 trasesi	45
4.2. PH-Normal grubunda olan bir hastanın P300 trasesi	46
4.3. PH-HKB grubunda olan bir hastanın P300 trasesi	46
4.4. PH-HKB grubunda P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın P300 trasesi	47
4.5. Fz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması	48
4.6. Cz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması	49
4.7. Pz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması	49
4.8. Fz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması	50
4.9. Cz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması	51
4.10. Pz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması	51

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b><u>Cizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Parkinsonizm Sınıflaması	4
2.2. 2012 MDS PH-HKB tanı kriterleri	25
2.3. Parkinson hastalığı demansının özellikleri	30
2.4. Muhtemel ve mümkün Parkinson hastalığı demansı tanı kriterleri	31
4.1. Demografik veriler	43
4.2. Parkinson hastalarının hastalık ile ilişkili özellikleri	44
4.3. Parkinson hastalarının ilaç kullanım özellikleri	44
4.4. Parkinson hastalarının dopamin agonisti kullanım özellikleri	45
4.5. Katılımcıların P300 latans değerleri	48
4.6. Katılımcıların P300 amplitüd değerleri	50

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı normal yaşlanma sürecindeki kognitif bozulma ve demans arasındaki geçişi tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmayan, demans tanısı almamış buna karşılık detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında bir ve ya daha fazla kognitif alanda bozulma tespit edilen hastalar HKB tanısı almaktadır (4).

PH'de hafif kognitif bozukluk (PH-HKB) oldukça sık olarak görülmektedir (5). Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler. Bununla birlikte PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, çünkü bu hastalar uzun dönemde izlendiklerinde %80'e kadar yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (6,7).

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

Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorder Society - MDS) 2012 yılında yeni tanı kriterleri yayınlamıştır (8). PH-HKB; klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterlerle tanımlanan bir sendromdur. MDS'nin önermiş olduğu kriterler daha önce belirlenmiş olan HKB kriterlerine bağlıdır ama PH'ye özgü durumları ifade etmesi için düzenlenmiştir. Nöropsikolojik testlerin kapsayıcılığına bağlı olarak iki aşama önermektedir: I. aşama ve II. aşama. Her ikisi de PH-HKB'yi temsil eder, ama

değerlendirme metodu, koyulan tanının kesinliği ve klinik nitelendirmenin kapsamı bakımından farklılık gösterir.

MDS tarafından önerilen PH-HKB tanı kriterlerinin yayınlanmasını takiben tanıda kullanılacak nöropsikolojik testlerin seçimi, optimal cut-off skorlarının belirlenmesi, I. ve II. aşama kriterleri ile konulan teşhisin hassasiyetinin karşılaştırılması gibi konularda çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır (9).

Bir laboratuvar yöntemi olarak kognitif olaya ilişkin potansiyeller nörolojik ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda kognitif fonksiyonlar için belirteç olarak kullanılmıştır. Özellikle P300 testi demans ve normal yaşlanması olan kişilerde uygulanmıştır. P300 dikkat ve bellek ile ilgili yolaklar hakkında bilgi verir. P300 amplitüdü, verilen görevdeki ayırım için dikkati oluşturan nöronal kaynakların görevini ne kadar yaptığı ile orantılıdır. P300 amplitüdü ayrıca, verilen uyaran ile o uyarının bellekteki kaydına ait bilginin karşılaştırılması işlemi sırasındaki SSS aktivitesini yansıtır (10). P300 latansı uyarının sınıflandırılma hızını yansıtır. Dikkatin paylaşılması ve yakın bellek oluşumunun altında yatan nöronal aktivitenin zamansal ölçümünde, latans duyarlı bir parametredir (10). Kognitif disfonksiyonun ciddiyeti arttıkça P300 amplitüdünün düştüğü ve pik latansının arttığı bulunmuştur (11,12).

Literatür gözden geçirildiğinde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğu görülmüştür (13-28). Bu çalışmalarda Parkinson hastalığında kognitif durum ile P300 değişiklikleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Ancak MDS tarafından Parkinson Hastalığı'nda Hafif Kognitif Bozukluk tanı kriterlerinin yayınlanması sonrasında bu kriterler doğrultusunda değerlendirilmiş hastalarda işitsel P300 testinin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada demansı olmayan Parkinson hastaları MDS PH-HKB tanı kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiş; hafif kognitif bozukluğu olan ve kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere işitsel P300 testi uygulanmıştır. Olguların P300 değişikliklerinin incelenmesi ve kognitif durum ile P300 değişikliklerinin korelasyonuna bakılması planlanmıştır.

Elde edilecek sonuçlarla PH'nda hafif kognitif bozukluk tanısına yardımcı olabilecek laboratuvar destekli tanı yaklaşımları oluşturmaya katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Parkinson Hastalığı

#### 2.1.1. Tanımı ve sıklığı

Parkinson hastalığı (PH) ilk kez 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (29). James Parkinson bu hastalığı spesifik nöropatolojik bozukluk olarak tanımlamış ve ‘Shaking Palsy’ (titrek felç) olarak isimlendirmiştir. ‘An Essay on the Shaking Palsy’ adlı makalede titremeli felci, “duyular ve idrak kabiliyeti hasar görmediği halde, kas gücünün azalmasıyla birlikte vücudun hareket halinde olmayan kısımlarında, destek aldığı zaman dahi meydana gelen istem dışı, gergin ve titremeli devinim; gövdenin öne doğru bükülmesi ve yürüme temposundan koşma temposuna geçme eğilimi” diye tanımlamıştır (30).

PH dejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak bradikinezi ve başka nedeni bulunamayan rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilitenin herhangi birinin olması tanı kriterlerinde yer alır (1). Motor bulguların dışında kognitif, davranışsal, uyku ve otonomik bozukluklar eşlik edebilmektedir. PH’da kesin tanı nöropatolojik inceleme ile konur. Halen tanı koydurucu biyolojik bir marker bulunamamıştır. İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm tabloları arasında en sık görülenidir, tüm parkinsonizm vakalarının %80’ini oluşturur. Parkinsonizm neden olan hastalıklar primer parkinsonizm (idyopatik), sekonder parkinsonizm (edinsel, semptomatik), Parkinson artı sendromlar ve Heredodejeneratif Parkinsonizm başlıkları altında sınıflanmaktadır (Çizelge 2.1.). İdiyopatik PH’nı parkinsonizmden ayırmak önemlidir. Semptomların asimetric olması, istirahat tremorunun varlığı ve levodopa tedavisine iyi yanıt İdiyopatik Parkinson hastalığını parkinsonizmden ayırmak için önemli ipuçlarıdır (31,32). Özellikle Parkinson artı sendromlarla yapılacak ayırcı tanı bu sendromlarda tedaviye yanıtın kötü olması ve progresyonun daha hızlı olması nedeniyle önemlidir. Beyin görüntüleme yöntemleri de bu ayırımı yapmak için kullanışlıdır.

**Çizelge 2.1. Parkinsonizm Sınıflaması.**

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

Hastalığın görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, kullanılan tanı kriterleri, çalışma popülasyonları ve epidemiyolojik metodların farklılığı nedeniyle sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Genel olarak bakıldığında genel popülasyonda prevalansı %0.3 iken, 60 yaş üstü popülasyonda yaklaşık %1 olduğu düşünülmektedir (33,34). Tüm dünyada yaklaşık beş milyon Parkinson hastası bulunduğu ve hastalık insidansının 100.000'de 8-18.6 arasında olduğu tahmin edilmektedir (35,34). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir (36). Hastalığın görülme sıklığını belirleyen en önemli faktörlerden birisinin yaş olduğu,

görülme sıklığının 60 yaşından sonra hızla arttığı bildirilmiştir (37). Epidemiyolojik çalışmaların tümünde olmasa da, çoğunda hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (34). Hastaların %5'inde hastalık 40 yaşında önce başlamakta ve erken başlangıçlı Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır (38). Yirmi yaşından önce başladığında ise Juvenil Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır (39).

### 2.1.2. Risk faktörleri

İPH'nin etyolojisi ve hücre kaybına yol açan patofizyolojik olayların niteliği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sadece çevresel faktörlerin ya da sadece genetik faktörlerin hastalığa sebep olduğu yönündeki görüşler hastalığın tarihsel gelişimi içinde zaman zaman ağırlık kazanmışsa da, şu an hakim olan görüş her iki faktörün de rol oynadığı yönündedir. Bu görüşe göre hastalık genetik yatkınlık taşıyan insanlarda henüz çok iyi anlaşılamayan değişik çevre faktörlerinin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte gen-çevre etkileşimi hakkındaki bilginin oldukça sınırlı olduğu düşünülmektedir (37).

İPH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidansta giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder. İlerleyen yaşla İPH'nin artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (40).

Çalışmaların çoğunda, İPH'nin prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (40,41).

1982 yılında Kaliforniya'da genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, İPH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. Çeşitli kimyasal maddelerin parkinsonizm yaptığı bilinmektedir fakat MPTP'ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen İPH'nin anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (42). Diğer ekzojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksiddir (40). Hastalığa yol açabilecek çevresel faktörler; kırsal alanda yaşama,

kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması olarak sıralanmaktadır. Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi endojen toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler (40,43).

Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının Parkinsoniyen sendroma da neden olabileceği belirtilmektedir (44). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (45-47). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın İPH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

Genetik faktörler de diğer bir risk faktörüdür. Parkinson hastalarının %85'i sporadik olmakla birlikte, %10-15'i ailesellik göstermektedir ve bunun da %5'lik kısmı Mendel tipi kalıtım göstermektedir (48). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalık öyküsü daha sık bildirilmektedir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. PET çalışmalarında, İPH olanların ikizlerinde sublinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (49).

Geleneksel olarak hastalığın tanısı klinik olarak konulmakla birlikte hastaların çoğunda Lewy Cisimciği patolojisi bulunmaktadır (50). Fakat hastalığın genetik formlarındaki patolojiler çeşitlilik göstermektedir. Otozomal dominant genler olarak alfa-sinüklein mutasyonları-SNCA (PARK 1 ve PARK 4), Lösin-zengin tekrarlayan kinaz 2-LRRK2 (PARK 8), MAPT (FTDP-17), Ataksin3 (SCA3), Ataksin2 (SCA2), VPS35 (PARK 17) ve EIF4G1 (PARK 18) tanımlanmıştır. Otozomal resesif genler olarak Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK 15) ve Spatacsin (SPG11) tanımlanmıştır (51-53).

### **2.1.3. Parkinson hastalığı patolojisi**

İPH beyinde tanımlanmış dopaminerjik yolakların en büyüğü olan nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak substansiya nigranın pars kompakta (SNpc) bölgesindeki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Korpus striatumdaki uçları beyindeki total dopaminin yaklaşık %75'ini içerir. Yolaktaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir (54-57). İPH'da SNpc'daki nöromelanin içeren dopaminerjik nöronlarla birlikte hem katekolaminerjik, hem de serotonerjik beyin sapı

nükleuslarında, kolinerjik nükleus olan Meynert'in bazal nükleusunda, hipotalamik nöronlarda, küçük bir kısım kortikal nöronlarda (özellikle singulat girus ve entorhinal korteks) ve olfaktor bulb, sempatik ganglion ve midedeki parasempatik nöronlarda kayıp vardır (31). Tüm dopaminerjik yollar eşit derecede etkilenmemiştir. SNpc'daki nöronal kayıp en çok ventrolateral bölgesinde olur. Klinik bulgular substantia nigra pars compacta'daki nöronların yaklaşık %60-70'inin dejenerasyonundan sonra ortaya çıkmaktadır (58).

PH patolojisinde substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinin varlığı hastalığın tanımlanmasındaki en önemli kriterlerdendir (59). Lewy cisimcikleri ubiquitin pozitif, eozinofilik hyalin inklüzyonlardır. Lewy cisimciği oluşumunun ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölgeler arasında locus ceruleus, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus, Meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglion yer almaktadır (60).

#### **2.1.4. Parkinson hastalığının nöroanatomisi**

Parkinson hastalığında asıl işlev bozukluğu olan bölge istemli hareketin yapılmasından sorumlu olan bazal gangliyonlardır. Bazal gangliyonların temel parçalarını nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus internus (GPi), globus pallidus eksternus (GPe) ve nükleus akumbens oluşturur. Nükleus kaudatus ve putamen birlikte 'striatum' olarak adlandırılırlar. Bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmamakla birlikte subtalamik nükleus (STN), substantia nigra pars kompakta ve pars retikulata da (SNpc - SNpr) bu sistemin fonksiyonel parçalarıdır.

Bazal gangliyonlar primer görme ve işitme korteksi dışındaki tüm kortikal alanlardan ve talamustan sinyal alırlar. Bazal gangliyonların giriş kapısını striatum, çıkış kapısını GPi ve SNpr oluşturur. Bazal gangliyonlar sinyallerini büyük çoğunlukla talamus yoluyla kortekse, daha küçük oranda da beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa gönderirler.

Bazal gangliyon döngüsünü sağlayan 2 temel yol vardır. Direk ve indirek yol; direk yolda D1 reseptörleri aracılığıyla gaba amino bütirik asit (GABA) nörotransmitter olarak kullanılır ve putamene gelen sinyaller başka yere uğramadan talamus üzerinden kortekse dönerler. İndirek yolda ise D2 reseptörleri aracılığıyla GABA ve glutamat nörotransmitter olarak kullanılır ve burada putamene gelen sinyaller GPe ve STN ara istasyonlarına uğradıktan sonra talamus üzerinden kortekse giderler. Direkt ve indirekt

yollar nigrostriatal projeksiyon tarafından farklı yönlerde modüle edilmektedir. Dopamin, D1 reseptörleri aracılığı ile striatumdaki direkt yol nöronlarında mevcut eksitasyon durumunu fasilite ederken, indirekt yolu başlatan projeksiyon nöronlarında ağırlıklı bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile inhibisyon yapmaktadır. Dopaminerjik uyarılar neticede talamokortikal projeksiyon nöronlarının aktivasyonunu destekler ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İPH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Net etki ise üzerindeki inhibisyon etkisi artan talamusun korteks üzerine yaptığı eksitasyonun azalmasıdır. Bu durum parkinsonizm belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (61-63).

### **2.1.5. Tanı**

PH'de tanı koymak için muayene bulguları ve anamneze ihtiyaç vardır. Bunlar doğrultusunda hastaya klinik olarak tanı konulmaktadır (64). Günümüzde tanı kriterleri için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır (59). Diğer Parkinsonizme neden olan hastalıklar sıklıkla PH ile karıştırılabileceği için dahil edilme kriterleri ve destekleyici kriterler kullanılmaktadır. Hastalarda tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azalması, istemli hareketlere başlamada yavaşlık şeklinde bradikinezi varlığı ile birlikte kas rijiditesi, 4-6 Hz istirahat tremoru ve postural instabiliteden oluşan 3 bulgudan en az birisinin eşlik etmesi PH'de dahil olma kriteridir. Bununla birlikte hastalığın asimetric başlaması, istirahat tremorunun varlığı, progresif seyir, L-Dopa'ya olumlu yanıt vermesi destekleyici bulgulardandır.

### **2.1.6. Klinik bulgular**

Parkinson hastalığı genel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmakla birlikte, günümüzde motor bulgularla birlikte nöropsikiyatrik ve non-motor manifestasyonların da bulunduğu bilinmektedir (65).

PH'nin kardinal motor özellikleri tremor, bradikinezi ve rijiditedir. Kardinal özelliklerden bir diğeri olan postural instabilite hastalığın sıklıkla ileri evrelerinde ortaya çıkması nedeniyle tanı kriterleri içinde yer almamaktadır (66-68). Hastalık sıklıkla asimetric olarak, vücudun bir yarısında başlar. Tüm belirtilerin aynı anda olması gerekmez. Belirtiler sinsi başlayıp yavaş yavaş ilerler ve zamanla hastalık vücudun diğer

yarısına geçer. Başlangıç evresinde bu bulgular asimetrik olarak görülmektedir ve bu belirtilerin hepsinin aynı anda olması gerekmez (69).

### **2.1.6.1. Parkinson hastalığının motor bulguları**

#### **İstirahat tremoru**

Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar (70). Tipik olarak ekstremitelerin distalinde daha belirgin, istirahat sırasında ortaya çıkan, 4-6 Hz frekanslı kaba bir tremordur. En sık ellerde görülmekle birlikte ayaklar, dil, çene ya da dudakta da olabilir. Elde görülen tremor 'para sayar' izlenimi verir. Mental aktivite ve ya diğer ekstremiteye yaptırılan hareket esnasında artış gösterir. Ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uykuya kaybolur (71). Tipik olarak istirahatte ortaya çıkmakla birlikte kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da görülebilir, ancak Parkinson hastalığındaki postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileri doğru uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar uzanan bir süre olmasıdır (72,73). Klasik PH'de baş tremoru görülmemektedir fakat baş tremorunun görüldüğü hasta bildirimleri bulunmaktadır (74).

Tremorun patofizyolojisi karmaşıktır. Parkinson hastalarındaki ekstremitte tremorunda STN ve GPi de ritmik, senkron nöronal ateşlenme kayıtlanmıştır (75). Bununla birlikte aynı şekilde ateşleme talamusun nükleus intermediusunda da gösterilmiştir (76). Nükleus ventralis intermedius bazal ganglion projeksiyon alanının dışında kalır; kas içciklerinden proprioseptif bilgiyi alır, primer somatosensoriyel kortekse ve motor kortekse bilgiyi iletir (77). Tremor patofizyolojisinde bu 2 temel mekanizmadaki karmaşık disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır.

#### **Bradikinezi**

Spontan hareketlerde hızın yavaşlaması ve amplitüd düşmesi şeklindedir. Parkinson hastalığında bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (67). Göz kırpma sayısında azalma, mimiklerin azalıp kaybolması (bradimimi), yutma işlevinin azalmasına bağlı siyalore, çiğneme ve yutma zorluğu, yazının küçülmesi (mikrografi), monoton ve hipofonik dizartri, sandalyeden kalkmakta ve yatakta dönmede zorluk, ayağı sürüyerek yürüme ve yürürken eşlik eden hareketlerin azalması ve ya kaybı bradikinezi bulguları olarak değerlendirilir (78).

Otomatik hareketlerin yapılmasında santral sinir sistemindeki pattern jeneratörler rol oynar. Hareketin zamanının ayarlanmasında dopamin ve diğer katekolaminler rol oynar (79). Substantia nigra ve bazal ganglionların, suplementer motor alan, lateral premotor ve dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkileri bu düzenlemede etkilidir. Parkinson hastalığında bu düzenlemede disfonksiyon mevcuttur (80,81).

### **Rijidite**

İPH'li hastaların yaklaşık %90'ında izlenen agonist ve antagonist kasların eş zamanlı tonusunun artması sonucu ortaya çıkan bulgudur (82-84). Genellikle tremor ve bradikinezi de görüldüğü gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılır. Derecesi değişkendir (85). Dişli çark ve kurşun boru rijiditesi şeklinde saptanabilir. Karşı ekstremitenin tekrarlayıcı hareketleri sırasında belirginleşir, bu durum Froment manevrası olarak bilinir ve özellikle hafif vakaların saptanmasında yararlanılmaktadır (86). Patofizyolojik mekanizması karmaşıktır. Rijiditede supraspinal mekanizmalar daha ön planda öneme sahiptir. Gerim refleksi ile ilişkisi olduğu söylenmiştir. Parkinson hastalarında yavaş ve devamlı kas gerilmesi artmıştır (87). Ayrıca ekstremitelerin kısa ve hızlı fazik kas gerilmesi tipik spinal refleksi (yaklaşık 20 ms) ve uzun latanslı yanıtı (40 ms) uyarır. Uzun latanslı gerim refleksi primer motor korteksten kaynak alır ve Parkinson hastalarında artmıştır. Ancak her nasılsa bu gerim refleksi distal kaslarda, proksimal kaslara göre daha fazladır, Parkinson hastalarında ise rijidite daha proksimal kaslarda ve gövdede ön plandadır. Bu yüzden gerim refleksi ile klinik rijiditenin ilişkisi net değildir (88). Önemli bir mekanizma kortikal manyetik stimülasyon ile tespit edilen primer motor korteksin eksitabilitesinin artmasıdır (89,90). Bazal ganglion ve motor talamusa cerrahi girişim de antirijidite etkisi göstermektedir (91).

### **Postural instabilite**

Ayakta ve ya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması ve ya kaybıdır. İPH'nin en az spesifik, ancak en fazla özürülük yaratan kardinal bulgusudur (92). Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural instabilite sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmakta zorluk çekerler, otururken ve ya ayakta spontan ve ya hafif itmeler sonucu öne, arkaya ve ya yana düşme eğilimi gösterirler. Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için çekme (pull) testi kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir. Postural

instabilitesi olan olgularda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında ‘festinasyon’ şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (71). Postural instabilite düşmelerin en sık nedenidir ve dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (93).

### **2.1.6.2. Parkinson hastalığının non-motor bulguları**

#### **Uyku bozuklukları**

Parkinson hastalarında uyku bozuklukları erken evrelerde öncül belirtiler olarak görülebildiği gibi ileri evrelerde de görülme oranı sıklıdır. Tanı kriterlerinde uyku bozukluklarından bahsedilmemesine rağmen oldukça sık görülen ve hem erken hem de ileri evrede hastaları en çok rahatsız eden non-motor semptomlardan biridir (94). Uykunun bölünmesine yol açan sebepler noktüri, yatak içinde dönme güçlüğü, kramplar, canlı rüyalar ve kabuslar ve ağrı (özellikle boyun ve bel ağrısı) olarak sıralanabilir (95-97). Tremor da uykunun bölünmesine yol açabilir. İstirahat tremoru REM uykusu sırasında kaybolmakla birlikte hafif uykuda ortaya çıkabilmekte bu da hastanın uyanmasıyla sonuçlanabilmektedir (98).

Birçok Parkinson hastasında normalde REM uykusu sırasında olması gereken kas atonisi görülmez ve hastalarda REM uykusu davranış bozukluğu ortaya çıkar (99). Sıklıkla kabus içerikli olan rüyaları sırasında, rüyanın içeriğiyle uyumlu olarak, gördükleri kişilerle dövüşme, tekme atma gibi hareketler yaparlar, konuşup bağırabilirler (100). REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) yapılan çalışmalar sonucunda Parkinson hastalarında %15-47 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (99,101,102). Bu durum dorsolateral pons tegmentumu ve medulla oblongata etkilenmesine bağlı olarak gelişir. Uykunun REM dönemindeki atoniyi sağlayan pons tegmentumu, özellikle lokus seroleus ve medial medullada bulunan magnoselluler retiküler nukleus ve aralarında iletişimi sağlayan lateral tegmental retiküler yol yapılarının dejenerasyonu RUDB gelişimine neden olmaktadır (103,104).

Huzursuz bacak sendromunun da Parkinson hastalığına eşlik ettiği bilinmektedir. Özellikle gece uykusu kaliteli olmayan hastalarda gündüz uyuklamaları görülür (105). Artmış gündüz uykululuk sıklığı çalışma metodolojileri açısından farklılık göstermekte, %33-76 arasında değişmektedir (106-108).

Uykunun düzenlenmesinde ve uyku bozukluklarında rol oynayan dopaminerjik sistemin yanı sıra hastalıkla birlikte serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik sistemlerde etkilenmelerin olması bu hastalarda görülen uyku bozukluklarının bir kısmının patogenezi hakkında fikir vermektedir.

### **Otonomik bulgular**

Nörodejeneratif sürecin otonom sinir sistemini de etkilemesi sonucunda hastalarda çeşitli otonomik bulgular görülebilir. Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, üriner inkontinans, noktüri, cinsel işlev bozuklukları, ağızda salya birikmesi gibi otonom bulgular hastalığa eşlik edebilir (109,110). Ortostatik hipotansiyon Parkinson Hastalığında %58'lere varan sıklıkta görülebilmektedir (110,111) Antiparkinson ilaçların kullanımı bu bulguya yol açabilmekte ya da kötüleştirebilmektedir.

### **Ağrı ve duysal belirtiler**

Ağrılı duysal semptomlar İPH'li hastaların %46'sında bildirilmiştir (112). Ağrı genellikle ilk semptomun başladığı ekstremitede tanımlanır (113,114). Ağrı, yanma, acıma, üşüme, sızlama şeklinde nevraljiform karakterde, yaygın veya lokalize kramp tarzında olabilir. Parkinson hastalığında ağrı, rijidite ve akineziye bağlı ağrılar, kas-iskelet ağrıları, radiküler veya nöropatik ağrı, distoniye ilişkin ağrı, akatizik rahatsızlık veya primer parkinsoniyen ağrılar olarak gruplara ayrılabilir. Ayrıca motor defisitinin şiddetiyle ilişkisiz uyuşma, yanma ve ya karıncalanma hissi şeklinde parestezilere de oldukça sık rastlanır.

### **Davranışsal değişiklikler**

#### ***Psikoz ve halüsinasyonlar***

İlaçla tedavi edilen Parkinson hastalarının %20-40'ında psikoz ortaya çıkar ve görsel halüsinasyonlar en sık görülen psikotik semptomdur (115-117). İşitsel halüsinasyonlar görsel olanlara kıyasla daha az görülür. Taktil, olfaktor ve somatik olanlar nadiren görülür ve bunlar genellikle görsel halüsinasyonlarla birlikte olmaktadır (118,119). Halüsinasyonların sıklığı ve ciddiyeti ileri evrelerde artmaktadır (120). Tedavide kullanılan tüm ilaçlar özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyona yol açabilir (121,122).

PH'de sanruların paranoid bir doğası bulunmaktadır. Genellikle halüsinasyonlarla birlikte görülür. Sıklığı %3-30 arasında değişmektedir (118,123). En sık rastlanılanlar eşlerin sadakatsizliği, para çalınma, bakım verenin zarar verici plan yapma hezeyanıdır (124,125).

Psikozun dejeneratif süreç ve kullanılan ilaçların yanı sıra, genetik faktörler ve hastanın premorbid kişiliğiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

### ***Depresyon***

Depresyon Parkinson hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (126). Depresyonun şiddeti hafif-orta düzeyde olsa da, depresif semptomların motor disabilite ve yaşam kalitesinde negatif etkisi oldukça belirgindir (127-129). Görülme sıklığı açısından birçok çalışma yapılmış, sonuçların oldukça değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Ortalama olarak hastaların %50'sinin depresif semptomlarının bulunduğu saptanmıştır (126, 129-131).

Sıklıkla anhedoni, inisiyatif kaybı, anksiyete ve panik ataklarla birlikte. Depresyon gelişmesinde dejeneratif sürecin serotonin, noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilenmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (132).

### ***Anksiyete***

Hastaların %29-38'inde görülen ve depresyondan sonra ikinci sıklıkta görülen psikiyatrik problemdir (133-135).

Parkinson hastaları günlük hayatlarında bazı engellikleri nedeniyle daha fazla strese maruz kalmaktadırlar ve anksiyete bu fiziksel zorluklar sonucunda ortaya çıkan bir durum olabilir. Ayrıca depresyon ve anksiyete 'on-off' dalgalanmalarla da ilişkilidir. 'off' periyotlarda anksiyete artıp duygudurum kötüleşirken, 'on' periyoda geçilmesiyle bu semptomlar da düzelmektedir (136-138).

PH'de bozulduğu bilinen norepinefrin, serotonin, dopamin, GABA gibi nörotransmitterlerin anksiyete patogeneğinde de rol oynadığı bilinmektedir (139).

### ***Apati***

Apati, hastanın konuşmasının, motor aktivitelerinin ve duygularını dışavurumunun azalmasıyla karakterize motivasyonunun ve spontanlığının azalması şeklinde tanımlanmaktadır (140). Apati depresyonda sıklıkla rastlanan bir semptom olsa da, depresyonu olmayan Parkinson hastalarında da görülebilmektedir (141). PH'de %17-70

şeklinde değişen oranda apati görölmektedir. Günlük yaşam aktivitelerindeki azalma ve kognitif işlevlerdeki bozulma ile ilişkilendirilmektedir (142,143).

## **2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozukluklar**

Parkinson hastalığında mental değişikliklere ilk kez hastalığın tanımlandığı erken dönemlerde Charcot ve Vulpian tarafından dikkat çekilmiş olsa da, İPH uzun yıllar boyunca temel olarak motor bozukluk olarak düşünölmüştür ve kognitif bozukluklar çok dikkate alınmamıştır. İlerleyen zamanlarda bu bakış açısı değişmiş ve Parkinson hastalığındaki kognitif bozulma ile ilgili birçok araştırma yapılmaya başlanmıştır. Parkinson hastalığındaki kognitif bozulmaların doğası birçok çalışmada tanımlanmıştır fakat bu bozulmalara neden olan patolojik özellikler halen araştırılmaktadır (144-148).

Parkinson hastalığında kognitif bozukluğun derecesi hafif düzeyden demansa kadar değişik derecelerde olabilmektedir (8). İPH’da demans prevalansını, Brown ve ark. ortalama %35.1 olarak bildirmişlerdir (149). Cummings ve ark. ise 27 çalışmanın değerlendirildiğı bir metaanalizde prevalansın %40 oranında olduğunu ortaya koymuşlardır (150). Başka bir çalışmada prevalans, hastalığı 70 yaşından önce başlayanlarda %9 iken, 70 yaşından sonra başlayanlarda %37 oranında saptanmıştır (151). 1346 kişi ile yapılan metaanaliz çalışmasında yaklaşık %26 oranında hasta hafif kognitif bozukluk (HKB) olarak sınıflandırılmıştır (152). Parkinson hastalarında 4 yıl izlem sonrası %30 ile %40 oranı arasında demansa geliştiğı bildirilmiştir (153).

Parkinson hastalarındaki kognitif bozulmanın hayat kalitesini etkilediğı, hastanın bakımından sorumlu kişilerde sıkıntılar yarattığı ve bakım evlerine yerleştirme oranına etki ettiğı belirtilmektedir (128, 142, 154).

Parkinson hastalığındaki kognitif bozulmanın etyolojisi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalık başlangıç yaşının ileri olmasının, özellikle bradikinezi olmak üzere ekstrapiramidal semptomların şiddetinin, depresyon ya da levodopaya bağılı psikoz varlığının, psikolojik stres ve düşük sosyoekonomik durum ya da eğitim düzeyinin demans için öngörücü olabileceğı düşünölmektedir (153,155-161).

Demansı olmayan hastalara uygulanan nöropsikolojik testlerde görölen kognitif bozulmalar kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte demans gelişmesinde öngörücü olabileceğı belirtilmektedir (153,162,163). Bazı bildiriler yönetici işlevler ve bellek

işlevlerindeki bozulmaların, bazı raporlar ise görsel-mekansal işlevlerdeki bozulmaların demans için öngörücü olabileceğini belirtmektedir (162-164).

Hangi hastanın demans geliştireceğini öngörebilmek, hem hastanın tedavisinin, hem de hastanın gelecekteki durumunun planlamasını yapabilmek açısından önem teşkil etmektedir.

### **2.2.1. Kognitif bozuklukların klinik özellikleri**

Yönetici işlevler, bellek ve mekansal işlevlerdeki bozulmalar PH'de en erken evrede sıklıkla karşılaşılan nörokognitif bozulmalar arasındadır. Bu bozulmaların tamamı frontal lobu işaret etmektedir ki bu da nigrostriatal dopamin eksikliği ile ilişkilidir (165).

Parkinson hastalarındaki kognitif bozukluklar, hastanın günlük hayatını çok etkilememesine ve klinik olarak tespit edilememesine rağmen oldukça yaygın olarak görülmektedir. Kognitif bozulmalar genellikle yaygın bir bozulma şeklinde değildir, spesifik olarak belli bir kognitif alanı etkilemiş olabilir. Kognitif alanlardaki bozulmalar ağır ve yaygın olduğunda ve kişinin günlük hayatını etkilediğinde DSM-IV'ün demans tanı kriterlerini doldurmaktadır (166).

Yönetici işlevler, görsel-mekansal işlevler ve bellek dahil olmak üzere hastalığın erken evresinden itibaren çeşitli kognitif tutulumlar görüldüğü bilinmektedir (167,168). Hastalarda algı, hafıza, öğrenme, düşünme, dikkat, dil, görsel-mekansal beceriler gibi kognitif işlevlerde hafiften ağır dereceye kadar bozulmalar görülmektedir (166). Kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler ile erken başlangıçlı PH vakalarının çoğunda hafif düzeyde kognitif bozukluk tespit edilmektedir (169). Geç başlangıçlı Parkinson hastalarında demans ve çeşitli kognitif bozulmaların erken başlangıçlı hastalara oranla daha sık karşılaştığı ve bu bozulmaların daha hızlı bir ilerleme gösterdiği bildirilmiştir (170,171).

Yapılan bazı prospektif çalışmalarda yönetici işlevlerdeki bozulmaların, daha sonraki kognitif bozulmaları öngörmekte daha önemli olduğu belirtilmektedir (172, 173). Fakat, başlangıçtaki kognitif tutulum ve daha sonraki demansa dönüşme arasındaki ilişki tam olarak netleşmiş değildir.

## **Dikkat**

Dikkat, vijilans, motor hız ve çalışma belleği genel olarak Parkinson demansında etkilenmiş olan kognitif alanlardır. Yapılan testlerden çalışma belleği ve motor hız testleri ile karmaşık dikkatin ve uyanıklığın değerlendirilmesi yapılabilir. Yapılmış olan bir çalışmada dikkatin, Parkinson demansı ve Lewy cisimcikli demansta Alzheimer hastalığına göre daha fazla etkilendiği görülmüştür (3). PH'de bu bozulmaların nedeni olarak; hastalığın nörodejenerasyonunun alt beyin sapından başlayıp genel uyanıklık, vijilans ve global dikkatten sorumlu olan retiküler formasyon yapılarını da etkileyerek ilerlemesi gösterilmektedir. Bu yapılar arasında özellikle serotonerjik dorsal raphe, noradrenarjik lokus ceruleus ve kolinerjik pedinkulopontin çekirdekleri haraplanmaktadır (174). Hastalığın erken evresinde dikkat bozulmaları dışarıdan fark edilecek düzeyde değildir. Ancak detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında tespit edilebilir. Hastalık ilerledikçe dikkat dalgalanmaları klinik bulgular arasına girecek şekilde bozulmaktadır.

Dikkat reaksiyon zamanı testi ile de ölçülebilir (175).

## **Yürütücü fonksiyonlar**

Yürütücü fonksiyonlar; planlama, organizasyon, problem çözme ve hedefe yönelik davranışların düzenlenmesi olarak tanımlanabilir (176). Demansı olan ve olmayan tüm Parkinson hastalarında yürütücü işlev bozuklukları genel olarak görülmektedir (177-179). Demansı olmayan Parkinson hastalarında kavram oluşturma, problem çözme, kuralları bulma, set değiştirme, kurulumu sürdürme, değişen kurallara uyum gösterme ödevlerini içeren testler sırasında bu bozuklukları gözlemlemek daha mümkün olmaktadır (180). Hastalar genellikle ipuçlarından yararlanabilmektedir, perseveratif hatalar daha azdır, hataların çoğu dikkatin dağılması şeklindedir (181). PH'de frontal korteks ve bazal ganglionları içeren devrelerin bozulması bunun nedeni olarak gösterilmektedir. Planlama, soyutlama ve zihinsel esneklik bozuklukları daha fazla dorsolateral prefrontal sistemle ilişkilendirilirken, enterferansa dirençsizlik daha fazla orbitofrontal sistemle ilişkilendirilmektedir (182). Bu hastalarda erken evreden başlayarak nöropsikolojik değerlendirmede yönetici işlevlerle ilgili bozulmalara rastlanmaktadır. Başlangıçta genellikle yönetici işlevlerin dışında tüm kognitif işlevler normal sınırlarda olmaktadır. İPH'lı olgular frontal lob işlevlerini değerlendiren Wisconsin Kart Eşleme Testi, kelime akıcılığı, Stroop testi, saat çizme testi ve kule

testlerinin kullanıldığı nöropsikolojik ölçümlerde düşük performans gösterirler (165,183,184).

Bazı çalışmalarda yürütücü fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kaudat nükleusta azalmış 18F fluorodopa tutulumu bu kognitif defisitinin nigrostriatal yol tutulumu ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (185,186). Ayrıca mezokortikal dopamin sistemi de etkilenmiştir (187). Görüntüleme çalışmaları ile de yürütücü fonksiyonlarda ve çalışma belleği bozulması olan Parkinson hastalarında bazal ganglion, dorsolateral prefrontal korteks ve ya kaudat nükleus disfonksiyonu gösterilmiştir (188-190).

### **Bellek**

Bellek, Parkinson demansında %67 oranında etkilenir, Alzheimer tipi demansta bu oran %100, Lewy cisimcikli demansta ile %94'tür (191). İPH'lı hastalarda birkaç bellek fonksiyonunda bozukluk olabilir (165). Bellek bozukluğu limbik tipte değildir, daha çok frontostriatal tutulum nedeniyle öğrenme sırasında kullanılması gereken planlama, organizasyon ve kaydedilmiş bilgiyi geri getirme stratejilerinde bozulma olduğunu göstermektedir (180,192).

Kısa süreli bellek kapasitesi normal olmasına karşın akılda tutma süresi kısalmıştır. Amnezi olmamakla birlikte multipl bellek içeriğini işlemek zorlaşmıştır. Anlamsal ilişkili kelimelerin çağrışımı bozuktur (193). İPH'lı hastalarda olaylara ilişkin materyalin bilinçli toplanması ve direkt ölçümü fonksiyonu ile ilgili açık bellek bozulmuştur. Bellek depolama şifrelemesi sağlam olduğundan otomatik ve örtük bellek sağlamdır (194). Demansı bulunan İPH hastalarında, çalışma belleği, uzun dönem bellek, viziyo-spasyal bellek ve metodlu öğrenme bozulmuştur. Defisitler, yeni bilgiyi öğrenmede bildirilmişse de bellek bozukluğu, Alzheimer hastalığında görülenden farklı bir paternde ve daha az ciddidir (195).

### **Görsel - uzaysal fonksiyonlar**

Viziyo-spasyal işlevler, uzaydaki objelerin pozisyonlarını ayırt etmeyi, bu objeleri uygun mekan çerçevesi içinde birleştirmeyi, bu tür mekanlarla ilgili kavramları gerektiren mental işlemleri yerine getirebilmeyi içermektedir (196). Daha çok sağ hemisferde heteromodal alanlarda temsil edilen yüz tanıma, geometrik şekilleri, açıları algılama, parçaları birleştirme, zihinsel rotasyon yapma, küplerle desen oluşturma, şekilleri kopyalama gibi becerileri içermektedir. Belli açılardaki çizgilerin yönlerini belirlemeyi ve sayfada belirtilen insan yüzünü diğer sayfadaki bir çok resmin içinden seçilmesini

gerektiren ve manipülasyon gerektirmeyen testler algısal testler olarak değerlendirilir ve sağ hemisfer posterior yapılarının bütünlüğünü gerektirmektedir. Buna karşılık, verilen şeklin kopyalanması ve verilen küplerle gösterilen desenin yapılabilmesi gibi görevlerde sadece algı değil planlama ve organizasyon becerisi de gerekmektedir. Bu nedenle bu görevler sadece posterior bölgelerin katılımıyla değil frontal yapıların da katılımıyla gerçekleşmektedir. Bunlar yapılandırma becerisi olarak değerlendirilmektedir.

Vizyospasyal disfonksiyon İPH'da çok yaygındır ve entellektüel yetilerin korunduğu ve az motor komponent gerektiren testlerde bile kanıtları bulunabilir (197,198). Kategori oluşturma, yanıtın kendiliğinden oluşturulması ve ileri planlama kapasiteleri gerektiren işlevler bozuktur (199-201). İPH'daki vizyospasyal bozukluklardan vizyospasyal fonksiyonda spesifik bir değişiklikten çok santral işleme kaynaklarındaki defisitler sorumludur (165).

Hastalığın evresinin bu bozuklarda önemli olduğu belirtilmektedir. Hastalık ilerledikçe ve demans varlığının olup olmamasına göre görsel-mekansal işlevleri değerlendiren testlerin bozuk olanlarının sayısının arttığı ve türünün de değiştiği bildirilmektedir (202).

### **Lisan**

Parkinson hastalarında dil işlevi bozuklukları daha az görülmektedir. Ciddi lisan bozuklukları Alzheimer hastalığı ile karşılaştırıldığında Parkinson demansında nadir görülen bir bulgudur (203). Adlandırma güçlüğü, spontan konuşmada bilgi içeriğinin azalması, karmaşık cümleleri anlamada güçlük Alzheimer hastalarından daha az oranda olmakla birlikte, Parkinson hastalarında da görülebilmektedir (204,205).

Tarif edilen çoğu dil bozukluğu gerçek anlamda dil işlevinin bozulmasından daha çok yönetici işlev bozukluğu ile ilişkili olabilmektedir. Hastaların kendi kendilerine kelime üretme stratejilerinde bozulma olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (180,205).

Dil işlevlerindeki bozulma, hastalık ilerledikçe şiddetlenen dizartriye bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu nedenle buradaki bozulmanın dilin ana bileşenlerinin bozulmasından daha çok hastalığın yapısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve gerçek bir linguistik bozukluk olmadığına inanılır. Bununla ilişkili olarak hasta en fazla cümleye başlamada tereddüt ve kelime dilimin ucunda ama söyleyemiyorum gibi durumlar yaşamaktadır.

### **Konstrüksiyon ve praksi**

Kopyalama ve ya bazı objelerin çizilmesi ile ölçülen yapılandırma ve praksi işlevlerinde bozulma Parkinson demansında görülebilen özelliklerdendir. Bazı çalışmalarda kopyalama testleri Parkinson demansında Alzheimer hastalarına göre daha fazla etkilenme göstermişken, bazı çalışmalarda ikisi arasında fark olmadığı bulunmuştur (206,207). Yapılandırma ve çizim görevleri motor kontrol ve kognitif fonksiyonları da içermektedir, Parkinson demansında motor disfonksiyonun bu görevlere olan katkısı nadiren görülmektedir ve daha çok kognitif fonksiyonlarla ilişkilidir (3).

### **Nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomlar**

Davranış değişiklikleri demansı olan İPH'lı hastalarda siktir. Parkinson demansında görülen nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomların değerlendirilmesinde en popüler yöntem 'Neuropsychiatric Inventory (NPI)', nöropsikiyatrik envanterdir (208).

Halüsinasyon ve delüzyonlar: Halüsinasyonların çoğu vizüeldir ve Parkinson demansında %45-65 arasında görülürler, bu oran genel Parkinson popülasyonunda %25-40 arasındadır (209). Demansı olmayan Parkinson hastalarında halüsinasyonların varlığı gelecekte olan demansın en önemli öncül belirtilerinden biridir (7). Parkinson demansı ile karşılaştırıldığında halüsinasyonlar Lewy cisimcikli demansta %60-80 oranında daha sıkken, Alzheimer hastalığında bu oran %4-10 sıklığında daha nadir görülmektedir (210,211). Parkinson demansında görülen halüsinasyonlar ile Lewy cisimcikli demansta görülen halüsinasyonların karakteristikleri farklı değildir. Delüzyonlar Parkinson demansında halüsinasyonlara göre %25-30 oranında daha nadir görülür, bu oran Alzheimer hastalarına göre yüksek ama Lewy cisimcikli demansa göre düşüktür (210). Parkinson demansında delüzyonlar genellikle paranoid veya grandiyöz tiptedir.

Duygu durum bozuklukları: Toplum temelli yapılan bir çalışmada major depresyon oranı Parkinson demansında %13 iken, demansı olmayan hastalarda %9 oranında bulunmuştur (212). Bu oran Lewy cisimcikli demansta daha yüksek iken Alzheimer hastalığında daha düşüktür. Manik veya hipomanik bozukluk Parkinson demansında çok nadir görülmektedir (203).

Apati: Hastaların dörtte birinde görülür (213). Kalıcı apati asıl olarak frontotemporal demans, progresif supranükleer palsi, Alzheimer hastalığı ve Lewy cisimcikli demans gibi farklı demans türlerinin özelliğidir (210,213).

## 2.2.2. Kognitif bozukluklarda nörokimyasal defisit

### Dopamin

Parkinson hastalığı temel olarak nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların kaybı ile ortaya çıkmaktadır, bunun sonucunda bazal ganglionların giriş kapısı olan striatumda dopamin seviyesi azalmaktadır. Dopaminin azalması davranışın motor, kognitif ve motivasyonel yönlerinden sorumlu olan frontostriatal bağlantıları etkilemektedir (214). Dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat döngüler Parkinson hastalığındaki kognitif tutulum ile ilişkilendirilmektedir.

Substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı PH'deki motor belirtilerin patofizyolojisi açıklayabilmekle birlikte, kognitif işlevlerdeki kayıpların patofizyolojisi net olarak anlaşılammıştır. Prefrontal korteksi de içeren bazal ganglia ve korteks döngülerindeki bozulmaların PH'deki kognitif bozulmalar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (215).

Parkinson hastalarını en erken evreden itibaren etkileyen diseksekütif sendrom olarak tanımlanan prefrontal işlev bozuklukları ( karmaşık dikkat ve yönetici işlevler) direk olarak prefrontal korteksin nöropatolojisinden değil, striatal düzeydeki uyarılmanın azalmasına bağlı olarak frontostriatal döngülerin normal fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanmaktadır (216).

Özellikle kaudat ve prefrontal korteksi içeren nöral döngülerin bozulması (nigrostriatal dopaminerjik projeksiyonlar kaybına sekonder) bununla birlikte beyin sapı ventral tegmental bölgeden kortekse yönelik olan dopaminerjik projeksiyonlardaki kayıp, yönetici işlevler ve dikkat bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (217).

Anatomik ve nöropatolojik araştırmalar, Parkinson hastalığındaki yönetici işlev bozulmalarını, striatumdaki dopamin azalmasının spasyotemporal olarak ilerlemesiyle ve onun kortikal afferentlerle olan bağlantılarıyla ilişkilendirmektedir (214). Parkinson hastalığının en erken evresinde en fazla dopamin azalması “dorsolateral” frontostriatal döngüde yer alan, kaudat başının dorsolateral bölümündedir. Bu döngü ile ilişkili olan yönetici işlevler (set değiştirme, çalışma belleği, planlama), erken evreden itibaren bozulmaktadır. Lateral orbitofrontal döngü ile ilişkili olan yönetici işlevler (risk yönetimi, ödül-davranış kontrolü gibi) erken evrelerde korunmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle bu döngüler ile ilişkili işlevler de bozulmaya başlamaktadır (218).

Bununla birlikte bazı çalışmalar dopaminerjik olmayan sistemlerin de kognitif bozukluklarda etkili olabileceğini vurgulamaktadır. Yeni tanı almış ve henüz tedavi

başlanmamış hastalarda motor ve kognitif bozukluk arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur, bunun sonucu olarak da motor bozukluğa sebep olan frontostriatal dopamin eksikliğinin kognitif bozukluklardan bağımsız olduğunu önerilmektedir (219).

### **Noradrenalin**

Kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında lokus seruleusta nöronal kayıp saptanması Parkinson demansı nöropatogenezinde noradrenerjik sistemin rolünü desteklemektedir. Lokus seruleusta noradrenalin azalması ve nöronal kayıp demansı olan Parkinson hastalarında demansı olmayan Parkinson hastalarına göre daha ciddidir (220). Serebral neokorteks ve hipokampüste ise noradrenalin konsantrasyonunun azalması ise demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında farklı bulunmamıştır (187). Demansı olmayan Parkinson hastalarında reaksiyon zamanı, devamlı performans testleri gibi dikkat gerektiren testler yapılırken ve genel zihinsel yetenekler değerlendirilirken beyin omurilik sıvılarında noradrenalin metabolitinin düzeyi yüksek bulunmuştur (221).

### **Serotonin**

Parkinson hastalığında Rafe nükleusunda nöron kaybı ve striatopallidal kompleks, hipokampus ve frontal korteks gibi çeşitli kortikal alanlarda serotonin azalması bulunmuştur. Ancak demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında fark saptanmamıştır (187). Bununla birlikte dorsal rafe nükleusunda nöronal kaybın Parkinson demansından çok depresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (222).

### **Asetilkolin**

Asendan kolinerjik yolağın dejenerasyonu sonucu oluşan kolinerjik defisit Parkinson hastalarındaki kognitif yıkımın ve demansın önemli nedenlerinden biri gibi görünmektedir. Demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında serebral korteksin kolinerjik inervasyonunda azalma ve Meynert'in bazal nükleusunda ciddi hücre kaybı tanımlanmıştır (223,224). Birçok çalışmada da kognitif yıkımın seviyesi ve demansın varlığı ile bu defisit derecesi ve hücre kaybı korele bulunmuştur (225,226). Deneysel bir çalışmada demansı olmayan Parkinson hastalarına verilen antikolinerjik ajan skopolamin ile bellek bozukluğu oluşturulmuştur. Bu da Parkinson hastalarında eşik altı bir kolinerjik defisit zaten var olduğunu düşündürmüştür (227).

Son klinik çalışmaların hepsi olmasa da büyük kısmı Parkinson hastalığında kognitif yıkımda önemli rol oynayan kolinerjik defisit varsayımından hareketle

Parkinson demansı olan hastalarda kolinesteraz inhibitörlerinin etkili olduğunu söylemektedir (228-236).

Özetle Parkinson demansında kolinerjik nöron dejenerasyonu striatal kolinerjik nöronlarda olduğu kadar; bazal ön beyin ve beyin sapı kolinerjik nöronlarında da görülür. Kolinerjik ileti Parkinson demansında midfrontal kortekste maksimum dejenerasyona uğrarken, Alzheimer hastalığında maksimum dejenerasyon hipokampus ve parahipokampal girustadır. Parkinson demansında normallere göre fazla ama Alzheimer hastalığına göre belirgin oranda daha az miktarda amiloid beta depolanması görüldüğü gösterilmiştir (237).

Sonuç olarak farklı nörotransmitterlerin demans kliniğinde farklı rolleri olduğu düşünülmektedir. Dopaminerjik defisit diseksekütif sendromun, kolinerjik defisit bellek bozukluğunun, dikkat ve frontal disfonksiyonun, adrenerjik defisit yine dikkat bozukluğunun ve seratonerjik defisit ise depresif duyu durumun nedeni gibi durmaktadır (144).

### **2.2.3. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk**

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı ilk kez Petersen ve arkadaşları tarafından normal yaşlanma sürecindeki kognitif bozulma ve Alzheimer demansı arasındaki geçişi tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (238). HKB kavramının en önemli özelliği, demans öncesi kliniğe dikkat çekiyor olmasıdır.

PH'de hafif kognitif bozukluk oldukça sık olarak görülmektedir. Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler (5). Yakın zamanlarda 196 kişi ile yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında HKB'nin iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bellek, görsel-mekansal işlevler, dikkat-yönetici işlev alanlarından en az bir tanesinde hasta eğitim ve yaşa göre hesaplanmış ortalamalardan 1,5 standart sapma altında performans göstermiş ise HKB olarak tanımlanmıştır. %18,9 hastanın HKB kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Bunların hem amnestik hem de amnestik olmayan tipte oldukları bildirilmiştir (239).

Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorder Society-MDS) yaptığı çalışmada HKB'nin hastalığın süresi, hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (5). Bununla birlikte PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, çünkü bu hastalar uzun dönemde izlendiklerinde %80'e kadar yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (7,240).

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

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

MDS 2012 yılında yeni tanı kriterleri yayınlamıştır (8) (Çizelge 2.2). PH-HKB; klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterlerle tanımlanan bir sendromdur. MDS'nin önermiş olduğu kriterler daha önce belirlenmiş olan HKB kriterlerine bağlıdır ama PH'ye özgü durumları ifade etmesi için düzenlenmiştir. Kriterler aynı zamanda MDS'nin sunduğu PHD kriterleriyle uyumlu olacak şekilde düzenlenmiştir ve bu sayede normal kognisyon, HKB ve demans kategorileri arasında geçişe de izin vermektedir (3,241). Nöropsikolojik testlerin kapsayıcılığına bağlı olarak iki aşama önermektedir. I. aşama ve II. aşama her ikisi de PH-HKB'yi temsil eder, ama değerlendirme metodu, koyulan tanının kesinliği ve klinik nitelendirmenin kapsamı bakımından farklılık gösterir.

Bu kriterler, farklı etnik kökenden gelen ve farklı eğitim düzeylerine sahip geniş bir popülasyona da uygulanabilir olacak şekilde düzenlenmiştir (241).

### **Dahil edilme kriterleri**

Öncelikle, PH tanısının klinik ortamda konulmuş olması gerekmektedir (59). PH-HKB, altta yatan hastalık sürecinden kaynaklanan ve sinsi bir şekilde ilerleyen kognitif becerilerdeki düşüşle karakterizedir. Kognitif yıkım hastanın kendisi, bir yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından dile getirilebilir ki, bu da kognitif becerilerdeki düşüşü belirlerken daha hassas olunmasına da yardımcı olur. Kognitif bozulmalar hastanın test performansında da görülmelidir. Son olarak da; kognitif işlevlerdeki bozulma hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını etkilememelidir. Özetle dahil edilme kriterlerini şu şekilde maddeleyebiliriz: 1) Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak, 2) PH tanısı almış kişinin kognitif becerilerinde hastanın kendisi, yakını ya

da gözlem yapan klinisyen tarafından rapor edilen sürekli bir düşüşün varlığının olması, 3) Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerde ya da bir tarama ölçeğiyle tespit edilmesi, 4) Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların kişinin günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması gerekmektedir.

### **Dahil edilmeme kriterleri**

İdiyopatik Parkinson dışında parkinsonizm belirtileri olanlar ve MDS'nin Parkinson Demansı kriterlerine göre demans tanısı alanlar HKB olarak sınıflandırılmayacaktır. Bununla birlikte kognitif bozuklukları başka sebeplerle açıklayabilecek durumların var olması ve bilişsel hasarı açıklayan diğer açıklamaların var olduğu durumlar, klinisyenin kognitif testlerdeki performansı etkileyebileceğini düşündüğü PH ile alakalı diğer komorbid durumlar dışındaki başka sebeplerin var olması yine HKB tanısını dışlayacaktır. Özetle dahil edilmeme kriterlerini şu şekilde sıralayabiliriz: 1) MDS'nin yayınladığı kriterler göre PH demansı tanısının varlığı, 2) Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (ör; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb), 3) Klinisyenin görüşüne göre kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumların var olması (ör; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi uyku hali, psikoz).

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

Nöropsikolojik testlerdeki uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans ya da arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün

görülmesi, tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması başarısızlık olarak değerlendirilmelidir.

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

### Çizelge 2.2. 2012 MDS PH-HKB tanı kriterleri.

<b>I. Dahil Edilme Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak</li><li>• Hastanın kendisi, yakını ya da klinisyen tarafından kognitif becerilerde azalma saptanması</li><li>• Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerle ya da bir tarama ölçeğiyle gösterilmesi (III. kısımda detaylandırılmıştır)</li><li>• Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması</li></ul>
<b>II. Dahil Edilmeme Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MDS tanı kriterlerine göre PH demansı varlığı</li><li>• Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (ör; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb)</li><li>• Kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumların var olması (ör; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi uyukuluk hali, psikoz)</li></ul>
<b>III. PH-HKB tanısında I. Aşama ve II. Aşama için yönergeler</b>
<p><b>A. Aşama (kısıtlanmış değerlendirme)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PH için kullanılan bir tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak</li><li>• Sınırlı nöropsikolojik batarya uygulanmışsa, bu bataryanın en az iki testinde yeterli olamama (ör; beş kognitif alanın her birinin ikiden az testle ölçüldüğü ya da beş kognitif alandan daha azını değerlendiren bataryada)</li></ul> <p><b>B. Aşama (kapsamlı değerlendirme)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirme (dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler)</li><li>• Bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması</li><li>• Nöropsikolojik testlerdeki başarısızlık;<ul style="list-style-type: none"><li>- uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans</li><li>- arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün görülmesi</li><li>- tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması</li></ul></li></ul>
<b>IV. PH-HKB'de Alt Grup Sınıflaması</b> (opsiyonel, beş bilişsel alanın her biri en az iki testle değerlendirilmeli, amacın araştırma olduğu durumlarda önerilir)

#### **2.2.4. Parkinson hastalığı demansı**

Parkinson hastalığında kognitif yıkım ilerleyip demans tablosu ortaya çıktığı zaman bu tablonun disabilite ve mortalite üzerindeki etkisi motor özelliklerden daha belirgin olabilmektedir. Son yıllarda kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler daha iyi anlaşılmış ve bu konuda yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır. Parkinson demansı tanısı ön planda klinik özellikler değerlendirilerek konmaya çalışıldığından Parkinson demansını diğer demanslardan ayırmak için klinik özelliklerini iyi tanımlamak önemlidir.

#### **Parkinson demansı epidemiyolojisi**

Parkinson demansı (PHD) sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar farklı dizayn ve metotlarla yapıldığı için çıkan sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir. Sıklığı belirlerken Parkinson demansını Lewy cisimcikli demanstan ayırmak da önemlidir. Motor semptomlarda sonra ilk 1 yıl içerisinde gelişen demansta Lewy cisimcikli demans gibi başka tanılar akla gelmelidir (66). Parkinson hastalığındaki motor semptomlarla demans başlangıcı arasında en az 2 yıl bulunması Parkinson demansı tanısı için önemlidir (242).

Toplam 1767 Parkinson hastasının bulunduğu 13 çalışmanın değerlendirildiği bir araştırma yazısında Parkinson demansı prevalansı %31.3 saptanmıştır. Aynı çalışmada genel popülasyondaki demans hastalarının arasında Parkinson demansı prevalansı %3-4 oranında bulunmuştur (243).

Hastalığın insidansı ise Parkinson hastalığı popülasyonunda farklı çalışmalarda yaklaşık %10 oranında tespit edilmiştir (153,244,245).

Prevelans çalışmaları özetlendiğinde %30 oranında demans görüldüğü, 8-15 yıllık takipler yapıldığında bu oranın kümülatif olarak %48-78 arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PH'de demans görülme insidansının 4-6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (3,7).

#### **Parkinson demansı gelişiminde risk faktörleri**

Parkinson hastalarındaki temelde var olan demografik ve bazı klinik özelliklerin demans gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu özellikler;

- Hastalığın başlangıç yaşının geç olması
- Hastalık süresi
- Daha simetrik seyreden akinetik rijid form

- Yürüyüş ve dengenin daha fazla etkilenmesi
- Disabilite ve bradikinezi skorlarının yüksek olması
- Depresyon varlığı
- Erken otonomik bozukluk gelişmesi
- Dopaminerjik tedaviye kötü cevap vermesi
- İlaça bağlı halüsinasyonların erken gelişmesi olarak tanımlanmıştır (3,246-248).

Bunlardan özellikle ileri yaş, hastalık başlangıç yaşı, parkinsonizm şiddeti, postüral instabilite, yürüme bozukluğu ve başlangıçtaki hafif kognitif bozukluk faktörleri üzerinde durulmuştur.

Bir çalışmada Parkinson hastalığı tanısını 70 yaş üzerinde almış olan hastaların %37'sinde, 70 yaş altında hastalık tanısı alanların ise %9'unda demans görüldüğü, 5 yıllık takipte ise bu prevalansın 70 yaş üstü grupta %62'ye, 70 yaş altı grupta %17'ye çıktığı izlenmiştir (151).

Kognitif bozukluklarla ilişkili yapılan bir çalışmada tek bir kognitif alanı bozulmuş olan amnestik-tek alan HKB hastalarının %40'nın demansa dönüştüğü, birden fazla kognitif alanın bozulduğu ve nonamnestik-tek alan HKB hastalarının %60'ının demansa dönüştüğü bildirilmiştir (249).

### **Genetik**

Son 15 yılda Parkinson hastalığında demans gelişiminde ilgi genetik çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Birkaç çalışmada demans gelişimi ile genetik yatkınlığın ilişkisi gösterilmiş ancak diğer çalışmalar ile bu ilişki desteklenmemiştir (250-252).

Alfa sinüklein geninde mutasyon olanlarda hastalığın erken dönemlerinde demans gelişme riski yüksek bulunmuştur (253,254). Alfa sinüklein gen mutasyonu alfa sinüklein ekspresyonu ile birlikte Lewy cisimciklerini de artırır. Bu gendeki mutasyonun derecesi ile hastalık şiddeti arasında da ilişki tespit edilmiştir (255).

APO E4 alleli ile erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki bilinmektedir. Hem APO E2 hem de APO E4 allelerinin Parkinson demansı için muhtemel risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (256-259). 212 Parkinson hastasının yer aldığı prospektif bir kohort çalışmada E4 allelinin varlığı hızlı kognitif yıkım ile

ilişkili bulunmuştur (260). Ancak bu genetik ilişkinin olmadığı ya da çok hafif bir ilişki olduğu sonucuna varan başka çalışmalar ve meta-analizler de mevcuttur (261,262).

17q21 kromozomu üzerindeki MAPT geni tarafından kodlanan mikrotübül ilişkili bir protein (MAP) olan tau proteini, hücre iskeletinin bütünlüğünü ve düzenini sağlar. Bazı çalışmalarda H1 Haplotipi ile Parkinson hastalığı ve Parkinson demansı arasında ilişki saptanırken, bazı çalışmalarda bu gösterilememiştir (263).

### **Parkinson demansı nöropatolojisi**

Parkinson demansının anatomik ve patolojik temeli net olarak anlaşılabilmiş değildir. Sorumlu olduğu düşünülen üç patoloji subkortikal çekirdeklerin dejenerasyonu, Alzheimer tipi patoloji ve Lewy cisimciği patolojisi olarak sıralanabilir. MRI ve nöropatolojik çalışmalar demansı olan hastalarda diğerlerine göre daha belirgin global beyin atrofisi olduğunu göstermiştir (264-267). Yine MRI çalışmaları Parkinson demansı olan hastalarda en belirgin atrofi hipokampus ve anterior singulat girus dahil olmak üzere limbik ve paralimbik yapılarda izlenmiştir (265,268). Diğer bir nörogörüntüleme çalışmasında ise Parkinson demansı olan hastalarda kolinerjik yollar üzerinde daha fazla beyaz cevher hiperintensitesi olduğu görülmüştür (269).

Parkinson hastalığında nöropatolojik evreleme Lewy cisimciği patolojisinin yayılımına dayanmaktadır. Bu patoloji hastalığın başlangıcında olfaktör sistem ve alt beyin sapında görülürken daha sonra orta beyin yapılarına yayılmakta ve ileri evrelerde korteks de dahil olmak üzere diğer beyin yapılarını yaygın olarak etkilemektedir.

Geçmişte Parkinson demansının Alzheimer patolojisi ve vasküler patoloji ile bir arada görüldüğü düşünülürken nöropatolojik çalışmalar bu hastalarda kognitif yıkımla Lewy cisimciği patolojisinin Alzheimer patolojisine göre daha iyi korele olduğunu göstermiştir (270-276). Bununla birlikte Lewy cisimciklerinin varlığı her zaman demans anlamına gelmemelidir, demansı olmayan hastaların da yaklaşık yarısında limbik ve kortikal Lewy cisimcikleri görülmektedir (3). Parkinson demansı ile Lewy cisimcikli demansın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada Parkinson demansında substantia nigradaki nöronal kaybın Lewy cisimcikli demansa göre daha belirgin olduğu, iki grup arasında Lewy patolojisi ve Alzheimer patolojisi açısından fark olmadığı görülmüştür (277).

### **Parkinson demansı tanısı**

Parkinson hastalığı demansı sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyicidir. Tanı koyarken ilk aşamada demansı taklit edebilecek durumların elenmesi gerekmektedir. Klinik özelliği itibariyle PHD, ön planda yönetici işlev bozukluğu ile seyretmektedir. Bununla birlikte dikkatte ve görsel-mekansal işlevlerde erken dönemden itibaren bozulma ve dikkat bozukluğuna sekonder tipte görülen tanımanın korunduğu bellek bozukluğu görülmektedir. Dil işlevleri göreceli olarak korunmaktadır. Kognitif işlevlerdeki bu tip bozulmaların yanı sıra hastalarda apati, hallüsinasyon ve hezeyanlar gibi davranışsal bozukluklarda görülmektedir (3,166). Tipik bir nörogörüntüleme bulgusu yoktur, yapısal görüntülemelerde ön planda posterior atrofiler dikkat çekicidir.

Hareket Bozuklukları Derneği 2007 yılında, Parkinson Hastalığı Demansı'nın klinik tanı kriterlerini yayınlamıştır. PHD tanısı alan hastalarda, Birleşik Beyin Bankası kriterlerine göre birden fazla kognitif alanda bozulma, bu alanlarda premorbid duruma göre düşüş, bu kognitif bozuklukların günlük yaşam aktivitelerini motor ve otonom bozukluklardan bağımsız olarak etkilemesi ve kliniğin sinsi başlayıp yavaş ilerliyor olması gerekmektedir. Bununla birlikte apati, anksiyete, depresyon, halüsinasyon ve hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklamaları gibi davranışsal özellikler de eşlik edebilir (3).

Çizelge 2.3'te Parkinson Hastalığı Demansı'nın özellikleri, Çizelge 2.4'te Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı tanı kriterleri yer almaktadır.

**Çizelge 2.3. Parkinson hastalığı demansının özellikleri**

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

## Çizelge 2.4. Muhtemel ve mümkün Parkinson hastalığı demansı tanı kriterleri.

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

### 2.3. Olaya İlişkin Endojen Potansiyel-İşitsel P300

Olaya ilişkin endojen potansiyeller (OİEP) bilgiyi değerlendirme sürecini yansıttığı gösterilen geç latanslı uyarılmış potansiyeller grubudur. OİEP bileşenlerinin latans, amplitüd ve topografi özelliklerinin incelenmesiyle altta yatan bilişsel süreçlerin zamanlama, fonksiyon ve anatomik özellikleri karakterize edilebilir. 1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek amplitüde ulaşan pozitif bir dalga olup OİEP grubu içinde en iyi bilinenidir. P300 elde edilmesinde değişik uyaran modaliteleri kullanılabilir. Genellikle kullanılan uyaram yöntemi sık yineleyen hedef dışı uyaranlar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yineleyen hedef uyaranların ayırd edilmesi prensibine dayanan “oddball paradigması/şaşırtmalı uyaran dizisi”dir. Hedef uyaranla karşılaşıldığında kişinin bunu sayması ya da düğmeye basması istenir (278).

OİEP komponentleri iki kategoriye ayrılabilir;

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

Sensorial süreci yansıtan erken komponentlerin jeneratörlerinin kortiko-talamo-kortikal bağlantılar ile primer sensorial ve assosiasyon korteksi olduğu düşünülmektedir (279). Geç komponentlerin ise multiple farklı kortikal ve subkortikal jeneratör bölgelerden köken aldığı düşünülmektedir. Örneğin P300 jeneratörü frontal ve temporal loblarda, hipokampus, amigdala ve talamik nükleuslarda tespit edilmiştir (280-284).

En önemli ve üzerinde en çok çalışılmış olan P300 komponenti, hedef uyarının algılanması ve ayrımının yapılmasının altında yatan nöral olayların zamanlamasını gösterdiği düşünülen göstergedir, karşılığı uyarıyı kategorize etme, karar verme ve bellek süreçlerinin toplamıdır. Bundan dolayı P300 latansı, relatif olarak motor seleksiyon ve yanıt vermeden bağımsız olarak, uyarıyı değerlendirmek için gereken süreyi ve uyarının sınıflandırılma hızını yansıtır. Dikkatin paylaşılması ve yakın bellek oluşumunun altında yatan nöronal aktivitenin zamansal ölçümünde latans duyarlı bir parametredir (10,285,286). P300 amplitüdü verilen görevdeki ayırım için dikkati oluşturan nöronal kaynakların görevini ne kadar yaptığı ile orantılıdır, ayrıca verilen uyarı ile o uyarının bellekteki kaydına ait bilginin karşılaştırılması işlemi sırasındaki santral sinir sistemi aktivitesini yansıtır. P300 amplitüdü bilgi iletimi, subjektif olasılık ve uyarı anlamlandırma gibi birçok faktörden etkilenir (10, 287).

Kişinin yaşı, dikkat derecesi, görevin göreceli uzunluğu gibi bireye ait faktörler, uyarının şiddeti, modalitesi, probabilitesi, yinelenme sıklığı ve randomizasyonu gibi uyarana ait faktörlerle kullanılan frekans filtreleri, analiz zamanı, elektrod yerleşim yerleri, göz devinimlerinin monitorizasyonu gibi teknik faktörler P300 latans ve amplitüdünü değişik derecelerde etkiler (278).

Şaşırtmalı uyarı düzeneği ile oluşturulan OİEP kayıtlamalarında P300 dışında elde edilen diğer potansiyeller N100, P200 ve N200'dür (278).

N100 ve P200 eksojen kökenli olduğu kabul edilen potansiyeller olup hedef dışı uyarılarla daha belirgin olarak kayıtlanır. N100 frontal ve santral alanlarda daha yüksek amplitüdedir ve uyarı probabilitelerinden etkilenmez. N100 potansiyeli uyarıdan sonraki 90-200 ms içerisinde tepe yapan negatif bir defleksiyondur ve

genellikle 200 ms’de ortaya çıkan pozitif bir dalga olan P200 bileşeni ile birlikte oluşur. P200 endojen bileşenler de içerir. N100 habitüasyon gösteren bir potansiyel olduğundan uyarının tekrarlama durumunda amplitüdü azalır, uyarın özelliklerindeki herhangi bir değişim habitüasyon etkisinin ortadan kalkmasına ve amplitüdün tekrar artmasına yol açar. Deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N100 amplitüdünde bir artışa yol açarken P200 genliğinde bir azalmaya yol açar. P200 bileşeninin uyarınların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesi ve seçici dikkat ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (278).

N200 potansiyeli ise iki ayrı komponenti yansıtmaktadır, biri kontrollü işlev diğeri otomatik işlevdir. Başka bir deyişle şaşırtmalı uyarın dizisindeki sık yineleyen uyarınlarla nadir uyarınlar arasındaki karşılaştırmanın bir belirtisidir. Bazı araştırmacılar N200 ile P300’ün erken komponentlerinin aynı nöral olaylardan kaynaklandığını ama N200’ün görevden bağımsız olarak uyarın probabilesini yansıtırken P300’ün uyarın probabilesiyle görev arasındaki etkileşime bağımlı olduğunu belirtmektedir (278).

P300 bilişsel işlevlere bağılı nöral olayların bir belirteci olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Bu nedenle şizofreni, demans, otizm, çocukluk çağı dikkat bozuklukları, alkolizm, depresyon, obsesif kompulsiv bozukluk, epilepsi ve multiple skleroz gibi kognitif süreçlerin etkilendiği birçok hastalıkta P300 değişiklikleri incelenmiştir (278). Parkinson hastalığında da bilişsel işlevleri ve bozuklukları değerlendirmek amacıyla P300 testinin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, hastaların “on” ve “off” dönemlerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğu görülmüştür (13-28). P300 değişikliklerinin kognitif değişikliklerle korelasyon göstermesi ve bu testin motor disabileden de bağımsız olduğu düşünüldüğünde Parkinson hastalığında bilişsel işlevi değerlendirmede objektif bir elektrofizyolojik indeks olabileceği düşünülmüştür.

### **3. YÖNTEM VE GEREÇ**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

##### **3.1.1. Örneklem**

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Birimi'nde, UK Parkinson Disease Society Brain Bank kriterlerine göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, Hareket Bozuklukları Derneği kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu olan 20 hasta, kognitif bozukluğu olmayan 21 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş hafif kognitif bozukluk yapacak nörolojik ve sistemik hastalığı olmayan 20 gönüllü dahil edilmiştir.

Nöroloji polikliniğine rutin muayeneye gelmiş Parkinson hastaları ve kognitif bozukluğa yol açacak sistemik ve nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri açısından değerlendirilip uygun buldukları takdirde çalışmaya katılmaları teklif edilmiş, kabul eden gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

##### **3.1.2. Dahil Edilme Kriterleri**

Çalışmaya UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterlerinde göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, MDS kriterlerine göre hafif kognitif bozukluğu olan ve olmayan gönüllü hastalar ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş hafif kognitif bozukluk yapacak nörolojik ve sistemik bir hastalığı olmayan gönüller dahil edildi. Parkinson hastalığı olan hastalardan Hoehn-Yahr evrelemesine (HYE) göre evre 1-3 olanlar çalışmaya alındı. Katılımcıların tümü en az ilkokul mezunuydu.

##### **3.1.3. Hariç tutulma kriterleri**

MDS ve DSM IV tanı kriterlerine göre Parkinson hastalığı Demansı olan ve ya diğer demans sendromlarından biri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Anamnez, muayene ve beyin manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile diğer nörodejeneratif Parkinsonizm-plus sendromu, heredodejeneratif parkinsonizmi ya da sekonder parkinsonizmi olan hastalar dışlandı. Tüm hastalar Beck Depresyon Skalası (BDS) ile değerlendirildi, ciddi ya da stabil olmayan depresyonu olan hastalar çalışma dışı

bırakıldı. Kognisyonu etkileyebilecek antikolinergik, antidepresif ya da anksiyolitik medikasyon alan hastalar, kognitif etkilenmeye sebep olacak diğer medikal ya da nörolojik nedenleri olanlar (nöbet, inme, kafa travması vs) ve işitsel P300 testine kooperasyonu engelleyecek işitme kaybı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2. Veri Toplama Araçları**

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

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

Katılımcıların tümü P300 testi ile değerlendirildi.

#### **3.2.1. Nöropsikolojik testler**

##### **3.2.1.1. Bellek testleri**

###### ***WMS Mantıksal Bellek Alt Testi***

Wechsler Bellek Ölçeği’nin bir alt testidir. İki hikayeden oluşur. Her iki hikaye de birer paragraf uzunluğundadır. Uygulama üç aşamalıdır. İlk önce araştırmacı her bir paragrafı deneğe tek tek okur ve her paragrafın okunmasından sonra denekten buradaki bilgi geri istenir. İkinci aşamada, deneğin kendiliğinden hatırlamadığı bilgiler sorular sorularak geri istenir. Üçüncü aşama ise uzun süreli hatırlamadır. Değerlendirme, hikayelerin içerdiği unsurlar üzerinden yapılır. Bu hikayelerin Türkçe uygulaması Prof. Dr. Öget Öktem tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Bu Türkçe uyarlamada A hikayesi 24, B hikayesi de 24 unsur içermektedir. Denek, hatırladığı her unsur için 1 puan kazanır. Fakat bu unsurlardan hastanın özel isimler ve sayılar dışında aynı kelimeyi kullanması beklenmeyebilir.

Toplam skor her bir paragraf için hatırlanan unsurların ortalamasıdır. Anlık hatırlama bittikten sonra diğer testlere geçilir. Ancak bu hikayelerin tekrar sorulacağı deneğe söylenmez. Anlık hatırlama ile uzun süreli hatırlama arasındaki zaman içerisinde diğer testler yapılır (288).

### ***Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi***

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

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

Sözel bellek süreçleri testinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (1992) tarafından yapılmış ve değişik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda kognitif işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (289).

### **3.2.1.2. Dikkat ve çalışma belleği testleri**

#### ***Sayı Menzili Testi***

WAIS–R bataryasının alt testi olan Sayı Menzili Testi en sık kullanılan dikkat/kısa süreli bellek testidir. Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her

denemede artan sayıda okunur ve deneğin aynı sıra ile tekrarlanması istenir. Her iki bölüm için de deneğin iki kez ard arda başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur (290,291).

Sayı menzili testini, Öktem ile Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (291).

Her iki bölümün puanlaması aynı şekildedir. Denek iki denemeden birisinde başarılı olursa 1 puan verildi. İleriye ve geriye doğru sayı menzili puanları ayrı ayrı ve her ikisinin toplamı olarak değerlendirildi. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 7, tüm test için toplam 14 puandır.

Erişkinler normalde, ileriye doğru 7 (+/-2) rakamı tekrarlayabilirler. Geriye doğru menzil ile ileriye doğru menzil arasında 2 rakamdan fazla fark olmamalıdır. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (291). Dikkat tüm kognitif işlevlerin performansı için gereklidir ve dikkat bozukluğu tüm zihinsel durum muayenesini etkileyebilir (290).

### ***İz Sürme Testi***

İz Sürme Testi (İST) ilk kez Amerika Birleşik Devletler Ordusu'nda görevli psikologlar tarafından geliştirilmiş olup, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. İz Sürme Testleri (Trail Making Tests), dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enterferansa yatkınlığı değerlendirmektedir (292,293).

İST, A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İST'nin A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (294,295).

Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırasıyla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları veya yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir (290).

B Bölümünü tamamlama süresi, A Bölümüne göre daha uzun olup karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel-mekansal işleme gerektirir (296). Ayrıca B Bölümünün güçlük düzeyi A Bölümüne göre daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle daha yüksektir (297).

Araştırmanın amacına göre A veya B formu kullanılabilir.

### **3.2.1.3. Görsel mekansal işlev testleri**

#### ***Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi***

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

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

ÇYBT’de hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir (290,298). Çizgilerin yönünü belirleme testinin Türkiye’deki standardizasyon çalışması Sirel Karakaş ve ark. tarafından tamamlanmıştır (298).

#### ***Benton Yüz Tanıma Testi***

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

Testin Türkiye'deki standardizasyon çalışması Cahit Keskinliç tarafından yapılmıştır (299).

#### **3.2.1.4. Yönetici işlevler**

##### ***Sözel Akıcılık Testi***

Kontrollü kelime çağrışım testi, bir diğer adıyla sözel akıcılık testi, hastaların bir dakika içerisinde sayabildikleri kadar spesifik bir harften kelime saymasına dayanmaktadır (300). Sözel akıcılık testinin yanı sıra bir diğer alternatif akıcılık testi ise semantik ve kategorik maddelerin (ör., hayvan, yiyecek) sıralandığı kategori adlandırma testidir (301). Bu testte deneklerden bir dakika içinde olabildiğince çok meyve, sebze ve ya hayvan sayması istenmekte ve kavramsal kategorilerden kelime üretimi amaçlanmaktadır (302). Testin amacı belirli bir zamanda seçilmiş belirli bir harf ve ya semantik kategori üzerinden spontan kelime üretimi yaratmaktır.

Sözel akıcılık testlerini değerlendirdiğimizde yüksek eğitilmiş normal bireylerin üç harfin toplam puanı olarak 36-40 kelime sayabilmeleri, semantik akıcılık testinde ise bireylerin bir dakika içerisinde ortalama 18 kelime üretmesi beklenmektedir. Bu sayı yaş ve eğitime göre +5 puan alabilmektedir (290).

Akıcılık testlerinde çıktı sayısının az olması, kelime tekrarları ve taske uygun olmayan kelimelerin tercih edilmesi çıktıyı sürdürme, konsantrasyon ve geri getirmede zorlanmalar yaşandığının bir göstergesi olabilmektedir. Davranışsal çıktıyı sürdürme zorluğu yaşayan bireylerde gözle görülür bir yavaşlama ve gecikme görülebilmektedir (290).

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

##### ***Saat Çizme Testi***

Saat Çizme Testi (SÇT) sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (303). SÇT entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. SÇT'nden çıkarsanan bilişsel beceriler: a) Kavrama (işitsel), b) Planlama, c) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, d) Görsel-mekansal beceriler, e) Motor planlama ve yönetim, f) Sayısal bilgi, g) Soyut düşünme;

h) Uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi, 1) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır (304,305).

Demans hastaları dışında depresyon ve kaygı bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (306,307). Ayrıca saat çizme testi, Amerikan Ulusal Nöroloji Akademisi'nin Hafif Kognitif Bozukluğun belirlenmesinde önerdiği tarama araçları arasındadır (308).

Testin Türkiye'deki geçerlik ve güvenlik çalışması Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (309).

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

### **3.2.1.5. Dil işlevleri**

#### ***Boston Adlandırma Testi***

Boston Adlandırma Testi (BAT) Kaplan, Goodglass ve Weintraub tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (310). Nöropsikolojik test sınıflamasına giren BAT, öncelikle, nesnelere tanıma ve adlandırma yeteneğini ölçmektedir. Testin ayrıca anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir (296).

Orijinal BAT'ta 60 adet somut nesnenin kalemle çizilmiş resimleri bulunmaktadır. Test maddelerini oluşturan bu resimler arasında günlük yaşamda sık karşılaşılanlar olduğu gibi, sık karşılaşılmayanlar hatta mitolojide geçen konularla ilgili olanlar da bulunmaktadır. Bireysel olarak uygulanan BAT'taki resimler tek tek gösterilmekte ve denekten bunların adlarını söylemesi istenmektedir. Nesnenin adını söyleyemediğinde deneğe nesnenin ne yapımda kullanıldığı ve ya neyle ilgili olduğunu belirten anlamsal bir ipucu verilmektedir. Böyle de hatırlayamadığında, deneğe, kelimenin ilk sesini içeren

fonemik ipucu verilmektedir. BAT puanları; ipucu verilmeden kendiliğinden doğru hatırlanan, anlamsal ipucu ile hatırlanan ve fonemik ipucu ile hatırlanan kelimelerin ayrı ayrı hesaplanan toplamlarından oluşmaktadır.

Bu çalışmada 30 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır.

### ***Cevap olarak adlandırma Testi***

Hastanın tarif edilen bir şeyi görmeden sadece bizim tarifimizle adlandırması istenmektedir. Boston adlandırma testinde olduğu gibi hastanın kelime bulma becerisini ölçmektedir. Gülhane Afazi Testi ve Boston Afazi Değerlendirme Testlerinin alt ölçekleri olarak da kullanılmaktadır (303,311). Ülkemizdeki uyarlaması Prof. Dr. Öget Öktem tarafından 30 yılı aşkın bir süredir kendi uygulamaları sırasında kullandığı 10 kelime üzerinden yapılmıştır. Hastanın doğru olarak söylediği her kelimeye bir puan verilmiştir. Hastanın tümüne doğru cevap vermesi beklenmektedir. Maksimum 10 puan alınabilmektedir.

### **3.2.2. Nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesi**

Çalışmaya alınması planlanan hastalar tarama testi olarak MMSE ile değerlendirildi. MMSE skoru 26 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Beck Depresyon Ölçeği uygulandı, 17 ve üzeri skoru olanlar çalışma dışı bırakıldı. Beş kognitif alanın her birinin ikişer testle değerlendirildiği nöropsikolojik testlerden, normatif değerlerin 1.5 standart sapma altında performans gösterilen ya da tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olduğu test başarısız olarak değerlendirildi. En az iki testte başarısız olan hastalar MDS PH-HKB tanı kriterleri doğrultusunda Parkinson hastalığı-HKB grubuna dahil edildi. Tüm testlerde başarılı olan ya da en fazla bir testte başarısız olan hastalar ise Parkinson hastalığı-normal kognisyon grubunu oluşturdu.

### **3.2.3. İşitsel P300 testi**

Nöropsikolojik testlerin yapılmasını takiben olgular nörofizyolojik olarak işitsel P300 kayıtlaması ile değerlendirildi. Test hastaya sessiz ve dikkatinin dağılmayacağı bir odada uygulandı. Kayıtlama Nihon Kohden Neuropack M1 marka cihaz ile yapıldı. Kayıtlama sırasında Ag/AgCl disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrotlar Fz, Cz ve Pz'ye, referans elektrot kulak memesine yerleştirildi. Hastaya kulaklık takıldı.

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

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandđđ durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi” ve ikiden fazla grup için “ANOVA”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadđđ durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için “Mann-Whitney U” ve ikiden fazla grup için “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değışkenler arasındaki ilişki durumu da Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da  $\alpha=0.05$  hata payı) kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış hafif kognitif bozukluğu olan 20 hasta (PH-HKB), kognitif bozukluğu olmayan 21 hasta (PH-Normal) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü (Kontrol) dahil edilmiştir.

PH-HKB grubunda ortalama yaş  $61.3 \pm 7.8$ , PH-Normal grubunda  $60.6 \pm 7.8$ , kontrol grubunda ise  $59.3 \pm 5.7$  idi ( $p=0.686$ ). Eğitim süresi PH-HKB grubunda 6.5 (5-15) yıl, PH-Normal grubunda 11 (5-15) yıl, kontrol grubunda ise 11 (5-15) yıl idi ( $p=0.205$ ). Üç grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından anlamlı fark yoktu. Katılımcıların demografik özellikleri Çizelge 4.1’de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Demografik veriler.

	PH-HKB (n: 20)	PH-Normal (n: 21)	Kontrol (n: 20)	<i>p</i> değeri
Yaş	$61.3 \pm 7.8$	$60.6 \pm 7.8$	$59.3 \pm 5.7$	0,686
Cinsiyet (K/E)	9/11 45/55 (%)	8/13 38,1/61,9 (%)	9/11 45/55 (%)	0,874
Eğitim süresi	6,5 (5-15)	11,0 (5-15)	11,0 (5-15)	0,205

Katılımcılardan PH-HKB grubunda yer alanların hastalık süresi 4 (1-18) yıl iken, PH-Normal grubunda yer alanların hastalık süresi 3.0 (1-10) yıl idi ( $p=0.322$ ). Hoehn-Yahr evresi PH-HKB grubunda 2.0 (1.5-2.5), PH-Normal grubunda 2.0 (1-2.5) idi. PH-HKB grubunda ‘Unified Parkinson’s Disease Rating Scale’ (UPDRS) toplam skoru 26.5 (10-47) iken, PH-Normal grubunda 19.0 (12-41) saptandı ( $p=0.025$ ). UPDRS alt bölümlerinden III. bölüm olan motor muayene skoru PH-HKB grubunda 22.5 (9-35) iken, PH-Normal grubunda 17.0 (10-36) saptandı ( $p=0.040$ ). UPDRS toplam skoru ve motor muayene skoru PH-HKB grubunda PH-Normal grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Parkinson hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.2.** Parkinson hastalarının hastalık ile ilişkili özellikleri.

	<b>PH-HKB (n: 20)</b>	<b>PH-Normal (n: 21)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hastalık süresi</b>	4.0 (1-18)	3.0 (1-10)	0,322
<b>Hoehn-yahr evresi</b>	2.0 (1.5-2.5)	2.0 (1-2.5)	0.131
<b>UPDRS-motor</b>	22.5 (9-35)	17.0 (10-36)	0,040*
<b>UPDRS-total</b>	26.5 (10-47)	19.0 (12-41)	0,025*

PH-HKB ve PH-Normal grupları almakta oldukları tedavi içinde levodopa, dopamin agonisti ve MAO-B inhibitörünün yer alması açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında dopamin agonisti ve MAO-B inhibitörü kullanımı açısından fark gözlenmedi. PH-HKB grubunda hastaların 12'sinin (%60), PH-Normal grubunda ise 6'sının (%28.6) tedavisinde levodopanin yer aldığı görüldü ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.043$ ). Parkinson hastalarının Parkinson hastalığına yönelik almakta oldukları tedavi özellikleri Çizelge 4.3'te yer almaktadır.

**Çizelge 4.3.** Parkinson hastalarının ilaç kullanım özellikleri.

	<b>PH-HKB (n: 20)</b>	<b>PH-Normal (n: 21)</b>	<b>p değeri</b>
<b>L-dopa</b>			
Alan	<b>12</b> (%60)	<b>6</b> (%28,6)	0,043*
Almayan	<b>8</b> (%40)	<b>15</b> (%71,4)	
<b>Dopamin agonisti</b>			
Alan	<b>16</b> (%80)	<b>14</b> (%66,7)	0,335
Almayan	<b>4</b> (%20)	<b>7</b> (%33,3)	
<b>MAO-B inh</b>			
Alan	<b>16</b> (%80)	<b>14</b> (%66,7)	0,335
Almayan	<b>4</b> (%20)	<b>7</b> (%33,3)	

PH-HKB ve PH-Normal gruplarında tedavileri içinde dopamin agonisti bulunan katılımcıların almakta oldukları dopamin agonistleri karşılaştırıldı. PH-HKB grubunda dopamin agonisti almakta olan 16 hastanın 10'u (%62.5) pramipeksol, 6'sı (%37.5) ropinirol kullanmaktaydı. PH-Normal grubunda ise dopamin agonisti almakta olan 14 hastanın 11'i (%78.6) pramipeksol, 3'ü (%21.4) ropinirol kullanmaktaydı. Gruplar arasında kullanılan dopamin agonisti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.440$ ). Parkinson hastalarının dopamin agonisti kullanım özellikleri Çizelge 4.4'te yer almaktadır.

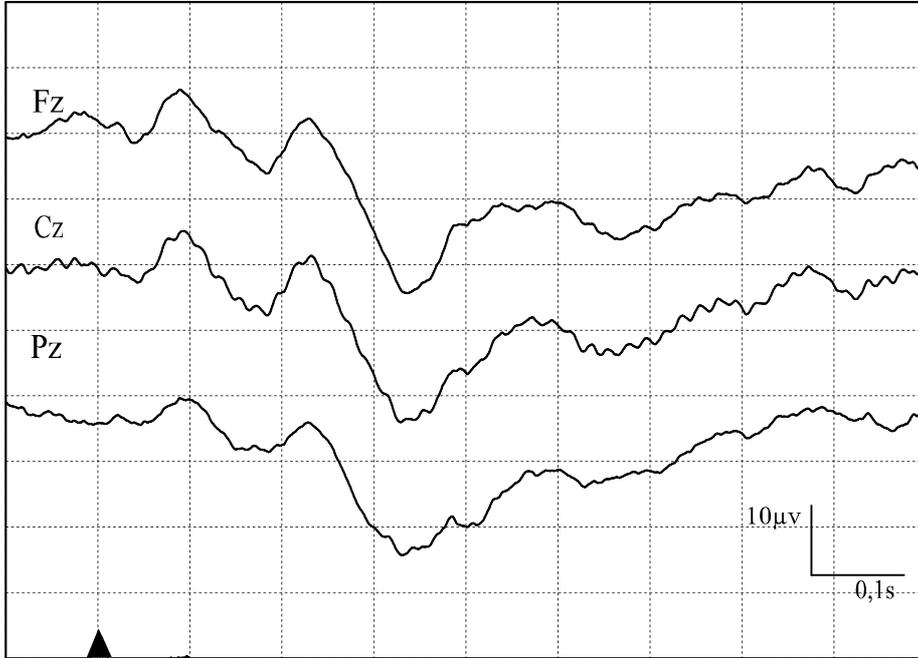
**Çizelge 4.4.** Parkinson hastalarının dopamin agonisti kullanım özellikleri.

	PH-HKB (n: 16)	PH-Normal (n: 14)	<i>p</i> değeri
<b>Pramipexol</b>	<b>10</b> (%62.5)	<b>11</b> (%78.6)	0,440
<b>Ropinirol</b>	<b>6</b> (%37.5)	<b>3</b> (%21.4)	

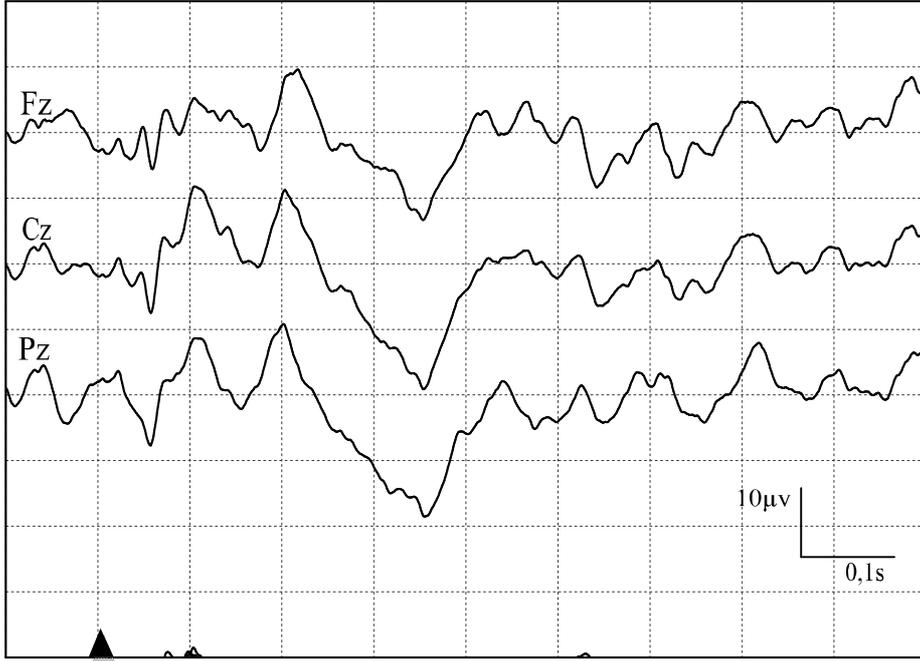
#### 4.2. P300 Sonuçları

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

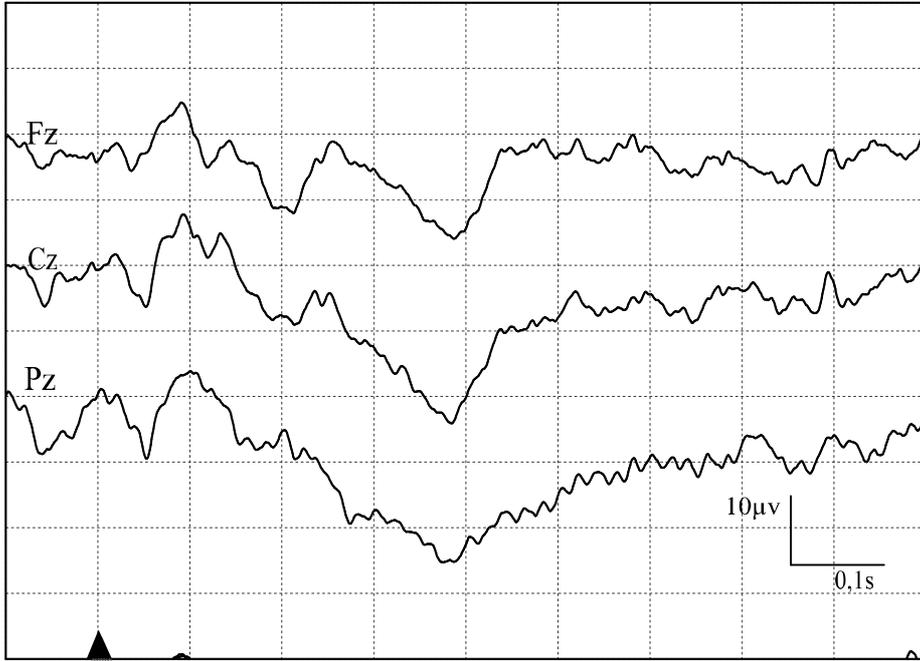
Şekil 4.1’de kontrol grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.2’de PH-Normal grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.3’te PH-HKB grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.4’te ise PH-HKB grubunda olan, P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın P300 trasesi görülmektedir.



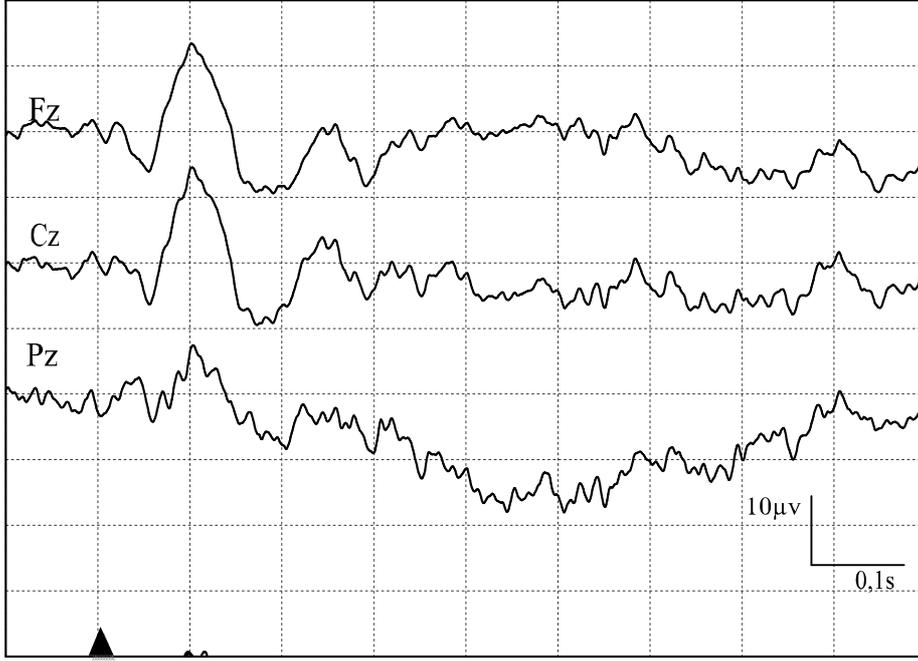
**Şekil 4.1.** Kontrol grubunda olan bir hastanın P300 trasesi.



Şekil 4.2. PH-Normal grubunda olan bir hastanın P300 trasesi.



Şekil 4.3. PH-HKB grubunda olan bir hastanın P300 trasesi.



**Şekil 4.4.** PH-HKB grubunda P300 potansiyeli elde edilemeyen bir hastanın P300 trasesi.

Yapılan kayıtlamalarda Fz elektrotundan P300 potansiyeli PH-HKB grubunda 6 (%30) hastada elde edilemezken, PH-Normal ve kontrol grubunda tüm katılımcılarda elde edildi ( $p=0.007$  [PH-HKB – PH-Normal],  $p= 0.008$  [PH-HKB - Kontrol]).

Cz elektrotundan P300 potansiyeli PH-HKB grubunda 6 (%30) hastada elde edilemezken, PH-Normal ve kontrol grubunda tüm katılımcılarda elde edildi ( $p=0.007$  [PH-HKB - PH-Normal],  $p= 0.008$  [PH-HKB - Kontrol]).

Pz elektrotundan P300 potansiyeli PH-HKB grubunda 7 (%35) hastada elde edilemezken, PH-Normal ve kontrol grubunda tüm katılımcılarda elde edildi ( $p=0.003$  [PH-HKB - PH-Normal],  $p=0.004$  [PH-HKB - Kontrol]).

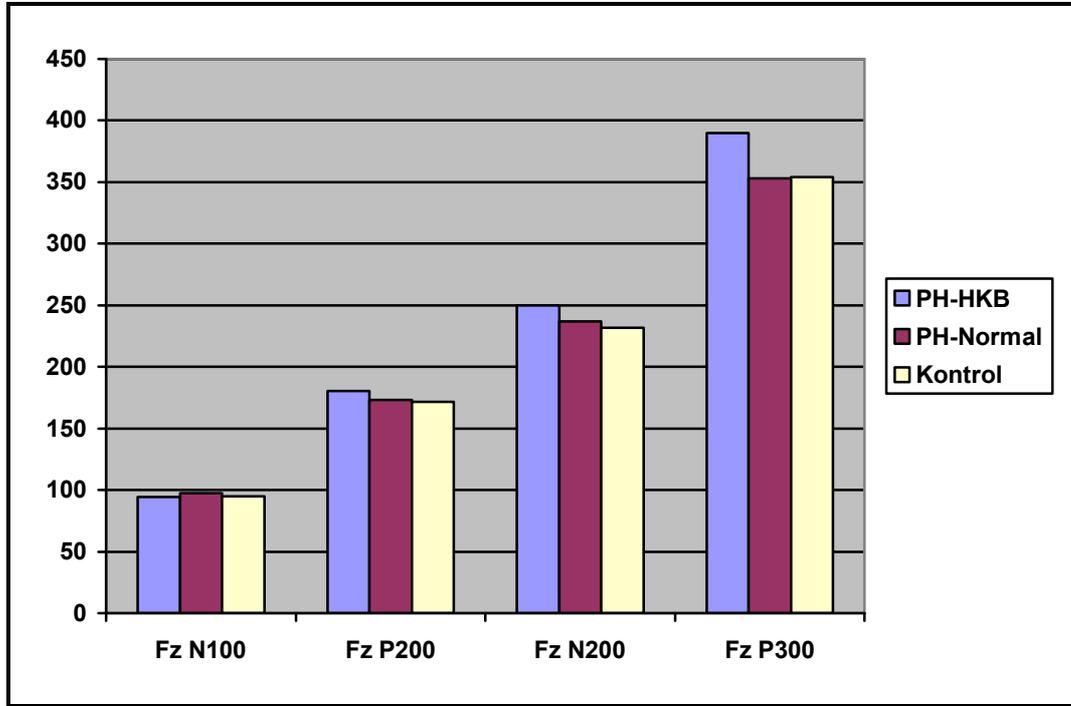
Her üç elektrottan yapılan kayıtlamada, PH-HKB grubunda P300 potansiyelinin elde edilemeyişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Latans ölçümleri incelendiğinde Fz elektrotundan kayıtlanan N200 ve P300 latanslarının (sırasıyla  $p=0.041$  ve  $p<0.001$ ), Cz elektrotundan kayıtlanan P300 latansının ( $p<0.001$ ) ve Pz elektrotundan kayıtlanan P300 latansının ( $p<0.001$ ) PH-HKB grubunda, PH-Normal ve Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olduğu görüldü.

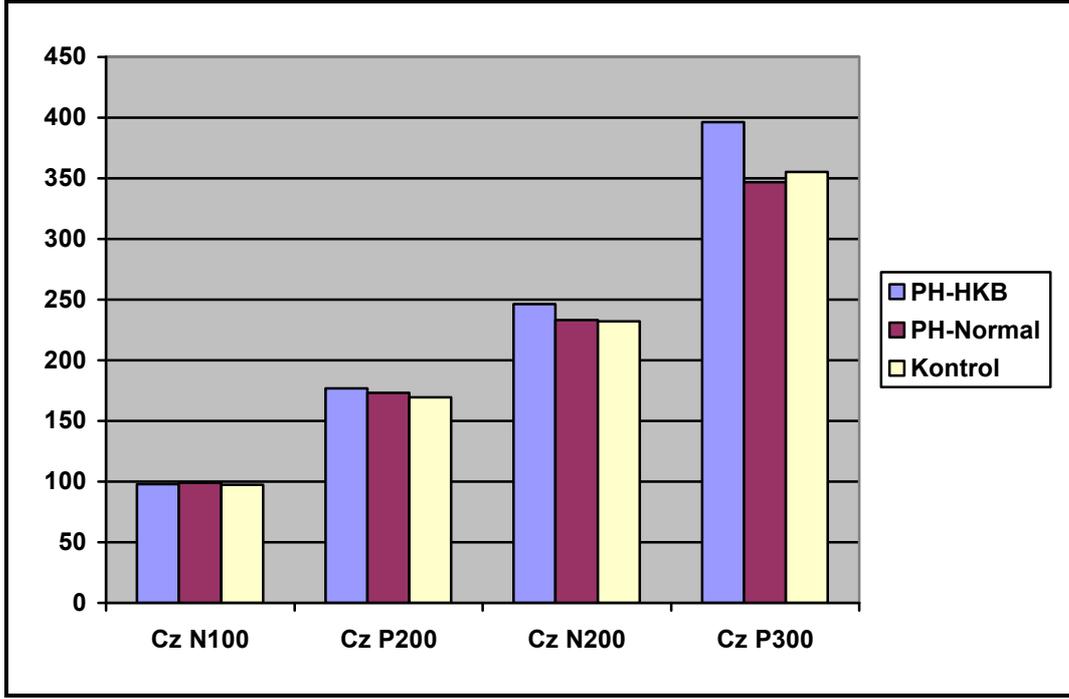
Tüm latans verileri Çizelge 4.5'te yer almaktadır. Şekil 4.5'te Fz elektrotundan, Şekil 4.6'da Cz elektrotundan, Şekil 4.7'de Pz elektrotundan kayıtlanan N100, P200, N200 ve P300 latanslarının karşılaştırılması görülmektedir.

**Çizelge 4.5.** Katılımcıların P300 latans değerleri.

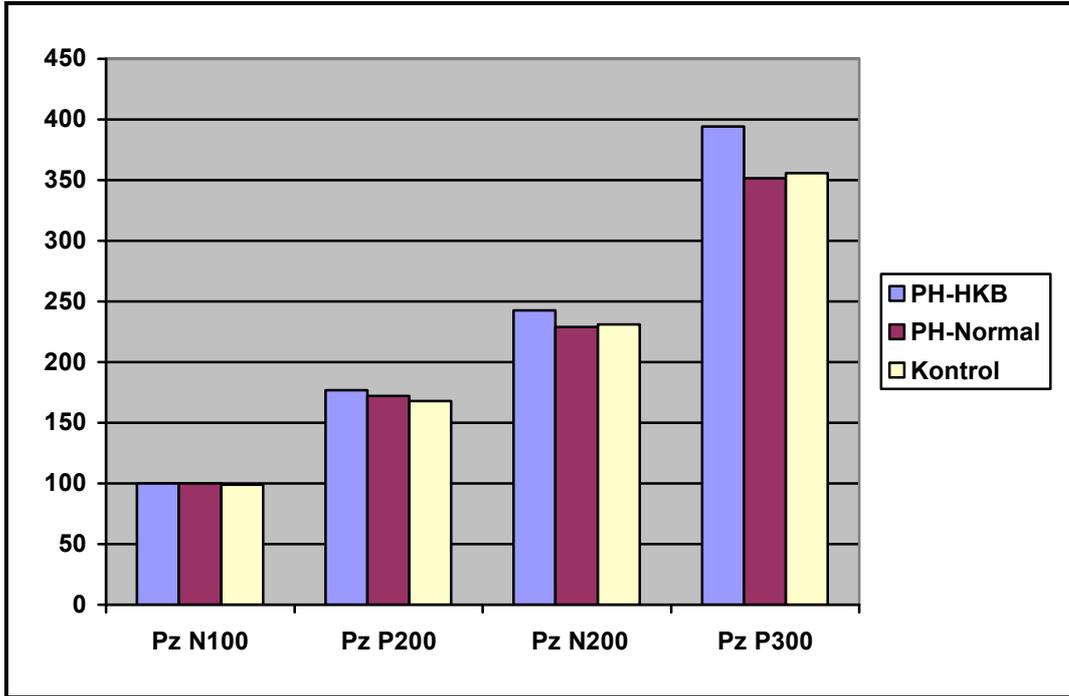
	PH-HKB (n: 20)	PH-Normal (n:21)	Kontrol (n:20)	<i>p</i> değeri
<b>Fz-N100 (ms)</b>	94.5±8.0	97.5±9.4	95.3±9.7	0.536
<b>Fz-P200 (ms)</b>	180.3±21.9	173.4±14.0	171.9±16.0	0.271
<b>Fz-N200 (ms)</b>	249.7±21.6	237.0±25.4	232.0±20.1	0.041*
<b>Fz-P300 (ms)</b>	389.9±29.7	353.0±21.2	353.9±15.6	<0.001*
<b>Cz-N100 (ms)</b>	97.7±12.0	99.0±8.3	97.6±7.8	0.874
<b>Cz-P200 (ms)</b>	176.9± 8.5	173.04±13.5	169.4±14.2	0,320
<b>Cz-N200 (ms)</b>	246.3±21.4	233.1±25.1	232.2±18.4	0.062
<b>Cz-P300 (ms)</b>	396.10±31.6	347.0±25.0	355.1±14.8	<0.001*
<b>Pz-N100 (ms)</b>	99.9±12.1	99.8±9.0	98.9±9.3	0.946
<b>Pz-P200 (ms)</b>	177.0±20.7	172.1±16.1	167.7±11.8	0.195
<b>Pz-N200 (ms)</b>	242.9±24.9	228.8±26.5	231.3±17.3	0.141
<b>Pz-P300 (ms)</b>	394.4±32.5	351.7±30.1	355.8±14.5	<0.001*



**Şekil 4.5.** Fz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması.



Şekil 4.6. Cz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması.



Şekil 4.7. Pz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması.

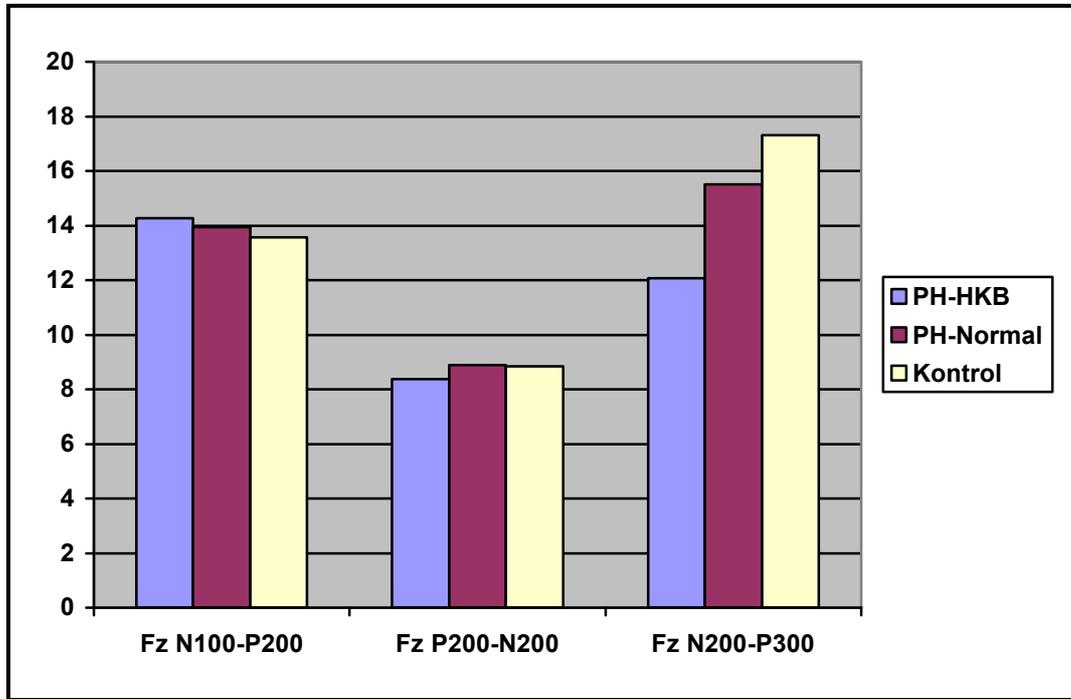
Fz, Cz ve Pz elektrotlarından elde edilen traselerden ölçülen pikten pike N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 amplitüdüleri değerlendirildi. Tüm amplitüd verileri Çizelge 4.6'da yer almaktadır.

Amplitüd ölçümleri incelendiğinde ise Fz elektrotunda ölçülen N200-P300 amlitüdü değerleri kontrol grubunda, PH-HKB grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.038$ ).

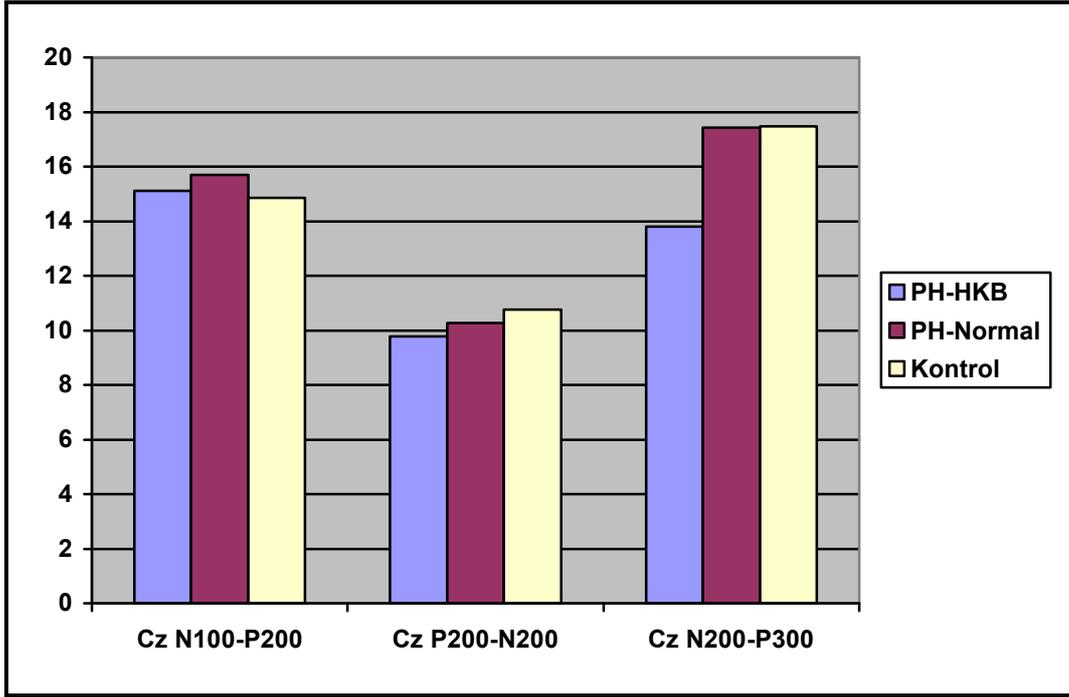
Şekil 4.8'de Fz elektrotundan, Şekil 4.9'da Cz elektrotundan, Şekil 4.10'da Pz elektrotundan elde edilen traselerden ölçülen N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 karşılaştırılması görülmektedir.

**Çizelge 4.6.** Katılımcıların P300 amplitüd değerleri.

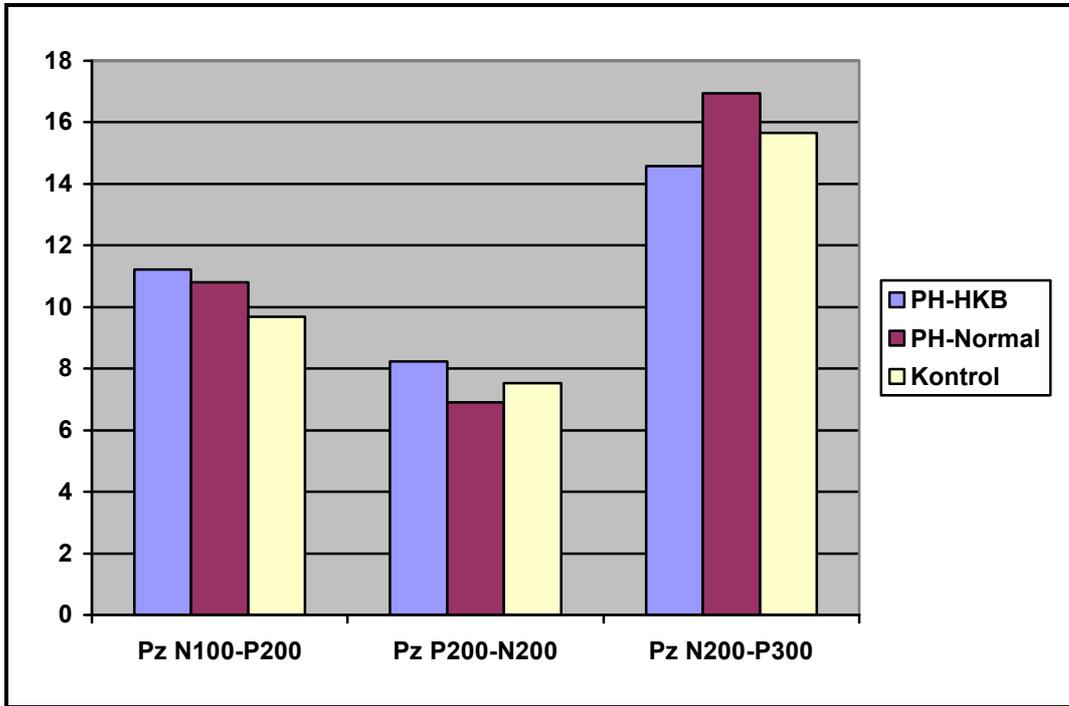
	PH-HKB (n: 20)	PH-Normal (n:21)	Kontrol (n:20)	<i>p</i> değeri
<b>Fz-N100-P200</b>	14.3±4.4	13.9±4.9	13.6±3.9	0,877
<b>Fz-P200-N200</b>	8.4±3.2	9.0±5.1	8.8±3.1	0,913
<b>Fz-N200-P300</b>	12.1±5.4	15.5±5.5	17.3±6.2	0.038*
<b>Cz-N100-P200</b>	15.1±4.6	15.7±4.3	14.9±4.0	0,822
<b>Cz-P200-N200</b>	9.8±4.5	10.3±4.4	10,8±3.3	0,674
<b>Cz-N200-P300</b>	13.8±5.8	17,4±6.9	17.5±5.3	0.179
<b>Pz-N100-P200</b>	11.2±4.5	10.8±4.4	9.7±3.9	0.509
<b>Pz-P200-N200</b>	8.2±4.2	6.9±3.1	7.5±3.0	0.482
<b>Pz-N200-P300</b>	14.6±5.0	16.9±6.1	15.7±4.8	0.473



**Şekil 4.8.** Fz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması.



Şekil 4.9. Cz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması.



Şekil 4.10. Pz elektrotundan ölçülen amplitüdlerin karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığında kognitif bozukluklara oldukça sık rastlanmaktadır. Normal yaşlanma sürecindeki kognitif bozulma ve demans arasındaki geçişi tanımlamak amacıyla kullanılan hafif kognitif bozukluk kavramı, hem genel popülasyonda hem de Parkinson hastalarında demans gelişimini ön görmek açısından oldukça önemlidir. Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler (5,8). Ancak klinik pratikte PH-HKB tanısını koymak güçlük yaratabilmektedir. Bu nedenle geliştirilen ve 2012 yılında MDS tarafından yayınlanan PH-HKB tanı kriterleri klinik değerlendirmeye, anamnez ve nöropsikolojik testlere dayanmaktadır. Biz bu kriterlere destekleyici kriter olarak eklenebilecek laboratuvar destekli bir testin hem objektif sonuçlar vereceğini, hem de takipte kullanılabilceği düşündük. Çalışmamızda PH-HKB tanısında kognitif fonksiyonlar için bir belirteç olarak kullanılan olaya ilişkin endojen potansiyellerden işitsel P300 testinin klinik tanıya katkısını araştırmayı hedefledik.

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur (278). Literatürü gözden geçirdiğimizde Parkinson hastalığında demansı olan ve olmayan hastalarda, hastalığın erken ve ileri evrelerinde, hastaların “on” ve “off” dönemlerinde, dopaminerjik tedavi öncesinde ve sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla işitsel P300 testinin yapıldığı farklı çalışmaların olduğunu ve bu çalışmalarda Parkinson hastalığında kognitif durum ile P300 değişiklikleri arasındaki ilişkinin ortaya konduğunu gördük (13-28). Ancak MDS tarafından PH-HKB tanı kriterlerinin yayınlanması sonrasında bu kriterler doğrultusunda değerlendirilmiş hastalarda işitsel P300 testinin kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda MDS PH-HKB tanı kriterlerine göre HKB tanısı konan Parkinson hastaları (PH-HKB), kognitif bozukluğu saptanmayan Parkinson hastaları (PH-Normal) ve sağlıklı gönüllüleri (Kontrol) işitsel P300 testi ile değerlendirdik. Yapılan analizler sonucunda PH-HKB olgularının, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında P300 latanslarının uzamış olduğunu gördük. Ayrıca P300 potansiyelinin elde edilemeyişinin de PH-HKB hastaları için anlamlı bir bulgu olduğunu saptadık.

MDS'nin 2011 yılında yayınladığı, Parkinson hastalığında HKB konusunda literatürün gözden geçirildiği yayında HKB'nin hastalığın süresi, hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda üç grubunun katılımcıları yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilerek çalışmaya dahil edildi. Dolayısıyla PH-HKB grubu hastaları ile PH-Normal grubu hastaları arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından fark yoktu. İlişkili faktörlerden bir diğeri olan hastalık süresi iki hasta grubunda benzerdi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerinden biri, katılımcıların hastalığın şiddetinin bir göstergesi olan Hoehn-Yahr evresinin 1-3 olması olarak belirlenmişti, bu nedenle Hoehn-Yahr evresi açısından iki grup arasında fark izlenmedi. Hastalığın şiddetinin diğeri bir göstergesi olan UPDRS toplam skoru ve UPDRS alt bölümlerinden olan motor muayene skoru ise beklenildiği gibi PH-HKB grubunda, PH-Normal grubuna göre daha yüksek bulundu. Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde gruplar arasında dopamin agonisti ve MAO-B inhibitörü kullanımı açısından fark gözlenmezken levodopa kullanım oranı PH-HKB grubu hastalarında PH-Normal grubu hastalarına göre daha yüksek bulundu ve bu sonucun da PH-HKB grubunda hastalık şiddetinin daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda esas hedefimiz hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastaları ile kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları arasında işitsel P300 testi değişikliği olup olmadığını saptamaktı. Yapılan analizler sonucunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan ve uyarı ile ilişkili verilen görev sırasındaki kognitif süreçten köken alan geç endojen komponent olan P300 latanslarının PH-HKB grubunda diğeri iki gruba göre uzamış olduğunu saptadık. Diğeri bir geç endojen komponent olan N200 latansları da PH-HKB grubunda diğeri gruplara göre uzamıştı ancak bu fark sadece Fz elektrotundan yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlıydı. P300 amplitüdüleri ise PH-HKB grubunda diğeri iki gruptan daha ufak bulundu, bu fark da sadece Fz elektrotundan yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlıydı. Ağırlıklı olarak uyarının fiziksel özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan erken eksojen komponentler N100 ile P200 latans ve amplitüdülerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gördük.

Literatürde çalışmamıza benzer şekilde tasarlanmış Parkinson hastalığında hafif kognitif bozuklukta işitsel P300 değişikliklerinin incelendiği başka çalışmaya rastlanmasa da daha önce yapılmış çalışmalarda Parkinson hastalığında P300 değişiklikleri gösterilmiştir. Parkinson hastalığında olaya ilişkin potansiyeller konusunda

yapılmış çalışmaların sonuçlarının bir arada değerlendirildiği bir derlemede, Parkinson hastalığında N200 ve P300 bileşenleri ile yansıtılan bilişsel işlemede yavaşlamanın demansı olan Parkinson hastalarında demansı olmayanlara göre daha belirgin olduğu, N100 bileşeninin subkortikal kökenli olduğu düşünülen diğer demanslar gibi Parkinson demansında da geciktiği, PH'de gözlenen çeşitli nöropsikolojik bozuklukların serebral kortikal-subkortikal mekanizmaları gösteren OİEP latans gecikmeleri ile korelasyon gösterdiği, dopaminerjik tedavi ile ortaya çıkan OİEP değişikliklerindeki farklılıkların levodopa tedavisinin kognisyon üzerindeki tartışmalı etkisi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu derlemede incelenen çalışmaların neredeyse tümünde P300 latans uzaması en önemli bulgu olarak saptanmış, bu uzamanın demansı ya da kognitif bozukluğu olan olgularda daha belirgin olduğu, demansı olmayan Parkinson hastaları ile normal kontroller arasında ise P300 latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (312). Bizim çalışmamızda da en çarpıcı sonuç hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda saptanan P300 latansındaki uzama oldu. Detaylı nöropsikolojik testlerle değerlendirme sonucunda kognitif bozukluk saptanmayan hastalarla sağlıklı gönüllüler arasında ise P300 sonuçları açısından fark izlenmedi.

Kognitif bozukluğu olmayan 40 Parkinson hastasının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda P300 latansının uzamış, P300 amplitüdünün ufalmış olduğu görülmüştür (14). Demansı olmayan 45 Parkinson hastasının normal kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da Parkinson hastalarında P300 latansının benzer şekilde uzamış olduğu bulunmuştur (15). Bu iki çalışmada hafif kognitif bozukluk kavramına yer verilmese de P300'ün sublinik kognitif bozukluğu saptamada faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Demansı olmayan Parkinson hastalarının yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise sıklıkla elde edilen sonuçlardan farklı olarak, P200 ve N200 latanslarının hasta grubunda uzamış olduğu ancak P300 latansları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar bu sonuca göre P200 ve N200 latanslarındaki uzamanın L-DOPA tedavisi ile düzelmezken, P300 latansındaki olası uzamanın L-DOPA tedavisi ile düzelmiş bir parametre olabileceği varsayımında bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda ise Parkinson hastaları MDS PH-HKB tanı kriterlerine göre değerlendirildi ve böylece hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastaları ile kognitif bozukluğu olmayan Parkinson

hastaları arasındaki P300 farklılıklarını ilk kez ortaya koymuş olduk. Bununla birlikte kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasında P300 değişikliği olmadığını göstermiş olduk.

Parkinson hastalığı olan 30 hastanın, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrolle P300 testi yapılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların %16.6'sında P300 potansiyelinin elde edilemediği görülmüştür (25). Bizim çalışmamızda ise P300 potansiyelinin kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı gönüllülerin tümünde elde edilirken hafif kognitif bozukluğu olan hastaların %35'inde elde edilemediği gördük. Böylece bu potansiyelin elde edilemeyişinin de tek başına kognitif bozukluğun bir göstergesi olabileceğini düşündük.

P300 testinin Parkinson hastalarında kognitif değişiklikleri saptamada duyarlı bir gösterge olduğunu gösteren bir başka bulgu da bu testin hastalığın “on” ve “off” dönemlerinde farklılık göstermesidir. 1989 yılında ciddi motor fluktuasyonları olan bir grup Parkinson hastası “on” ve “off” dönemlerinde P300 testi, reaksiyon zamanı ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiştir. Hastaların “on” döneminde P300 latanslarında “off” dönemine göre anlamlı bir kısalma görülürken, reaksiyon zamanı ve nöropsikolojik test performanslarında değişiklik olmadığı görülmüştür (27). Bu çalışmada nöropsikolojik testlerde görülmeyen iyileşme P300 latans uzaması şeklinde gösterilebilmiştir. Bizim çalışmamızda katılımcıların erken evre Parkinson hastaları olmaları ve motor fluktuasyonları olmamaları nedeniyle bu açıdan bir değerlendirilme yapılmamıştır.

Parkinson hastalığında dopaminerjik tedavinin kognisyon üzerine etkisi tartışmalıdır. P300 testinin kognisyonun bir göstergesi olması nedeniyle dopaminerjik tedavinin kognisyon üzerine olası olumlu ya da olumsuz etkisinin P300 değişiklikleri ile gösterilebileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılmış bir çalışmada yeni tanı konulmuş demansı olmayan Parkinson hastaları L-Dopa tedavisi öncesinde, L-Dopa tedavisinin 15. günü, 3. ayı ve 6. ayında P300 ile değerlendirilmişlerdir. Tedavi öncesi erken evre Parkinson hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P300 latansında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Dopaminerjik tedavi sonrasında ise 15. günde P300 latansı kısalırken, 3. ay ve 6. ay ölçümlerinde P300 latansının uzadığı saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların almakta oldukları dopaminerjik tedaviler

karşılaştırıldığında hafif kognitif bozukluğu olan grupta daha fazla hastanın L-dopa tedavisi almakta olduğu görülmüştür. Ancak katılımcılar tedavi değişikliği yapılmadan ve bir kez P300 testi ile değerlendirildikleri için dopaminerjik tedavinin P300 üzerindeki etkileri açısından bir yorum yapılamamıştır.

Kognitif değerlendirme için yapılan nöropsikolojik testler genellikle uzun süre ve bazen de Parkinson hastalığında bozulmuş olan motor fonksiyonların kullanımını gerektirmektedir. İşitsel P300 testinde ise motor fonksiyon kullanımına gerek duyulmamaktadır. Ayrıca P300 testi uygun laboratuvar ortamında hekim ya da eğitimli bir teknisyen tarafından hazırlık, montaj ve kayıtlama işlemi de dahil toplam 30 dakika gibi kısa bir sürede yapılabilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür bilgileri bir arada değerlendirildiğinde P300 testinin Parkinson hastalığında kognitif durum ile ilgili objektif bir değerlendirme imkanı sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada P300 latansının uzamasının ya da P300 potansiyelinin elde edilemeyişinin hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarını kognitif bozukluğu olmayanlardan ayırd etmekte duyarlı bir parametre olduğunu saptadık.

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

Sonuç olarak bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması ile Parkinson hastalığında oldukça sık görülen hafif kognitif bozukluğun saptanmasında P300 değişikliklerinin PH-HKB tanı kriterleri arasına destekleyici kriter olarak yer alabileceği kanısındayız.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda MDS 2012 PH-HKB tanı kriterleri doğrultusunda hafif kognitif bozukluk tanısı konulan ve kognitif bozukluğu saptanmayan Parkinson hastaları ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller işitsel P300 testi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan P300 latanslarının hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollere göre uzamış olduğu, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ise farklılık göstermediği saptanmıştır. N200 latanslarının da hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastaları grubunda diğer gruplara göre uzadığı ancak bu farkın sadece Fz elektrotundan yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. P300 amplitüdü ise hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastaları grubunda diğer gruplardan daha ufak bulunmuş, bu fark da sadece Fz elektrotundan yapılan kayıtlamada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. N100 ile P200 latans ve amplitüdlerinin ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Bunların yanı sıra P300 potansiyelinin kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrollerin tümünde elde edilirken, hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarının %35'inde elde edilemediği görülmüştür. Bu bulgular sonucunda özellikle P300 latansındaki uzamanın Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluğu saptamada duyarlı bir parametre olabileceği, bu potansiyelin elde edilemeyişinin de hafif kognitif bozukluğun bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Parkinson hastalarında demans gelişimini ön görmek açısından oldukça önemli olan hafif kognitif bozukluk tanısı MDS 2012 tanı kriterlerine göre klinik değerlendirmeye, anamnez ve nöropsikolojik testlere dayanmaktadır. Bu kriterlere destekleyici kriter olarak eklenebilecek laboratuvar destekli bir testin hem objektif sonuçlar vereceği, hem takipte kullanılabilmesi düşünülmüştür. Çalışmamız sonucunda P300 testinin Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk tanısına yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda Parkinson hastalarında yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre normatif değerlerinin tanımlanması ile P300 testi yapılarak demansı olmayan Parkinson hastalarının kognitif durumu açısından bilgi sahibi olunabileceği, periyodik aralıklarla yapılacak kontrol P300 testleri ile hastaların kognitif

fonksiyonlarındaki olası kötüleşmenin, hastalara verilen parkinson ilaçlarının ya da kognitif bozukluklara yönelik başlanan ilaçların olumlu ve ya olumsuz etkisinin takip edilebileceği çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar arasındadır.

Sonuç olarak bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması ile Parkinson hastalığında oldukça sık görülen hafif kognitif bozukluğun saptanmasında P300 değişikliklerinin PH-HKB tanı kriterleri arasına destekleyici kriter olarak yer alabileceği kanısındayız.

## 7. ÖZET

### **Parkinson Hastalığında Hafif Kognitif Bozukluk Tanısında İşitsel P300 Testinin Klinik Tanıya Katkısı**

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

Olaya ilişkin potansiyeller kognitif fonksiyonları değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda Parkinson hastalığı demansında P300 değişiklikleri net olarak gösterilmişken, demansı olmayan Parkinson olgularında P300 değişikliklerinin incelendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Literatürde MDS tanı kriterleri doğrultusunda tanı konmuş PH-HKB olgularında P300 değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada PH'nda hafif kognitif bozukluk klinik tanısına yardımcı olabilecek ek elektrofizyolojik testlerin olup olmadığını araştırmak, PH'nda demansı olmayan olgularda P300 değişikliklerini incelemek ve hastaların kognitif özellikleri ile P300 değişikliklerinin korelasyonunu değerlendirmek hedeflenmiştir.

2012 MDS 2. aşama tanı kriterleri doğrultusunda hafif kognitif bozukluk tanısı konmuş 20 Parkinson hastası (PH-HKB), kognitif bozukluğu saptanmayan 21 Parkinson hastası (PH-Normal) ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 20 sağlıklı gönüllü (Kontrol) çalışmaya dahil edildi ve tüm katılımcılar standart işitsel 'odd ball paradigm' yöntemi doğrultusunda P300 testi ile değerlendirildi. Elde edilen traselerde N100, P200, N200, P300 latansları ile pikten pike N100-P200, P200-N200, N200-P300 amplitüdüleri ölçüldü ve analiz edildi.

PH-HKB grubunda Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan P300 latansları ile Fz elektrotundan kayıtlanan N200 latansı PH-Normal ve Kontrol grubuna göre uzamış saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.041$ ). Fz elektrotundan kayıtlanan P300 amplitüdünün PH-HKB grubunda diğer iki gruba göre ufalmış olduğu saptandı ( $p = 0.038$ ). PH-Normal ve Kontrol grubundaki tüm katılımcılarda P300 potansiyeli elde edilirken, PH-HKB grubundaki hastaların %35'inde P300 potansiyelinin elde edilemediği görüldü.

Bu sonuçlar bize P300 testinin Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluğun saptanmasında faydalı bir tanı aracı olabileceğini göstermiştir. Bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması ile P300 latansında uzama ve P300 potansiyelinin elde edilemeyişinin PH-HKB tanı kriterleri arasına destekleyici kriter olarak yer alabileceği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Hafif kognitif bozukluk, Parkinson hastalığı, P300.

## 8. ABSTRACT

### **Contribution of Auditory P300 Test in the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease**

In Parkinson's disease (PD) there is a spectrum of cognitive dysfunction, ranging from mild cognitive impairment (MCI) to PD dementia (PDD). Movement Disorder Society (MDS) proposed diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's Disease (PD-MCI) in 2012.

Event-related potentials provide measuring cognitive functions. Abnormalities in P300 event-related potentials have been observed in PDD patients. However, in non demented ones, the P300 showed controversial results. There has not been any study about P300 changes in PD-MCI patients diagnosed according to MDS PD-MCI criteria.

We aimed to investigate whether additional electrophysiological tests to help clinical diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease and we evaluated P300 changes in patients with non demented Parkinson's disease and analyze correlation between cognitive features and P300 changes.

20 patients with Parkinson's disease who are diagnosed mild cognitive impairment (PD-MCI group) according to MDS 2012 PD-MCI level II criteria, 21 patients with Parkinson's disease without cognitive impairment (PD-Normal group) and 20 neurologically normal age, sex and education matched controls (Control group) were examined by standard auditory odd ball paradigm. N100, P200, N200, P300 latencies and peak-to-peak N100-P200, P200-N200, N200-P300 amplitudes were measured and analyzed.

P300 latencies recorded from Fz, Cz and Pz and N200 latency recorded from Fz were significantly longer in PD-MCI group than in PD-Normal and Control group (respectively,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.041$ ). P300 amplitude recorded from Fz was significantly lower in PD-MCI group than the other groups ( $p = 0.038$ ). While P300 was obtained all patients in PD-Normal and control group, it was loss 35% of PD-MCI patients.

The results show that P300 provide us a diagnostic tool for detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. We suggest that P300 prolongation and loss of P300 latency could be included PD - MCI diagnostic criteria as a supportive criteria.

**Key words:** Mild cognitive impairment, Parkinson's disease, P300

## 9. KAYNAKLAR

1. Oller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42(Suppl): 6-16.
2. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Exp Rev Neurother* 2006; 6: 1811-22.
3. Emre M, Aarsland D, Brown R. Clinical diagnostic criteria for Dementia associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
4. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
5. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical Review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011; 26(10): 1814-24.
6. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44.
7. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-92.
8. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3): 349-56.
9. Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(14): 1972-9.
10. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38(1): 3-19.
11. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 63: 138-44.
12. Ball SS, Marsh J, Schubart G, Brown WS, Standburg R. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol Med Sci* 1989; 44: 195-200.
13. Prabhakar S, Syal P, Srivastava T. P300 in newly diagnosed non-dementing Parkinson's disease: effect of dopaminergic drugs. *Neurol India* 2000; 48(3): 239-42.
14. Koberskaia NN, Zenkov LR, Iakhno NN. Cognitive potential p300 in Parkinson disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2003; 103(8): 42-9.
15. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Kimiskidis V, Rossopoulos E, Kazis A. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Perceptual and Motor Skills* 2004; 98: 1441-8.

16. Uytendhoef P, Depauw Y, Cambier J, Blum S, Jacqy J. Cognitive evoked potentials in the diagnosis of senile dementia and dementia of Parkinson's disease: significance of multivariate analysis. *Neurophysiol Clin* 1991; 21(5-6): 439-47.
17. Toda K, Tachibana H, Sugita M, Konishi K. P300 and reaction time in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6(3): 131-6.
18. Hayashi R, Hanyu N, Shindo M, Tamaru F, Yanagisawa N. Event-related potentials, reaction time, and cognitive state in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 429-33.
19. Aotsuka A, Weate SJ, Drake ME Jr, Paulson GW. Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36(4): 215-20.
20. Hayashi R, Hanyu N, Kurashima T, Tokutake T, Yanagisawa N. Relationship between cognitive impairments, event-related potentials, and motor disability scores in patients with Parkinson's disease: 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 1996; 141(1-2): 45-8.
21. Raudino F, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; 37(7): 409-13.
22. Bodis-Wollner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS, Raskin S, Mylin L, Sliwinski M, Falk A, Yahr MD. Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995; 9(2-3): 197-209.
23. Fattapposta F, Cordischi MV, D'Alessio C, Foti A, Amabile G. Parkinson disease and cognitive evoked potentials. *Riv Neurol* 1990; 60(6): 240-2.
24. Gil R, Neau JP, Toullat G, Rivasseau-Jonveaux T, Lefèvre JP. Parkinson disease and cognitive evoked potentials. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145(3): 201-7.
25. Sartucci F, Guerrini V, Tognoni G, Massetani R, Murri L, Muratorio A. P300 and Parkinson disease. The role of cognitive changes. *Riv Neurol* 1990; 60(6): 229-33.
26. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RHB, Crawford JR, Stewart L, Calder SA, et al. Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biological Psychology* 1992; 33(1): 73-89.
27. Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 338-40.
28. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson Disease: An Event-Related Potential Perspective. *Ann Neurol* 1982; 11: 599-607.
29. Parkinson J. *An Essay on Shaking Palsy*. Sherwood, Neely and Jones London 1817.
30. Moris AD. Book review-James Parkinson: his life and times. *Journal of Neurology* June 1991; 238: 129-30.

31. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998; 339(15): 1044-53.
32. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 679-93.
33. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1356.
34. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525.
35. Scherzer CR, Eklund AC, Morse LJ. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 995.
36. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995; 2(1): 44-5.
37. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 1–58.
38. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patient with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11(3): 236-46.
39. Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland LP, eds *Merritt's Textbook of Neurology*. 9<sup>th</sup> ed., Md. Lippincott Williams Wilkins. Baltimore 1995; 713-30.
40. *Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders*. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
41. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol* 1987; 45: 277-83.
42. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord* 1998; 13(1): 35-8.
43. Koller WC. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40(8): 1218.
44. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Mov Disord* 1989; 4: 20-36.
45. Stern M, Dulaney E, Gruber S. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990; 28: 294-5.
46. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-80.
47. Michele GD, Filla A, Volpe G. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996; 11(1): 17-23.
48. Cordato DJ, Chan DKY. Genetics and Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 2004; 11(2): 119-23.
49. Burn DJ, Mark MH, Playford ED. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42: 1894-900.
50. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140–8.

51. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurology* 2008; 70: 583-90.
52. Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. *Neuron* 2010; 68: 201-6.
53. Lubbe S, Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *J Neurol* 2013. doi 10.1007/s00415 013-7003-2
54. Carvey PM. *Drug Action in the Central Nervous System*. New York, Oxford University Press 1998; 224-42.
55. Thompson FR. *The Brain Introduction to Neuroscience*. New York, WH Freeman and Company 1985; 117-27, 235-7.
56. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988; 75: 345-53.
57. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18:149-54.
58. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): 1-9.
59. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the, Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
60. Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2: Neurology*. London, Butterworths 1987; 124-65.
61. Zileli T, Baysal AI. *Noroanatomi-Norofizyoloji esasları*. Hacettepe Unv Yayınları B32 Ankara 1989; 10-5.
62. Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorder in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 129-35.
63. Taner D. *Fonksiyonel nöroanatomi ODTU Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim AŞ, METU Press, Ankara 1998; 170-9.*
64. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-76.
65. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59: 591.
66. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33.
67. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181.
68. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245.

69. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the practicing Physician. Totowa, NJ: Human a Press 2000; 71-84.
70. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, eds. Handbook of tremor Disorders, Marcel Dekker Inc, New York 1995; 275-91.
71. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003; 15-7.
72. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 646.
73. Louis ED, Levy G, Cote LJ. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. Arch Neurol 2001; 58: 1630.
74. Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D. Head tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21: 1245-8.
75. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13(Suppl 3): 111-8.
76. Hirai T, Miyazaki M, Nakajima H, Shibasaki T, Ohye C. The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. Brain 1983; 106: 1001-18.
77. Rivlin-Etzion M, Marmor O, Saban G, Rosin B, Haber SN, Vaadia E, et al. Low-pass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of Parkinsonism. J Neurosci 2008; 28: 633-49.
78. Ross GW, Petrovitch H, Abbott, RD. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. Ann Neurol 2004; 56: 532-9.
79. Buhusi CV, Meck WH. What makes up tick? Functional and neural mechanism of interval timing. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 755-65.
80. Meck WH. Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems. Brain Res 2006; 1109: 93-107.
81. Jahanshahi M, Jones CR, Dirnberger G, Frith CD. The substantia nigra pars compacta and temporal processing. J Neurosci 2006; 26: 12266-73.
82. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17: 427.
83. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. Neurology 1973; 23: 783.
84. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. Neurology 1997; 48: 376.

85. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology* 1970; 20: 710.
86. Broussolle E, Krack P, Thobois S. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007; 22: 909–14.
87. Andrews CJ, Burke D, Lance JW. The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity. *Brain* 1972; 95: 795-812.
88. Rothwell JC, Obeso JA, Traub MM, Marsden CD. The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 35-44.
89. Lefaucheur JP: Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 244-53.
90. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Pathophysiology of Parkinson's disease rigidity. Role of corticospinal motor projections. *Adv Neurol* 1996; 69: 129-33.
91. Rodriguez-Oroz M, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-39.
92. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of parkinsonian Symptoms and Signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3<sup>rd</sup> edition, Marcel Dekker Inc, New York 2003; 71-107.
93. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 98.
94. Politis M, Wu K, Molloy S. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010; 25: 1646.
95. Gjerstad MD, Wentzel-Larzen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 476.
96. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 775.
97. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 512.
98. Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 549.
99. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behaviour disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011; 77: 1048.
100. Emre M. Parkinson Hastalığı, Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul 2009; Bölüm 13.
101. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51-526.

102. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 387.
103. Boeve BF, Silber M, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(11): 2770-88.
104. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montblaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 424-32.
105. Menza MA, Rosen. Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 1995; 36: 262-6.
106. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 668.
107. Hogl B, Sepi K, Brabauer E. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003; 18: 319.
108. Henderson JM, Lu Y, Wang S. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7): 956.
109. Verbaan D, Marinus J, Visser M. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 333.
110. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(6): 674-80. Epub 2012 Oct 15.
111. Senard JM, RaïS, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5): 584.
112. Goetz CG, Tanner CM, Levy M. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1(1): 45.
113. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45.
114. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63-72.
115. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123 (Pt 4): 733.
116. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53(12): 1265.
117. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012; 27(7): 858.
118. Marsh L, Williams JR, Rocco M. Psychiatric comorbidities associated with psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63(2): 293-300.
119. Fenelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2002; 249(12): 1699-703.

120. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005; 64(1): 81.
121. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139(4): 494.
122. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(7): 708.
123. Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment in Parkinson's disease. In: Huber SJ, Cummings JL, eds. *Parkinson's Disease: Neurobehavioral Aspects*. New York: Oxford University Press 1992; 314-27.
124. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson's disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 215-9.
125. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson Disease. A community based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595-601.
126. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4): 492.
127. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(5): 784.
128. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3): 308.
129. Ravina B, Camicioli R, Como PG. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 342.
130. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53(2): 175.
131. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17(1): 60.
132. Jankovic J, Tolosa E. Editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Chap: 6. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. 5<sup>th</sup> ed 2007; 67-76.
133. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Morbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(3): 507.
134. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147(2): 217.
135. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34(7): 465.
136. Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord* 1995; 10(3): 329.

137. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45(9): 1757.
138. Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5(2): 148.
139. Henninger GR, Charney DS. Monoamine receptor systems and anxiety disorders. *Psychiatry Clin North Am* 1988; 11: 309-26.
140. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: why we should care. *Neurology* 2006; 67(1): 10.
141. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(4): 295.
142. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 866-74.
143. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636-42.
144. Emre M. What Causes Mental Dysfunction in Parkinson's Disease?. *Movement Disorders* 2003; 18(6): 63-71.
145. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America* 1999; 83(2): 469-80.
146. Levin BE, Liabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 557-61.
147. Loranger AW, Goodell H, Mc Dowel FH. Intellectual impairment in Parkinson's Syndrome. *Brain* 1972; 95: 405-12.
148. Mayeux R, Chen J, Mirabello E. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1513-7.
149. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2: 1262-5.
150. Cummings JL. Intellectual impairment Parkinson's disease: clinical pathologic and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36.
151. Reid WG, Hey MA, Morris JG. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 327-33.
152. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75: 1062-9.
153. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56: 730-6.

154. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 938-42.
155. Hughes TA, Ross HF, Musa S. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-602.
156. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2003; 79: 561-5.
157. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538-42.
158. Marder K, Tang MX, Cote L. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 695-701.
159. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 260-2.
160. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 20-5.
161. Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995; 45: 705-8.
162. Levy G, Jacobs DM, Tang M-X. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1221-6.
163. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-49.
164. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 126-31.
165. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 1997; 244: 2-8.
166. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-37.
167. Canavan AGM, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE. The performance on learning tasks of patients in the early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989; 27: 141-56.
168. Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9: 126-40.
169. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 2: 257-70.
170. Celesia GG, Wanamaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 577-83.
171. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease: a systematic review. *Arch Neurol* 2002; 59: 1724-8.

172. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 149-54.
173. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 178-83.
174. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
175. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714-20.
176. Taylor AE, Saint-Cry JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109: 845-83.
177. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1179-85.
178. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 25-9.
179. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 374-9.
180. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, editors. *Handbook of neuropsychology*. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier 2001: 311-71.
181. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116(Pt 5): 1159-75.
182. Emre M. Parkinson Hastalığı. Güneş Tıp Kitabevleri 2010.
183. Dalrymple-Alford JC, Kalders AS, Jones RD. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 360-67.
184. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and basal ganglia. *Adv Neurol* 1995; 65: 1-28.
185. Bruck A, Portin R, Lindell A, Laihinien A, Bergman J, Haaparanta M et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311: 81-4.
186. Marie RM, Barre L, Dupuy B, Viader F, Defer G, Baron JC et al. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999; 260: 77-80.

187. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275: 321-8.
188. Dirnberger G, Frith CD, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *Neuroimage* 2005; 25: 588-99.
189. Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002; 125: 584-94.
190. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP: cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 2007; 130: 233-44.
191. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004; 19: 60-7.
192. Dubois B, Malapani C, Verin M. Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1994; 150: 763-70.
193. Tamaru F. Disturbances in higher function in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38: 33-6.
194. Appolonio I, Grafman J, Clark K. Implicit and explicit memory in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 359-67.
195. Stern Y, Richards M, Sano M. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1040-5.
196. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease; An overview, in Marsden CD, eds. *Movement Disorders* 2nd ed. London; Butterworth 1987; 99-123.
197. Hovestadt A, De Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 485-7.
198. Boller F, Passafiume D, Kefe NC. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 1984; 41: 485-90.
199. Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109: 987-1002.
200. Ransmayr G, Schmidhuber-Eiler B, Karamat E. Visuoception and visuospatial and visuorotational performance in Parkinson's disease. *J Neurol* 1987; 235: 99-101.
201. Raskin SA, Borod JC, Tweedy JR. Set-shifting and spatial orientation in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14:801-21.
202. Levin BE, Llabre MM, Reisman S. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 365.

203. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's Disease Dementia: definitions, Guidelines and Research Perspectives in Diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 81-92.
204. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988; 38: 680-4.
205. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1620-6.
206. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larzen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1215-0.
207. Paolo AM, Troster AI, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with the dementia rating scale. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 184-8.
208. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
209. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 42-9.
210. Hirono N, Mori E, Tanimukai S, Kazui H, Hashimoto M, Hanihara T, Imamura T. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 498-503.
211. Benoit M, Robert PH, Staccini P, Brocker P, Guerin O, Lechowski L, Vellas B. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REALFR study. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 95-9.
212. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comprehensive study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with or without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 528-36.
213. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184-91.
214. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for LDOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1-23.
215. Carbon M, Ma Y, Barnes A. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage* 2004; 21: 1497-507.
216. Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011; 17: 579-86.
217. Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 475-80.

218. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1432-6.
219. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991; 114: 2095-1122.
220. Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus cereleus. *Neurology* 1987; 37: 42-6.
221. Stern Y, Mayeux R, Cote L. Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. Possible role of altered norepinephrine metabolism. *Arch Neurol* 1984; 41: 1086-9.
222. Mayeux R, Stern Y, Cote L. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-6.
223. Candy JM, Perry RH, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59: 277-89.
224. Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Brain Res* 1983; 288: 213-8.
225. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 288: 213-8.
226. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 413-21.
227. Dubois B, Danze F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 26-30.
228. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD006504.
229. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2509.
230. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
231. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7): 934.
232. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6): 708.

233. Linazasoro G, Lasa A, Van Blercom N. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of executive dysfunction in Parkinson disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(4): 176.
234. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(10): 937.
235. Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 18.
236. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27(10): 1230.
237. Chitnis S, Rao J. Rivastigmine in Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(8): 941-55.
238. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Vnik RJ, Tantalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
239. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009; 72: 1121–6.
240. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–44.
241. Dubois B, Burn D, Goetz C. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314–24.
242. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65(12): 1863-72.
243. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1255.
244. Hobson P, Gallacher J, Meara J. Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Mov Disord* 2005; 20: 995-8.
245. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 722-9.
246. Lewy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 722-9.
247. Girotti F, Soliveri P, Carella F, Piccolo I, Caffara P, Musicco M, Caraceni T. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1498-502.

248. McFadden L, Mohr E, Sampson M, Mendis T, Grimes JD. A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996; 69: 339-41.
249. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21: 1343-9.
250. Kurz MW, Schliter AM, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Familial occurrence of dementia and parkinsonism: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(4): 288-95.
251. Kurz MW, Larsen JP, Kvaloy JT, Aarsland D. Associations between family history of Parkinson's disease and dementia and risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, longitudinal study. *Mov Disord* 2006; 21(12): 2170-4.
252. Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Haris J, et al. Lack of familial aggregation of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2004; 61(7): 1033-9.
253. Spira PJ, Sharpe DM, Halliday G, Cavanagh J, Nicholson GA. Clinical and pathological features of a Parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr alpha-synuclein mutation. *Ann Neurol* 2001; 49(3): 313-9.
254. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55(2): 164-73.
255. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, Munz M, Larsson EM, Schule B, et al. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology* 2007; 68(12): 916-22.
256. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005; 62(8): 1265.
257. Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T, Nichols WC. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Disord* 2006; 21(1): 45.
258. Harhangi BS, de Rijk MC, van Duijn CM, Van Broeckhoven C, Hofman A, Breteler MM. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 2000; 54(6): 1272.
259. Huang X, Chen P, Kaufer DI, Tröster AI, Poole C. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2006; 63(2): 189.
260. Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Horn S, et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(4): 512.
261. Jasinska-Myga B, Opala G, Goetz CG, Tustanowski J, Ochudlo S, Gorzkowska A, Tyrpa J. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia. *Arch Neurol* 2007; 64(2): 261.

262. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, Barker RA. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256(3): 493-8. Epub 2009 Mar 18.
263. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Lees AJ, Casa JP, Quinn N, Bhatia K, et al. Tau gene and Parkinson's disease: a case-control study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7): 962-5.
264. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2005; 20(12): 1571.
265. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, Dagher A, Ito K. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(2): 224.
266. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(3): 254.
267. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2): 188-94. Epub 2011 Sep 2.
268. Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study. *Neurology* 2012; 78(24): 1939-45. Epub 2012 May 30.
269. Shin J, Choi S, Lee JE, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3):315-21. Epub 2012 Jan 6.
270. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58(5): 773.
271. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59(1): 102.
272. Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 106(1): 83.
273. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12): 1331.
274. Petrou M, Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA, Albin RL, Frey KA. A $\beta$ -amyloid deposition in patients with Parkinson disease at risk for development of dementia. *Neurology* 2012; 79(11): 1161.

275. Kotzbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC, Willis AW, Racette BA, Tabbal SD, Perlmutter JS. Pathologic accumulation of  $\alpha$ -synuclein and A $\beta$  in Parkinson disease patients with dementia. *Arch Neurol* 2012; 69(10): 1326.
276. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; 72(4): 587-98.
277. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 Suppl 1: S47.
278. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2. İzmir, Ege Üniveristesi Basımevi* 1994.
279. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1974; 36: 179-90.
280. Wood CC, McCarthy G. A possible frontal lobe contribution to scalp P300. *Neuroscience Abstracts* 1985; 11: 879.
281. Stapleton JM, Halgren E. Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: Depth components and tasks correlates. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987; 67: 44-52.
282. Halgren E, Squires NK, Wilson L, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803-5.
283. Okada YC, Kaufmann L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1983; 55: 417-26.
284. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1984; 59: 72-6.
285. Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977; 197: 792-5.
286. McCarthy G, Donchin E. A metric of thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981; 211: 77-9.
287. Johnson R. A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 1986; 23: 367-84.
288. Wechsler D, Stone CP. *Wechsler Memory Scale Manual*. New York, The Psychological Corporation 1945.
289. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)-Bir Önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; Cilt 29, Sayı4: 196-206.
290. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. M.-Marsel Mesulam. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. *Yelkovan Yayıncılık Ocak* 2004. 1. Davranışsal Nöroanatomi; XVI. Basal Ganglia ve Serebellum: 66-8.

291. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2001.
292. Reitan R. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consul Psychol* 1955; 19: 393-4.
293. Sánchez-Cubillo I, Periáñez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, Barceló F. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(3): 438-50.
294. Reitan R. The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271-6.
295. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology* 1998; 54: 585-91.
296. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3. Baskı, New York Oxford University Press 1995; 381-4.
297. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive performance. *Arch Clin Neuropsychol* 1989; 4: 25-32.
298. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. 2004.
299. Keskinlikçi C. Standardization of Benton Face Recognition Test in a Turkish Normal Adult Population. *TJN* 2008; 14(3): 179-90.
300. Ogden J.A. *Fractured Minds: A Case-Study Approach to Clinical Neuropsychology*. North Carolina: Oxford University Press 2005.
301. D'amato RC & Hartlage LC. *Essentials of Neuropsychological Assessment: Treatment Planning for Rehabilitation*. New York: Springer Publishing Company 2008.
302. Golden CJ, Espe-Pfeifer P & Wachsler-Felder J. *Neuropsychological Interpretations of Objective Psychological Tests* 2000.
303. Goodglass H, Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Lea and Febiger, Philadelphia 1983.
304. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *J Gerontol B. Psychol Sci* 1991; 54: 328-33.
305. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 548-61.
306. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multilingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021-7.

307. Heink J, Solomesh I, Berkman P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and three clock drawing tests in a specialized outpatient psychogeriatric service. *Arc Gerontol Geriatrics* 2004; 38: 77-84.
308. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos E, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
309. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006; 9(3): 136-42.
310. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test (2<sup>nd</sup> ed.). Philadelphia: Lea & Febiger 1983.
311. Maviş İ, Colay K, Topbaş S, Tanrıdağ O. Gülhane afazi testi-2 (GAT-2)'nin standardizasyon ve geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Nöroloji Derg* 2007; 13(2): 89-98.
312. Růžička E, El Massioui F. Event-related potentials in Parkinson's disease: a review. *Behav Neurol*. 1993;6(1):15-26.

## 10. EKLER

### Ek 1. Katılımcı İzlem Formu.

<b>AD-SOYAD:</b>	<b>YAŞ:</b>	<b>CİNSİYET:</b>
<b>DOSYA NO:</b>	<b>EĞİTİM DÜZEYİ:</b>	
<b>TLF:</b>	<b>EL DOMİNANSI:</b>	
<b>KAYIT TARİHİ:</b>		

<b>NÖROLOJİK MUAYENE:</b>	<b>ÖZ GEÇMİŞ:</b> <b>DİĞER HASTALIKLAR:</b>  <b>KULLANILAN İLAÇLAR:</b>
<b>HOEHN-YAHR:</b>	<b>UPDRS:</b>
<b>HASTALIK SÜRESİ:</b>	

<b>HASTA GRUBU</b>	
Parkinson Hastalığı- Normal Kognisyon	
Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk	
Sağlıklı Gönüllü	

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

<b>İŞİTSEL P300 VERİLERİ</b>	<b>Fz</b>	<b>Cz</b>	<b>Pz</b>	<b>AÇIKLAMALAR</b>
N100 latansı				
P200 latansı				
N200 latansı				
P300 latansı				
N100-P200 amplitüdü				
P200-N200 amplitüdü				
N200-P300 amplitüdü				

## Ek 2. Mini Mental Durum Testi.

### STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

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

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

A) ZAMAN	Puan
1) Hangi yıldayız? .....	( )
2) Hangi mevsimdeyiz?.....	( )
3) Hangi aydayız?.....	( )
4) Bugün ayın kaçı?.....	( )
5) Hangi gündeyiz?.....	( )
B) MEKAN	
6) Hangi ülkede yaşıyoruz?.....	( )
7) Hangi şehirdeyiz?.....	( )
8) Evinizin bulunduğu semtin adı nedir?.....	( )
9) Şu an bulunduğumuz bina neresidir?.....	( )
10) Şu an bu binada kaçınıcı kattayız?.....	( )

#### KAYIT HAFIZASI

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

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

#### DİKKAT ve HESAP YAPMA

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

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

#### HATIRLAMA

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

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

#### LİSAN

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

Kol saati ..... Kalem..... ( )

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

..... ( )

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

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

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

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

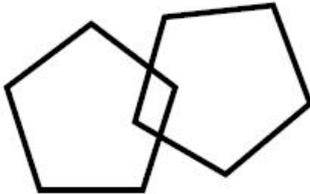
E) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın.

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

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.

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

### GÖZLERİNİZİ KAPATIN



### Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği.

#### BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE)

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

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
  - (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
  - (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
  - (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
  - (1) Gelecek için karamsarım.
  - (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
  - (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
  - (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
  - (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
  - (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
  - (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
  - (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
  - (3) Her şeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
  - (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
  - (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
  - (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
  - (1) Kendimden pek memnun değilim.
  - (2) Kendime kızgınım.
  - (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
  - (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
  - (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
  - (3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
  - (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
  - (2) Kendimi öldürmek isterdim.
  - (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
  - (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
  - (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
  - (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** (0) Eskisi kadar iyi iş güc yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** (0) Uykum her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

#### Ek 4. WMS Mantıksal Bellek Alt Testi.

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

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

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

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

#### WMS MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA (24 item)

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

## Ek 5. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi.

### SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST) (A Listesi)

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

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	KULAK
KAHVALTI	HİNDİ
ODUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
ŞARAP	NEHİR
ŞAPKA	BERE
KASKET	

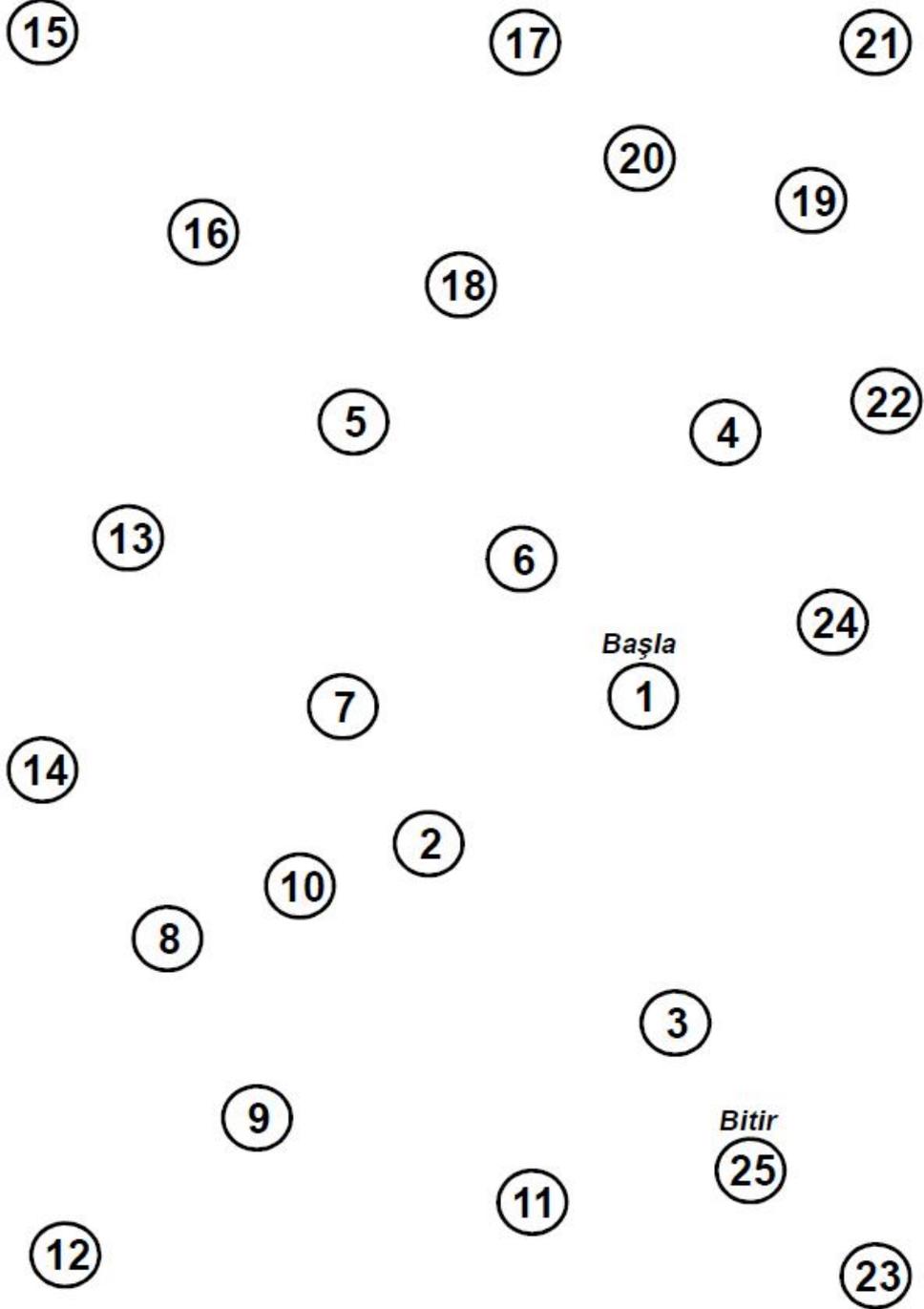
SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

Ek 6. Sayı Menzili Testi.

**SAYI MENZİLİ TESTİ**

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

İZ SÜRME TESTİ-A



## Ek 8. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi.

### ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

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

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

#### ALİŞTİRMA MADDELERİ

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

#### TEST MADDELERİ

Puan		Puan	
1 ..... 5-10 DD	16 ..... 10-11 OD		
2 ..... 5-6 İİ	17 ..... 2-5 Dİ		
3 ..... 6-7 İD	18 ..... 1-4 OO		
4 ..... 1-2 İİ	19 ..... 1-9 İİ		
5 ..... 2-11 OO	20 ..... 2-9 İİ		
6 ..... 1-7 DD	21 ..... 9-11 DD		
7 ..... 1-10 DD	22 ..... 6-10 İİ		
8 ..... 1-7 OO	23 ..... 3-11 İİ		
9 ..... 7-9 OO	24 ..... 8-9 İİ		
10 ..... 1-3 OO	25 ..... 3-8 DD		
11 ..... 5-11 OO	26 ..... 7-10 İİ		
12 ..... 4-5 DD	27 ..... 3-4 İO		
13 ..... 7-8 OO	28 ..... 3-10 Dİ		
14 ..... 2-6 DD	29 ..... 5-8 DO		
15 ..... 3-5 DD	30 ..... 8-11 DD		

Toplam Puan : .....

Tanı ya da lezyon ( Hastalar için ) :

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

Ek 9. Benton Yüz Tanıma Testi.

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

İsim: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
 Yaş: \_\_\_\_\_ Cinsiyet: \_\_\_\_\_ Eğitim: \_\_\_\_\_  
 El tercihi: \_\_\_\_\_

Puan Dönüştürme

Kısa Form (KF)

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No:	Doğru Cevaplar	Yanlışlar
27	54	1	[5] _____	1 2 3 4 6
26	52	2	[1] _____	2 3 4 5 6
25	50	3	[2] _____	1 3 4 5 6
24	49	4	[3] _____	1 2 4 5 6
23	47	5	[6] _____	1 2 3 4 5
22	45	6	[2] _____	1 3 4 5 6
21	43			
20	41	7	[2] _____ [5] _____ [6] _____	1 3 4
19	39	8	[1] _____ [3] _____ [4] _____	2 5 6
18	37	9	[2] _____ [4] _____ [6] _____	1 3 5
17	36	10	[2] _____ [5] _____ [6] _____	1 3 4
16	34	11	[1] _____ [4] _____ [6] _____	2 3 5
15	32	12	[2] _____ [3] _____ [6] _____	1 4 5
14	30	13	[1] _____ [3] _____ [5] _____	2 4 6
13	28			
12	27			
11	25			

Uzun Form (UF) için Geri Kalan İtemler

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

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

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

KF puanı \_\_\_\_\_ UF puanı \_\_\_\_\_

Düzeltilme \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı \_\_\_\_\_

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

Gözlemler: \_\_\_\_\_

c

Ek 10. Sözel Akıcılık Testi.

<b>SÖZEL AKICILIK – K, A, S harfleri</b>				
<b>K harfi</b>				<b>Toplam</b>
<b>A harfi</b>				<b>Toplam</b>
<b>S harfi</b>				<b>Toplam</b>

**Ek 11. Boston Adlandırma Testi.**

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı**

Adı:  
Yaşı:  
Eğitimi:

Prot:  
Tarih:

**BOSTON ADLANDIRMA TESTİ KISALTILMIŞ FORMU**

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

Ek 12. Cevap Olarak Adlandırma Testi.

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