

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSINDA KISA  
LATANSLI AFFERENT İNHİBİSYON YÖNTEMİ KULLANARAK KORTİKAL  
KOLİNERJİK AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KOGNİTİF  
FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Özlem ÇELEBİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2011**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSINDA KISA  
LATANSLI AFFERENT İNHİBİSYON YÖNTEMİ KULLANARAK KORTİKAL  
KOLİNERJİK AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KOGNİTİF  
FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Özlem ÇELEBİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Esen SAKA TOPÇUOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2011**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, sürdürülmesi, yazıya geçirilmesi ve istatistik aşamalarında sınırsız destekleriyle hep yanımda olan ve uzmanlık eğitimimde önemli katkıları bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Esen Saka Topçuoğlu'na,

Tez çalışmamı gerçekleştirmiş olduğum elektrofizyoloji EMG laboratuvarında çalışma imkanı sağlayan ve çalışmamın elektrofizyolojik kısmını beraber gerçekleştirdiğim Yrd. Doç. Dr. Çağrı Temuçin'e,

Tez çalışması için kontrol grubunu oluşturmamda yardımcı olan Berge Engür'e, nöropsikolojik testlerde yardımcı olan Psikolog Elif Gamze Genç'e,

Moral desteği için canım arkadaşlarım Dr. Gökçem Yıldız'a ve Dr. Amber Eker'e, son zamanlarda motivasyonumu sağlayan Doç. Dr. Aslı Kurne'ye,

Her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim başta Prof. Dr. Bülent Elibol olmak üzere tüm hocalarıma ve asistanlığımın her aşamasında bana destek veren Doç. Dr. M. Akif Topçuoğlu'na

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**ÇELEBİ Ö., Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı demansında, kısa latanslı afferent inhibisyon yöntemi kullanarak kortikal kolinerjik aktivitenin değerlendirilmesi ve kognitif fonksiyonlarla ilişkisinin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2011.** Alzheimer hastalığında (AH), bellek bozukluğu önde gelen bulgudur ve bundan kolinerjik eksiklik sorumlu tutulmaktadır. Kortikal kolinerjik eksiklik Parkinson hastalığı demansında (PHD) ve hatta Parkinson hastalığında da (PH) görülmektedir. Postmortem ve in vivo çalışmalarda AH, PH ve PHD hastalarında kolinerjik eksiklik nicel ve bölgesel tutulum özellikleri açısından incelenmiştir. Bu çalışmada da, başka bir in vivo yöntem olan kısa latanslı afferent inhibisyon (KAİ) yöntemi kullanılarak kortikal kolinerjik aktivitenin AH, PH, PHD hastalarında değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran AH (n=10), kognitif yakınması olmayan PH (n=10), PHD (n=10) hastaları ve yaş ve demografik özellikleri eşleştirilmiş, kognitif yakınması olmayan sağlıklı bireylerde (kontrol grubu; n=10) gerçekleştirildi. Tüm deneklerde ayrıntılı nöropsikolojik testler ve KAİ cevabı değerlendirildi. KAİ çalışmasında, öncelikle, kontrol motor uyarılmış potansiyel cevabı (MEP<sub>k</sub>) elde edildi. Takiben, median sinir elektriksel uyarımı sonrası uygulanan transmanyetik stimülasyon (TMS) ile elde edilen motor uyarılmış potansiyel ölçüldü (test MEP; MEP<sub>t</sub>). Birinci dorsal interosseus kasından elde edilen test MEP cevabı, kontrol MEP cevabının yüzdesi olarak tanımlandı. Fizyolojik olarak test MEP cevabının azaldığı bilinmekte ve bu olay KAİ cevabı olarak tanımlanmaktadır. Nöropsikolojik değerlendirmede, kognitif yakınması olmayan PH grubunda yürütücü fonksiyonlar kontrol grubuna göre bozuktur. PHD grubunda yürütücü fonksiyonlar ve bellek, PH grubuna göre belirgin olarak bozuktur. AH grubu ile karşılaştırıldığında ise bellek PHD grubunda daha iyi bulundu. KAİ cevabı, kontrol grubunda normal idi. AH'de ise KAİ cevabı bozuk bulundu. PH hastalarının KAİ cevabı normal sınırlarda iken PHD hastalarında bu cevap, AH hastalarına benzer şekilde bozuktur. KAİ cevabı ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizlerinde deneklerin kognitif fonksiyonları kötüleştikçe KAİ fonksiyonunun da bozulduğu görüldü. Bu bulgularla, PH ve PHD'de kortikal kolinerjik eksikliğin farklılıklar gösterdiği ve PHD'de PH'den farklı olarak frontal kortikal alanların da etkilendiği bilgisi nörofizyolojik bir yöntemle doğrulanmakta ve buna fizyolojik kanıt sunulmaktadır. Ek olarak, ucuz ve hızlı bir yöntem olarak KAİ, PHD tanısında güvenilir bir nörofizyolojik belirteç olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Parkinson hastalığı demansı, asetilkolin, kognitif disfonksiyon, kısa latanslı afferent inhibisyon

## ABSTRACT

**CELEBI O., In Parkinson disease and Parkinson disease dementia evaluation of cortical cholinergic activity and to analyse correlation with cognitive function by employing short latency afferent inhibition, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Neurology. Ankara, 2011.** Memory loss is the primary symptom in Alzheimer's disease (AD). Cholinergic deficiency is blamed to be responsible for this. Cholinergic deficiency also occurs in Parkinson disease dementia (PDD), as well as in Parkinson disease (PD). Postmortem and in vivo studies supplied information on quantitative and regional involvement of cholinergic deficiency in AD, PD, PDD patients. In this thesis study, we aimed to measure cortical cholinergic activity by employing SAI, an another in vivo method, in AD, PD, PDD patients. Patients with AD (n=10), PD without dementia (n=10), PDD patients (n=10) and age-matched healthy subjects without cognitive symptom (n=10) applied to Hacettepe University, Neurology outpatient clinics enrolled to this study. Short latency afferent inhibition (SAI) responses and detailed neuropsychological profile were evaluated. First, a control motor-evoked potential ( $MEP_c$ ) is elicited by performing cortical stimulation alone without peripheral stimulation. Secondly, an electrical stimulation of median nerve at wrist was followed by transcranial magnetic stimulation (TMS). Obtained MEP amplitude in first dorsal interosseus muscle was expressed as the percentage of control value. This was named as test MEP ( $MEP_t$ ). The attenuation of test MEP amplitude compared to control MEP value is termed as SAI. This is a physiological phenomena. In neuropsychological examination, executive functions were worse in non demented PD patients than controls. Memory and executive functions were worse in PDD than non-demented PD patients. As compared to AD, memory was better in PDD. SAI response was normal in controls. SAI response was impaired in AD. SAI response was normal in PD but was impaired in PDD patients in an extend similar to AD. A high correlation was obtained with SAI response and neuropsychological test performances. These findings supports and adds physiological evidence that differential cholinergic deficiency occurs in PD and PDD: functional cholinergic deficiency in frontal cortical areas occurs in PDD but not in PD. As a rapid and non-expensive method, SAI can be an objective neurophysiological marker of PDD.

**Key words:** Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Parkinson's disease demnetia, acetylcholine, cognitive dysfunction, short latency afferent inhibition

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	ix
<b>ŞEKİLLER</b>	xi
<b>TABLolar</b>	xii
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1 Alzheimer hastalığı (AH)	2
2.1.1 AH nöropatolojisi	2
2.1.1.1 Nörofibriler yumaklar	2
2.1.1.2 Amiloid plaklar	3
2.1.1.3 Nöron kaybı	4
2.1.1.4 Sinaps kaybı	4
2.1.1.5 Gliosis ve inflamasyon	4
2.1.1.6 Kolinerjik kayıp	4
2.1.1.7 Diğer nörotransmitter kayıpları	5
2.1.2. AH' de klinik özellikler	6
2.1.2.1 AH' de evreler	6
2.1.2.2 Bellek kaybı	8
2.1.2.3 Lisan bozukluğu, apraksi ve görsel-uzaysal bozukluk	8
2.2 Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı demansı	8
2.2.1 Risk faktörleri	9
2.2.2 PHD'de Nöropatoloji	9

2.2.2.1 Lewy cisimcik patolojisi	10
2.2.2.2 Alzheimer hastalığı ilişkili patoloji	10
2.2.3 Patolojinin dağılımı ve klinikopatolojik ilişki	11
2.2.4 Hastalığın progresyonu	11
2.2.5 PHD' de nörotransmitter sistemindeki değişiklikler	12
2.2.5.1 Dopamin	12
2.2.5.2 Asetilkolin	13
2.2.5.3 GABA	15
2.2.5.4 Serotonin	15
2.2.5.5 Noradrenalin	15
2.2.6 PHD hastalarında kognitif profil	15
2.2.6.1 Dikkat ve yürütücü fonksiyonlar	15
2.2.6.2 Görsel-uzaysal fonksiyonlar	16
2.2.6.3 Bellek	16
2.2.6.4 Lisan	16
2.3 Transkranyal magnetik stimulasyon (TMS) ve kısa latanslı afferent inhibisyon (KAİ)	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	19
3.1 Denekler ve çalışma deseni	19
3.2 Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testler ve uygulaması	21
3.2.1 Nöropsikolojik test bataryası	22
3.2.1.1 Global kognisyonun değerlendirilmesi	22
3.2.1.2 Depresyon varlığının taranması	22
3.2.1.3 Dikkatin değerlendirilmesi	23
3.2.1.4 Yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi	23
3.2.1.5 Belleğin değerlendirilmesi	24
3.2.1.6 Görsel-uzaysal fonksiyonların değerlendirilmesi	24

3.2.1.7 Lisanın değerlendirilmesi	25
3.3 TMS ile KAİ ölçümü	25
3.4 Verilerin istatistiksel analizi	28
<b>4. BULGULAR</b>	29
4.1 Kognitif değerlendirme sonuçları	29
4.1.1 AH ile kontrol grubunda kognitif profilin karşılaştırılması	29
4.1.2 PH ile kontrol grubunda kognitif profilin karşılaştırılması	29
4.1.3 PHD ile PH grubunda kognitif profilin karşılaştırılması	29
4.1.4 PHD ile AH grubunda kognitif profilin karşılaştırılması	30
4.2 KAİ çalışması sonuçları	32
4.2.1 AH ile kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması	32
4.2.2 PH ile kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması	32
4.2.3 PHD ile PH grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması	32
4.2.4 PHD ile AH grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması	32
4.2.5 PHD ile kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması	33
4.2.6 Grupların MEP <sub>torf</sub> değerleri ile kognitif profil arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	40
<b>6. SONUÇLAR</b>	45
<b>7. ÖNERİLER</b>	46
<b>8. KAYNAKLAR</b>	47
<b>EK 1:</b> NINCDS/ADRDA; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	61
<b>EK 2:</b> UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği	62
<b>EK 3:</b> Hoehn Yahr Skalası (H&Y)	65
<b>EK 4:</b> Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	66
<b>EK 5:</b> Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri	67



**SİMGELER ve KISALTMALAR**

- ACh; Asetilkolin  
AChE; Asetilkolinesteraz  
AH; Alzheimer Hastalığı  
AİH; Arttırılmış ipuçlu hatırlama testi  
APP; Amiloid prekürsör proteinin  
sAPP; Çözülebilir APP  
A $\beta$ ; Amiloid beta protein  
ChAT; Kolin asetiltransferaz  
DLB; Lewy cisimcikli demans  
EMG; Elektromyografi  
FTD; Frontotemporal demans  
GABA; Gama aminobütirik asit  
GDÖ; Geriyatrik depresyon ölçeği  
HEK; Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu  
H&Y; Hoehn Yahr skalası  
IDI; I. dorsal interosseous  
ISI; İnterstimulus interval  
KAİ; Kısa latanslı afferent inhibisyon  
LB; Lewy body (cisimciği)  
LC; Locus coeruleus  
LED; L-dopa eşdeğer dozu  
MEP; Motor uyarılmış potansiyel  
MEP<sub>k</sub>; Kontrol motor uyarılmış potansiyel  
MEP<sub>t</sub>; Test motor uyarılmış potansiyel  
MEP<sub>ort</sub>; Ortalama test motor uyarılmış potansiyel  
MMSE; Minimental durum değerlendirme testi  
MMSE-E; Minimental durum değerlendirme testi-eğitimsiz  
MSS; Merkezi sinir sistemi  
NFY; Nörofibriler yumaklar  
NINCDS/ADRDA; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association  
NP; Nöritik plaklar  
Ort; Ortalama  
PET; Pozitron emüsyon tomografi

PHD; Parkinson hastalığı demansı

PHF; Çift sarmallı filaman

SEP; Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller

SH; Standart hata

SN, Substantia nigra

SNc; Substantia nigra pars compacta

SP; Senil plaklar

SPECT; Tek-foton emüsyon komputerize tomografi

TMS; Transkraniyal manyetik stimülasyon

UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Birleşik Parkinson Hastalığı  
Değerlendirme Ölçeği

YP; İstatiksel analiz yapılmadı

$\tau$ ; Tau

**ŞEKİLLER**

		<b>Sayfa</b>
Şekil 3.1	Bir denekten elde edilen median SEP kayıt örneği	26
Şekil 3.2	Fizyolojik KAI yanıtı	27
Şekil 4.1	Her bir ISI da ölçülen $MEP_{t1-8}$ değerleri	33
Şekil 4.2	Gruplar arası $MEP_{ort}$ değerlerin karşılaştırılması	34
Şekil 4.3	Kontrol grubunda bir bireye ait KAI çalışması örneği	36
Şekil 4.4	PH grubunda bir bireye ait KAI çalışması örneği	37
Şekil 4.5	PHD grubunda bir bireye ait KAI çalışması örneği	38
Şekil 4.6	AH grubunda bir bireye ait KAI çalışması örneği	39

**TABLULAR**

		<b>Sayfa</b>
Tablo 3.1	Çalışmaya alınma kriterleri	20
Tablo 3.2	Kognitif süreçler ve çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler	21
Tablo 4.1	Grupların demografik özellikleri	30
Tablo 4.2	Çalışma gruplarında nöropsikolojik test bulguları	31
Tablo 4.3	Gruplarda KAİ çalışmasında elde edilen MEP <sub>t1-8</sub> ve MEP <sub>ort</sub> değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.4	MEP <sub>ort</sub> değerleri ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişki	35

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson hastalığı demansı (PHD), Parkinson hastalarında ortalama % 40 (%2-81) sıklıkla gelişmektedir (1). PHD gelişimi ile çeşitli patolojik, patofizyolojik süreçler tanımlanmıştır: Lewy cisimcik patolojisinin ilerlemesi, Alzheimer patolojisinin eklenmesi, vasküler lezyonlar v.b. Ancak, kabul gören anlayışa göre Lewy cisimcik patolojisinin kaudorostral ilerlemesi ile limbik ve kortikal bölgelerin etkilenmesi PHD'ye neden olmaktadır (2,3). PHD'de pek çok nörotransmitter sistemi etkilenmektedir. Bunlardan biri asetilkolindir (4). Alzheimer hastalığında olduğu gibi hastalıkta kognitif bozukluklarla ilişkilendirilen major nörotransmitter asetilkolindir. Hem Parkinson hastalığında (PH), PHD'de hem de Alzheimer hastalığında (AH) gözlenen kortikal ve subkortikal kolinerjik eksiklik postmortem ve in vivo nörogörüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (5,6). Bu tez çalışmasında kullanılan kısa latanslı afferent inhibisyon (KAİ) yöntemi ise kortikal kolinerjik aktiviteyi gösteren diğer bir in vivo yöntemdir. Bu yöntemle, kortiko-kortikal inhibisyonun (somatosensoryal korteksin motor korteks üzerine) sağlamlığı ölçülmektedir. Kolinerjik sistemin, bu cevabın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Gerçekten de bu yöntem daha önce AH'de çalışılmış ve sağlıklı insanlara göre olması gereken fizyolojik KAİ cevabının bozuk olduğu görülmüştür (7,8). PH hastalarında da çalışılan bu yöntem ile kognitif yıkımı olmayan Parkinson hastalarında KAİ cevabının normal sınırlarda olduğu görülmüştür (9). PHD'de ise KAİ daha önce çalışılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız, Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda kolinerjik eksikliğin KAİ yöntemi ile incelenerek gösterilmesi ve Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı olan hastalardaki bulgularla karşılaştırılmasıdır. Parkinson hastalığı demansı ve Alzheimer hastalığında kognitif profil de bu çalışmada değerlendirilecektir. Ayrıca kortikal kolinerjik eksikliğin iki fizyolojik bağıntısı olan KAİ ve kognitif fonksiyonların birbiri ile ilişkisini göstermek amacı ile korelasyon analizleri uygulanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) en sık demans nedenidir (10). Bu hastalık 1907 yılında Alman bir psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Alois Alzheimer'in ilk tanımladığı hasta, paranoid delüzyonlar, bellek bozukluğu ve takiben ilerleyici afazi kliniğinin zaman içinde geliştiği 51 yaşında bir kadındır (11). Dr. Alzheimer, Bielschowsky'nin gümüş boyama yöntemini kullanarak, halen tanıda kullanılan 'senil plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybı ve arterosklerotik değişiklikler' gibi bulguları tanımlamıştır. Klinik şefi Dr. Emil Kraepelin bu hastalığa daha sonra Alzheimer hastalığı adını vermiştir (12,13,14).

#### 2.1.1 AH Nöropatolojisi

Alzheimer hastalığının 2 çekirdek patolojik özelliği nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklardır. AH kesin tanısı için patolojik olarak nörofibriler yumaklar (NFY) ve amiloid plakların (AP) saptanması yeterli değildir. Bunların belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda olması gereklidir. NFY ve AP'lerin yanı sıra gliosis-inflamasyon, nöron ve sinaps kayıpları, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar AH nöropatolojisinin bileşenlerini oluştururlar.

##### 2.1.1.1 Nörofibriler yumaklar (NFY)

NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile  $\tau$  (tau) proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiyasyon proteini ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, sitoskeletal bütünlük ve aksonal transportta önemli rol oynar. AH patogeneğinde hiperaktif kinazlar ve hipoaktif fosfatazlar  $\tau$  proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar (15,16). Bağlanmamış fosforilize  $\tau$ , çözülemeyen çift sarmallı filamanlara (PHF) polimerize olur. PHF'ler giderek intranöronal NFY'ler şeklinde kondanse olurlar. NFY, sonunda sitoskeletonun bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur (17).

NFY'ler beyinde rastgele değil, belli bir bölgesel tutulumu yansıtacak şekilde yerleşirler. NFY'ler demansı olsun olmasın yaşla birlikte artar. Ancak AH'si olan hastaların NFY yoğunluğu aynı yaştaki demansı olmayan bireylerinkinden çok daha fazladır. NFY

depolanması, transentorhinal ve entorhinal kortekste başlar, buradan hipokampusa ve takiben temporal neokorteks ve diğer bölgelere yayılır (18).

### 2.1.1.2 Amiloid plaklar

Amiloid plakların ana bileşeni amiloid beta ( $A\beta$ ) proteindir.  $A\beta$ , 21. kromozomda kodlanan bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteinin (APP) enzimatik kesilme ürünüdür. Hastalığın patogenezinde kabul edilen mekanizma amiloid kaskad hipotezidir ve bu hipoteze göre  $A\beta$  yükünün toksik etkisiyle nöronal fonksiyon kaybı ve hücre ölümü görülür. APP'nin bir hücre içi karboksi ucu, membranı kat eden bir parçası, bir de hücre dışı amino grup ucu vardır. Amiloid  $\beta$ , APP'nin membran içi bölgesini de içeren bir parçasıdır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilir. Bu enzimlere  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz adları verilir.  $\alpha$ -sekretaz APP'yi  $A\beta$ 'nin ortalarına rastlayan ekstraselüler bölgede keser. Bu kesim sonunda, çözülebilir APP (sAPP) adı verilen ekstraselüler yeni protein meydana gelir. Oysaki diğer iki enzimin aktivitesi APP'yi  $A\beta$ 'yi sağlam bırakacak şekilde, ekstraselüler bölgede  $\alpha$ -sekretazın daha distalinden ( $\beta$ -sekretaz), ya da intramembranöz bölgede proksimalinden ( $\gamma$ -sekretaz) kestikleri için ürün olarak sağlam  $A\beta$ 'yi da içeren, amiloid plaklarda birikecek materyal ortaya çıkar (19). APP'nin kesimi sonucu oluşan  $A\beta$  peptidleri  $A\beta_{1-40}$  ya da  $A\beta_{1-42}$  formunda olabilir. Çözünemeyen bu peptidlerin monomerler, dimerler ve  $A\beta$  oligomerleri meydana getirdiği, özellikle oligomerlerin toksik özelliği taşıdığı bilinmektedir (20).

Amiloid birikimi, NFY'lerin topografik gelişim dizilimini takip etmez. Başlangıçta kortekste gevşek plaklar şeklindedir. Daha sonra serbest radikaller, gliozis, inflamatuvar değişikliklerle katı plaklara dönüşür. Takiben hipokampus ve daha sonra diğer bölgelerde görülür (21). Hücre kaybı özellikle korteksin derin tabakalarında olur ve daha çok büyük nöronları içerir. Katı plakların lokal nörotoksitesi hücre ölümü ve nöritik dejenerasyona neden olur. Bu aşamadan sonra dejenere nöritler içeren katı plaklara nöritik plaklar (NP) denir.

NP ve NFY'lerin sayısı hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir (bu ilişki daha çok NFY'lerdedir), buna rağmen bazı olgularda yoğun nöropatolojik değişiklikler, demans olmaksızın da görülebilir. Global kognitif bozulmayla en yüksek ilişkiyi, sinaps ve nöron kaybı gösterir. NP ve NFY'ler normal yaşlanmada da özellikle mezial temporal loblarda kısıtlı derecede bulunabilirler (22).

### 2.1.1.3 Nöron kaybı

AH'de nöron kaybı entorhinal korteksten başlar (23,24). Nöron kaybının zaman içinde ilerleme ve anatomik yatkınlık tarzı genel anlamda NFY'nin tarzına benzese de ve NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif ilişkiler saptansa da, nöron ölümünden tek başına NFY'ler sorumlu tutulamaz (25). Subkortikal çekirdekler gibi NFY'lerin olduğu bölgelerde ille de nöron kaybının olması beklenmediği gibi, NFY'lerin az sayıda olduğu ya da hiç bulunmadığı bölgelerde de ağır nöron kaybı görülebilir. Amiloid nörotoksisitesi ve transsinaptik dejenerasyon hücre ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer etmenlerdir.

### 2.1.1.4 Sinaps kaybı

Sinaps kaybı kortikal biyopsi örneklerinde klinik demans ağırlığıyla en yüksek ilişki gösteren yapısal değişikliklerin başında gelir (26). Sinaps kaybı, daha çok NFY ve nöron ölümünün anterograd Wallerian dejenerasyon sonucu sekonder etkisi ile açıklansa da, primer hasarın sinapslara olması ve bozukluğun retrograd olarak hücre gövdesine taşınarak NFY oluşumu ve hücre ölümüne yol açması da olasıdır.

### 2.1.1.5 Gliosis ve inflamasyon

Gliosis AH nöropatolojisinin bir başka karakteristiğidir. A $\beta$  birikiminin mikroglial ve astroglial hücreleri aktive ettiği bilinmektedir (19). Ancak bölgesel yatkınlık gliosis içinde geçerlidir.

### 2.1.1.6 Kolinerjik kayıp

Serebral korteksin kolinerjik innervasyonu limbik yapılardan biri olan Meynert'in bazal çekirdeğinden başlar (27). Bu innervasyon dikkat ve bellek işlevlerinin optimal sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır.  $\tau$  hiperfosforilasyonun ilk görüldüğü alanlardan biri de Meynert çekirdeğidir. AH'de limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı Meynert çekirdeğini de etkiler (28). Kolinerjik aksonların kaybı diğer patolojik özellikler gibi bir bölgesel yatkınlık gösterir. Lokal internöronlardan sağlanan striatal kolinerjik innervasyon ve talamusun beyinsapı pedinkülopontin çekirdek kaynaklı kolinerjik innervasyonu göreceli olarak korunmuştur (29). Kortekste en fazla etkilenen bölgeler limbik ve asosiasyon korteksleri iken, primer sensoriyal ve motor korteks göreceli olarak sağlam kalırlar (28).



Asetilkolin (ACh); kolinin kolinasetiltransferaz (ChAT) enzimi ile asetilasyonu sonucu oluşur, sonra veziküler asetilkolin transporter ile sinaptik veziküllere taşınır. Ekzositozdan sonra pre ve postsinaptik membranlarda bulunan asetilkolinesteraz (AChE) enzimi ile yıkılır. Sinaptik aralıkta difüzyonla ilerleyen ACh, postsinaptik membranda nikotinik reseptörlere bağlanarak doğrudan, muskarinik reseptörlere bağlanarak ise G-proteini ilişkili ikincil mesajcılar üzerinden etkisini gösterir. Nikotinik etkilerin hücrenin uyarılabilirliğini arttırarak dikkat tonusunun sağlanmasında rol oynadığı, muskarinik etkilerin ise kalıcı sinaptik değişikliklerle yeni bilginin depolanması şeklindeki nöroplastisite mekanizmalarının unsuru olduğu bilinmektedir. Hem nikotinik hem de muskarinik stimulasyon kaybının gerek A $\beta$  oluşumunun artması ve gerekse de A $\beta$  nörotoksisitesinin artması şeklinde in vitro etkileri gösterilmiş (30), diğer yandan A $\beta$ 'nin sentez, salınım ve postsinaptik etkinliğini azaltabileceği de ortaya konmuştur. Asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ACh'yi asetat ve koline hidrolize ederek ACh'nin postsinaptik aktivitesini durdurur. Dolayısıyla AH'de kolinerjik kaybın kendisi de amiloid plak oluşumuna katkıda bulunan özelliklerden iken A $\beta$ 'da muhtemelen kolinerjik kaybı arttırarak bir kısır döngü ortaya çıkarmaktadır (31).

### **2.1.1.7 Diğer nörotransmitter kayıpları**

#### **Serotonerjik kayıp**

AH'de serotonerjik dorsal raphe çekirdeğinde Meynert düzeyinde olmasa bile kayda değer nöron kaybı ve kalan nöronlarda NFY'ler görülür. Kortikal serotonerjik akson terminallerinde serotoninin salınımı ve geri alımı ciddi düzeyde bozulmuştur. AH'de serotonerjik kayıpla depresyon ve saldırgan davranışın ilişkisi bildirilmektedir.

#### **Noradrenerjik kayıp**

Beyinsapındaki noradrenerjik çekirdek olan lokus coeruleusta (LC) da, dorsal raphe benzeri bir nöronal kayıp ve NFY oluşumu gözlenir. LC'deki patoloji, seçici yatkınlığa uygun olarak, LC'nin kortikal projeksiyonları olan anterior ve medial bölümlerini etkilerken spinal ve serebellar projeksiyonları içeren kaudal ve lateral bölümleri sağlam kalır.

#### **Dopaminerjik kayıp**

AH'nin ileri evrelerinde parkinsonizm bulguları görülebilir. Bu olguların patolojik karşılığı büyük sıklıkla substantia nigra pars compacta (SNc) dopaminerjik nöronlarında

kayıp ve Lewy cisimcikleridir. DLB (Lewy cisimcikli demans) kendine özgü bir antite olarak ortaya çıkmışken DLB ve AH'nin içiçe geçtiği durumlar olan hem NFY-AP hem de kortikal Lewy cisimciklerinin sonucu olan klinik durumların DLB mi yoksa Lewy varyantlı AH olarak mı adlandırılacağı tartışmalıdır. Parkinsonizm genellikle postür bozuklukları ve rijidite tarzındadır.

### 2.1.2 AH'de Klinik Özellikler

Sinsi başlangıç, yavaş ilerleyici seyir nedeniyle hastalığın başlangıç zamanı belirsizdir. Patolojik sürecin, klinik bulguların ortaya çıkmasından çok önce başladığı düşünülmektedir. Bu bulgular da göz önüne alındığında, AH'de, demans evreleri prelinik, çok erken, erken, orta ve ileri evre olarak ayrılabilir.

#### 2.1.2.1 AH'de evreler

**Prelinik evre:** AH'nin karakteristik patolojik bulgularının başladığı, ancak göz ardı edilebilir miktarda nöron ve sinaps kaybının olduğu veya olmadığı, kognitif fonksiyonların korunduğu, klinik ve nöropsikolojik testler açısından sessiz olan evredir. Patolojik olarak incelendiğinde neokortekste birçok diffüz ve nöritik plaklar, entorhinal korteks ve hipokampusta birçok nörofibriler yumakların varlığı saptanabilir.

**Cok erken evre:** Hastaların kognitif ve işlevsel bozuklukların işaretlerini göstermeye başladıkları bu evrede, minimal durum muayenesi (MMSE) gibi kaba tarama testleri halen normal sınırlardadır. Bellek en sık olmak üzere kognitif fonksiyonlarda, ancak nöropsikolojik testlerle ortaya konabilen, klinik olarak kolayca gözden kaçabilen ve günlük aktivitelerde belirgin aksamalara neden olmayan bozulma mevcuttur. Hafif düzeyde ama sürekli hafıza problemleri ve olaylara ait detayları hatırlamakta zorlanma izlenir. Oryantasyon korunmakla beraber zamanın takibi, yargılama ve problem çözme, toplumsal ilişkiler, hobiler ve ev yaşamının sürdürülmesi gibi konularda basit problemler yaşanabilir. Patolojik olarak tipik bulgular olan diffüz ve nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar artmış, sinapslarda kayıp, entorhinal korteks ve hipokampusta hücre kaybı gelişmiştir.

**Erken evre:** Bellek problemleri en önemli özelliktir. Yakın geçmişte olan olaylar ve konuşulanlar hatırlanamaz fakat kişiler halen adreslerini, önemli günlük olayları doğrulukla hatırlar, kognitif bozukluklarına rağmen sosyal ilişkilerini bağımsız olarak sürdürebilir. Zamanla ilgili problemler mevcuttur. Yön ve adres bulmada sorun yaşayabilirler. Kompleks

olan günlük yaşam aktivitelerini yapmakta zorluk çekerler. İşyeri performansı, randevulara uyabilme, yazışma yapabilme, mali konuları yürütebilme, tek başına araba kullanma veya toplu taşıma araçları ile yolculuk, hobilere devam edebilme, ev aletlerini kullanabilme, eşyaların yerini bulma, yemek planlama ve hazırlama, ev bakımında zorluk vardır. Kişisel bakımları genellikle normal olmakla birlikte bazen takip edilerek uyarılmaları gerekebilir. Kelime bulmakta zorluk, duraklayarak konuşma, bulunamayan kelime yerine başkasını söyleme şeklinde lisan bozukluğu ortaya çıkar. İçeride kapanma, duygulanımda küntleşme, emosyonel cevapsızlık, defisitini inkar gibi belirgin davranış bozuklukları gözlenir.

**Orta evre:** Kognitif fonksiyonlar genel olarak azalmıştır. Hastaya ipucu verilse dahi yakın geçmişte yaşanan önemli olaylar hatırlanamaz, uzak hafızada da kayıplar ortaya çıkar. Kendi ismini hatırlasa bile çevresindeki yakınlarının isimlerini hatırlayamayabilir, kişileri karıştırabilir. Lisan bozukluğu, özellikle kelime bulma problemleri çok daha belirgindir. Özellikle zaman oryantasyonu etkilenir, ancak sıklıkla görsel-uzaysal oryantasyon ile ilgili problemler de eklenir. Yargılama, karar verme, soyut düşünme ve problem çözme yetenekleri belirgin olarak bozulmuştur. Kişilik değişimi ve davranış bozuklukları gözlenir. Kızgınlık ve şüphecilik sıktır. Hastalar yerinde duramayıp amaçsız hareketler yapabilirler. Bağırma, tehdit veya saldırganlık gibi davranış bozuklukları gösterebilir, yalnız kalmaktan korkabilirler. Günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilmek için başkasının yardımına ihtiyaç duyarlar. Temel aktivite olan giyinme, yemek yeme, kişisel hijyen, oturdukları evin temizliği ve güvenliği gibi konularda belirgin bozulma mevcuttur.

**İleri evre:** Bu evrede hastaların yaşamalarını sürdürmek için devamlı yardıma ve bakıma gereksinimi vardır. Yalnızca kişi oryantasyonu mevcuttur. Daha sonraları bakıcılarını tanımazlar, konuşma ve iletişim yeteneğini tamamen kaybederler. Karar verme ve basit problemlerin üstesinden gelme yetenekleri tamamen kaybolmuştur. Hastanın bağımsız hareket yeteneği de giderek kaybolur. Önce üriner daha sonra fekal inkontinans gelişir. Bu evrede bazı fizik ve nörolojik bulgular ortaya çıkar. Ekstremitelerde rijidite, kontraktür ve deformiteler oluşur. Yakalama, emme gibi primitif refleksler yanında Babinski refleksi ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla araya giren aspirasyon pnömonisi, ürosepsis, pulmoner emboli, yatak yaraları gibi nedenlerle kaybedilirler.

AH için standardize değerlendirmelerle beraber 'National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association' (NINCDS/ADRD) gibi tanı kriterleri kullanılmaktadır (EK 1).

### **2.1.2.2 Bellek kaybı**

Bellek bozukluğu AH tanısında başlıca koşuldur. AH, bellek dışında nöropsikolojik defisitlerle de ortaya çıkabilir (örn., disfazi veya yürütücü fonksiyonlarda hafif anormallikler, apati, sosyal çekilme veya kişilik değişiklikleri) fakat genellikle bellek bozukluğu en erken gelişen bulgudur.

### **2.1.2.3 Lisan bozukluğu, apraksi ve görsel-uzaysal bozukluk**

Lisan bozukluğu, özellikle verbal akıcılık ve kelime bulma zorluğu, genellikle AH'de erken bulgudur. Bazı hastalarda, afazi erken dönemde belirgin bir bulgu olabilir. Ve yaygın kognitif bozukluk daha sonra eklenir. AH tanısına yardımcı olabilecek destek, semantik kategoride (örn., hayvanlar) isimlendirmenin, ortografik olarak sınırlandırılmış isimlendirme görevlerinden (örn., belli bir harfle başlayan kelimeler) daha çok bozulmasıdır.

Praksi ile ilgili zorluklar genellikle hastalığın ileri evrelerinde, bellek ve dil bozuklukları belirginleştikten sonra görülür, buna rağmen bazı olgularda apraksi belirgin olabilir ve alışılmış beceri gerektiren görevleri yapma yeteneği azalabilir.

Görsel-uzaysal yeteneklerdeki azalma sık görülen bir semptomdur. Algısal bozukluk erken dönemde belirgin olabilir, bazı hastalar görsel yönelim bozukluğu ile prezente olurlar. Dikkatli bir arama ile hafif yürütücü işlev bozuklukları genelde bulunur, fakat öz-bakım yokluğu veya teklifsizlik gibi daha belirgin frontal lob bozuklukları genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür.

## **2.2 Parkinson Hastalığı (PH) ve Parkinson Hastalığı Demansı (PHD)**

4336 hastadan oluşan 27 çalışmanın derlemesi sonucu PH'de demans prevalansı % 40 olarak bulunmuştur (1). PHD, sıklıkla postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu hakim motor fenotiple ve davranışsal semptomlarla ilişkili diseksekütif sendrom olarak tanımlanır (32). Yürütücü fonksiyonlarda bozukluk, dikkatte bozulma, demansın şiddeti ile orantısız görsel-uzaysal bozukluk ön plandadır. Hafif bellek bozukluğu mevcuttur. Kelime bulma ve akıcılıkta bozulma dışında lisan fonksiyonları korunmuştur. Depresyon, halüsinasyonlar, apati, delüzyon ve anksiyete davranışsal semptomlar arasındadır (33). PHD, kognitif, davranışsal ve motor özellikler bakımından Lewy cisimcikli demans hastalığına benzer ve AH'den farklıdır (34). AH olan hastalar bellek bozukluklarını inkar ederken, PHD'li hastalar bellek bozukluklarının farkındadırlar, sorulduğu zaman mental problemlerinden

şikayetçidirler. Ayırıcı özelliklerden bir diğeri, PHD hastalarında bilgiyi geri çağırma sorunu olduğundan ipucu verildiğinde hatırlayabilmeleridir. AH olan hastalarda depolama sorunu olduğundan ipucu ile hatırlayamamaktadırlar. Bir kısım PHD hastasında ise yeni bilgiyi depolamada da sorun olabilmektedir. Bu durumu, Lewy cisimcik (Lewy body; LB) tip dejenerasyon veya AH tip patolojinin varlığı, bunların dağılımı ve boyutu belirlemektedir. Bir klinikopatolojik çalışmada pür Lewy cisimcik patolojisi olan hasta grubunda diseksekütif sendromun, pür AH patolojisi hakim olan grupta ise bellek bozukluğunun ön planda olduğu gösterilmiştir (35).

PHD tanısı için önce hastanın PH tanısı alması gereklidir. Hastaların büyük kısmında kognitif bozukluk başlangıçta göze çarpmamakta, yıllar içinde belirginleşmektedir. Yapılan bir çalışmada PH tanısı alan bir hasta grubunda tanıdan 3,5 sene sonra bu hastaların % 10'unda demans geliştiği görülmüş; yıllık insidans 1000 insan yılında 30 olarak hesaplanmıştır (36). Prospektif başka bir çalışmada hasta grubunda demans prevalansı % 16 iken (37), 15 yıl içinde bu hastaların % 84'ünde kognitif bozukluk tespit edilmiş, % 48'i ise demans tanısı almıştır (38). Aynı çalışmada 20 yıl sonra hastaların % 83'ünün demans tanısı aldığı tespit edilmiştir (39).

### 2.2.1 Risk Faktörleri

- İleri yaş (40)
- Ağır motor semptomların olması (40)
  - Konuşma bozukluğu ve aksiyel tutulumun olması (40)
  - Postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğu
- Tremor dominant PH hastalarında postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğu gelişmeden demans olmadığı gösterilmiştir (41).
- Görsel halüsinasyonlar (42)
- Dopaminerjik tedaviden sonra halüsinasyonların başlaması (43)

### 2.2.2 PHD'de Nöropatoloji

PH'deki kognitif yıkımdan sorumlu olan patolojik değişiklikler heterojen ve komplekstir. Başlıca patolojik değişiklik nöronal kayıp ve dejenerasyondur. Fakat hangi alanların başlıca dejenere olduğu, bu dejenerasyonun hangi klinik bulgulardan sorumlu olduğu tümüyle açık değildir. Patolojik değişikliklerin altında yatan sebepler Lewy cisimcik

ilişkili patolojiyi, Alzheimer hastalığı ilişkili patolojiyi, vasküler patolojiyi veya bunların kombinasyonunu içermektedir.

### **2.2.2.1 Lewy cisimcik patolojisi**

PH patolojisi ile ilgili bilgiler 1912'de Frederic H. Lewy'nin PH hastalarında inklüzyon cisimciklerini görmesiyle başlamaktadır (44). Lewy cisimcik olarak bilinen bu sferikal filamentöz inklüzyonlar 100 yıllardır hastalığın patolojisi ile ilgili tartışmaların merkezinde olmuştur. 1997'de Polymeropoulos ve arkadaşları, otozomal dominant PH olan İtalyan akrabalarda ve 3 ayrı Yunan ailesinde presinaptik protein olan  $\alpha$ -sinükleini kodlayan gende mutasyon saptamışlardır (45). Bu buluşu takiben Spillantini ve arkadaşları, idyopatik PH ve DLB'de Lewy cisimcik ile aynı immunohistokimyasal özelliklere sahip olan Lewy nöritlerini tanımlamışlardır (46). Çok geçmeden PH'nin hem sporadik hem de genetik formlarında Lewy cisimciklerdeki  $\alpha$ -sinüklein agregatları gösterilmiştir (47).

PHD'de Lewy cisimcikleri kortikal yapılarda çok miktarda bulunmaktadır. Kortikal Lewy cisimcikleri hematoksilin ve eosin boyaması ile daha farklı morfolojide görünmektedirler. Tipik olarak substantia nigrada olduğu gibi etraflarında kolaylıkla ayırt edilebilen halo bulunmaktadır (48). Kortikal Lewy cisimcikleri PHD'de spesifik patolojik bulgulardandır ve demans ile ilişkilidir (49,50).

### **2.2.2.2 Alzheimer hastalığı ilişkili patoloji**

Alois Alzheimer'in 1907'de AH'nin temel patolojisini oluşturan nöritik plaklar ve nörofibriler yumakları keşfetmesiyle birçok şey öğrenildi. Nörofibriller yumakların ve nöritik plakların yapısı ve bunların demansla ilişkisi araştırıldı. Çift sarmallı filamanların ana bileşeni olan hiperfosforile tau proteinin ve amiloid plakların ana bileşeni olan A $\beta$  peptidin keşfi yine önemli buluşlardandır (51).

Plak ve yumaklar PHD'de göreceli olarak biraz daha sık bulunmasına rağmen demans kliniği ile anlamlı ilişkisine dair yazılar az sayıdadır. Alzheimer hastalığı ilişkili patoloji göstermeyen bir çok PHD vakası rapor edilmiştir. Yine birçok çalışmada PHD'de Lewy cisimcik patolojisine karşın Alzheimer hastalığı ile ilişkili patolojinin demans ile daha zayıf ilişki gösterdiği bildirilmiştir (49).

### 2.2.3 Patolojinin Dağılımı ve Klinikopatolojik İlişki

PH'de başlıca dejenerasyonun substantia nigra da olduğu bulunduktan sonra patolojik değişiklikler ile ilgili bilgiler artmıştır (52). Lewy cisimcik patolojisi önce substantia nigra pars compacta ön kesiminde oluşmakta, daha sonra paranigral, medial ve dorsal alanlara yayılmaktadır. Özellikle melanize ve dopaminerjik nöronlarda nöronal kayıp görülmektedir (53). Bu değişikliklerle striatumda dopamin, tirozin hidroksilaz ve dopamin transport aktivitesinde azalma görülmektedir ki bu da PH'de ki motor semptomlar ile ilişkilidir (54).

PH'de dejenerasyonun substantia nigranın ötesinde, sadece dopaminerjik nükleuslarda değil, bazal kolinerjik yapılarda, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinde, olfaktor yapılarda, raphe nukleusda, lokus coeruleusda, pedunkulopontin nukleusda, hipotalamik nukleusda, spinal nukleus ve kortikal yapılarda da olduğu bilinmektedir. Lewy cisimcik patolojisi, Alzheimer hastalığı ile ilişkili patoloji ve vasküler değişiklikler, bu yapılarda nöronal kayıplara sebep olduğu düşünülen başlıca patolojik değişikliklerdir. Özellikle Lewy cisimcik patolojisi çeşitli sinükleopatilerde striatumda gösterilmiştir (55).

Ayrıca Lewy cisimcik patolojisi periferel sinir sisteminde de görülmektedir; otonomik çekirdekler, barsak, kalp, adrenal ve tükrük bezleri gibi (53). Lewy cisimcik patolojisi ayrıca hem limbik hem de neokortikal yapılarda da tarif edilmiştir. Kortikal Lewy cisimcik patoloji yükünün klinik semptomatolojisi ile ve diğer sinükleinopatiler ile ilişkisi araştırılmıştır. Parahipokampal Lewy cisimcik patoloji yükünün demans için belirleyici olduğu ve patolojinin heterojen olduğu gösterilmiştir (56). Yine benzer şekilde PHD'de entorhinal korteks ve anterior singulat kortekste Lewy cisimcik patoloji yükünün kognitif bozukluk ile orantılı olduğu görülmüştür (57).

Parahipokampus ve amigdalada ki Lewy cisimcik patolojinin ağırlığı ile görsel halüsinasyonlar arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca inferior temporal kortikal yapılarıdaki patoloji ile ilişkilendirilmiştir (58).

### 2.2.4 Hastalığın Progresyonu

Braak ve arkadaşları PH hasta beyinlerinde çalışmışlar ve Braak evrelemesini geliştirmişlerdir. Bu evrelemeye göre patolojik değişiklikler glossofaringeal ve vagus sinirlerinin dorsal motor çekirdeklerinde ve olfaktor çekirdekte başlamakta ve caudo-rostral progresyonla mesokortikal ve neokortikal yapılara ulaşmaktadır. Evre 1 ve 2'de patolojik

değişiklikler vardır fakat motor belirtiler substantia nigranın tutulumu ile evre 3 ve 4'te ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki evrelerde ise kognitif yıkım görülmektedir (evre 5-6) (2,3).

Braak'ın evreleme sistemine karşı olan çalışmalar da yayınlanmıştır. Jellinger ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada yaşlı bireylerin % 50'sinde yaygın  $\alpha$ -sinüklein lezyonlarının olduğu ve bu kişilerde nöropsikiyatrik semptomların olmadığı, tek başına Lewy cisimcik patolojisinin olmasının klinik ve prognostik açıdan önemli olmadığı, patolojik  $\alpha$ -sinükleinin anlamlı sitoplazmik ve nöritik birikimi ve bunu nöronal ve sinaps kayıplarının izlemesinin daha anlamlı olduğu anlatılmıştır (59). Patolojik değişikliklerin altında yatan mekanizmalar hala net olarak açıklanamamıştır.  $\alpha$ -sinükleinin fazla üretimi, şaperonların ve diğer ubiquitin-protosom sisteminin disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksiste, mitokondrial disfonksiyon veya bunların bileşiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (60).

### **2.2.5 PHD'de Nörotransmitter Sistemindeki Değişiklikler**

Parkinson hastalarında postmortem striatal dokuda dopamin konsantrasyonlarının azaldığı ilk kez 1960 yılında Hornykiewicz ve Ehringer tarafından yayınlanmıştır (61) ve 1998'de İngilizce olarak tekrar basılmıştır (62). Replasman tedavisi ile ilgili çalışmalar yine o yıllarda yapılmaya başlanmıştır (63,64).

#### **2.2.5.1 Dopamin**

##### **Presinaptik dopaminerjik ölçümler**

PHD'de dopamin ve homovanillik asit konsantrasyonları PH'ye göre daha düşüktür (61,62). Substantia nigra (SN) ki nöron kaybını dopamin kaybı izlemektedir (65). Dopamin transporter yoğunluğu dopamin konsantrasyonundaki azalmayı yansıtır. Bu, PHD hastalarında in vivo ve in vitro olarak ölçülmüş ve PH hastalarındaki seviyelerden daha düşük bulunmuştur (66).

Dopamin transporter yoğunluğu ve substantia nigra çift taraflı anlamlı kayıp olduğu halde başlangıçta iki hemisfer arasında simetrik değildir ve semptomların tek taraflı başlangıcı bu durumu yansıtmaktadır (67,68). PHD'ye ilerledikçe dopamin belirteçlerinin çift taraflı benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir (66).



Nigrostriatal kollateraller yolu ile dopamin alan talamusda da PH hayvan modellerinde dopamin transporter immunoreaktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Yine benzer şekilde nigrotalamik dopaminin PHD'de azaldığı gösterilmiştir (69). Düşük dopamin transporter yoğunluğu ile (özellikle nükleus accumbensde) kognisyondaki azalmaya eğilim olduğu görülmüştür. F-dopa pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada striatal dopaminerjik azalmanın PH hastalarında kognitif bozulmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (70). Yine başka bir çalışmada da PHD, PH ve DLB hastalarında dopamin transporter yoğunluğundaki ilerleyici azalmanın kognitif yıkım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (71).

### **Postsinaptik dopaminerjik ölçümler**

Postmortem analizlerde demansı olmayan PH hastalarında D2 reseptör yoğunluğunun striatumda % 70'den fazla upregüle olduğu gösterilmiş (72), yine bu çalışmada kognitif problemi olan PH hastalarında kognitif problemi olmayan PH hastalarına göre düşük striatal D2 bağlama düzeyleri tespit edilmiştir. Talamusda PH hastalarında kontrol grubuna kıyasla tüm bölgelerdeki D2 reseptörlerinde 2 kat upregülasyon görülmüş fakat PHD hastalarında bu upregülasyonun anlamlı olarak sadece motor talamik ventrointermedius çekirdekte olduğu tespit edilmiştir (73).

Striatum ve talamusdan sonra en çok D2 yoğunluğu kortekte, özellikle temporalde mevcuttur. Temporal kortekste PHD ve DLB hastalarında D2 reseptörleri anlamlı olarak % 40'dan fazla azalmış olduğu gösterilmiş ki bu azalma AH hastalarında gösterilmemiştir (73).

D2 reseptör değişikliklerinin klinik semptomlar üzerine etkisi bulunmaktadır. Azalmış temporal kortikal D2 yoğunluğu, kognitif yıkım ile ilişkili olmakla beraber bunun halüsinasyon ve delüzyonlarla ilişkisi bulunmamıştır (74).

### **2.2.5.2 Asetilkolin**

PHD'de bir diğer major nörotransmitter sistem kolinerjik sistemdir. Beyinde 3 temel kolinerjik kaynak mevcut. Kortikal kolinerjik girdilerin başlıca kaynağı bazal önbeyin kompleksidir (75). 2. kaynak pedinkulopontin nükleus; talamusa, serebelluma ve birçok beyinsapı çekirdeğine girdileri bulunmaktadır (76). 3. olarak striatumda kolinerjik internöronlar vardır, striatal kolinerjik internöronlar striatal nöronların küçük bir kısmını içermektedir (% 1-2) (77). Asetilkolinin ve kolinerjik eksikliğin demans ve kognitif

bozukluktaki önemi 30 yıl önce tanınmaya başlanmıştır (78). Bundan birkaç yıl sonra da PH'de de fark edilmiştir (79,5).

İlk yıllarda PH'de kolinerjik eksiklik olmadığı savunulmuş (80), daha sonraları dopaminin yanında diğer transmitterlerinde eksikliği anlaşılmıştır (4). Birçok çalışmada kolinerjik bazal önbeyin nöronlarında (81), kortikal kolinasetiltransferaz (ChAT) ve asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinde anlamlı azalmalar olduğu vurgulanmıştır (5,6). PHD'de kortikal loblarda ChAT'ın büyük oranlarda azaldığı, AChE'nin daha az oranlarda azaldığı tespit edilmiştir (82). Yine aynı çalışmada PHD'de ChAT'ın azalması kognitif bozulma ile ilişkili bulunmuşken plak veya yumaklarla ilişki bulunmamıştır. PH'de azalmış neokortikal ChAT (özellikle temporal), Meynert çekirdeğindeki nöron sayısı ile orantılı bulunmuş. Bu da, PH'deki kognitif yıkımdan bu kolinerjik nöronların primer dejenerasyonunun sorumlu tutulabileceği fikrini desteklemektedir. Başka çalışmalarla da bu bilgileri doğrulanmıştır. Temporal, prefrontal korteks ve hipokampusta ki ChAT aktivitesinin PH'deki kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu fakat bunun AH patolojisi ile ilişkili olmadığı, kortikal Lewy cisimciklerinin sayısı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (83). In vivo PET ölçümleri ile AChE'nin PHD'lerde tüm korteksde azaldığı rapor edilmiştir (84). PHD'de talamusta uzun parkinsonizm ve demans süresi ile ilgili olarak retiküler, mediodorsal ve sentromedian nükleuslarda ChAT'ın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (85). Genel olarak PHD'de AH'ye göre hem presinaptik kortikal aktivitelerde hem de striatum ve pedinkulopontin nükleusdan talamusa olan projeksiyonlarda kolinerjik kaybın daha fazla olduğu anlaşılmıştır. AH'de de olduğu gibi Lewy cisimcik patolojisi ve geniş hücre kayıpları ile beraber Meynert çekirdeğinin tutulumu gösterilmiştir (86).

Tek-foton emüsyon komputere tomografi (SPECT) çalışmalarında PHD'de korteksin her tarafında veziküler ACh transportunun azaldığı, PH'de ise bu azalmanın sadece pariyetal ve oksipital kortekste olduğu gösterilmiştir (87). Benzer şekilde PET çalışmalarında da AChE aktivitesinin AH'ye göre PHD'de daha fazla azaldığı rapor edilmiştir (88). Bohnen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada çalışma belleği, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarla orantılı olarak kortikal AChE aktivitesinin PHD'de % 21, PH'de % 13 azaldığı görülmüş fakat motor semptomların şiddeti ile ilişki bulunamamıştır (89).

Kolinerjik ölçümlerde büyük oranlarda azalmaların görüldüğü PHD ve DLB hastalarında görsel halüsinasyonların daha çok olduğu tespit edilmiştir. Görsel halüsinasyonu olan DLB hastalarında ChAT defisitinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (90).

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

### **2.2.5.3 GABA**

Anksiyete, insomnia ve artmış gündüz uykusu PHD ve DLB'de sıkça olan şikayetlerdir ve bunlar GABAerjik mekanizmalar üzerinden etki eden benzodiazepin veya modafinil gibi ilaçlara cevap verirler. PHD'de bazal ganglia devresinin GABAerjik bileşenleri muhtemelen etkilenmektedir. İleri dönem PH'de striatumdaki GABAerjik nöronların selektif dentritik düzensizliği rapor edilmiş ve yürütücü fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (91,93).

### **2.2.5.4 Serotonin**

Depresyon PHD ve DLB'de sık görülen semptomlardandır. Bir çalışmada PH'de raphe nukleusun etkilendiği (93) ve DLB'de raphe nukleusta Lewy cisimcik patolojisi ve nöron kaybı bildirilmişken (94), bir diğer çalışmada anlamlı nöron kaybı bulunmamıştır (95). Demansı olan ya da olmayan PH hastalarında striatum, pallidum ve kortekste raphe nöron kaybı ve azalmış serotonin konsantrasyonları açısından fark bulunmamıştır (96). Daha çok transmitter sistemlerdeki dengenin önemli olabileceği söylenmektedir (97).

### **2.2.5.5 Noradrenalin**

PH'de lokus coeruleus dejenerasyonu bildirilmiş ve duygudurum bozukluğu ve silik kognitif değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (96,98). Dopamin ve noradrenalin terminallerinin işaretlendiği PET çalışmasında depresyonu olan PH hastalarında olmayanlara göre singulat korteks, amigdala, talamus ve lokus coeruleusda sinyal azalması gösterilmiş (99). PHD'de PH'ye göre noradrenerjik kaybın daha fazla olduğu rapor edilmiş (98,100). Yine PHD'de PH'ye göre noradrenerjik kaybın kognitif yıkım ve lokus coeruleusda sinapslardaki morfolojik değişiklikler ile orantılı olduğu daha fazla bildirilmiştir (101).

## **2.2.6 PHD Hastalarında Kognitif Profil**

### **2.2.6.1 Dikkat ve yürütücü fonksiyonlar**

Yürütücü fonksiyonlar planlama, başlatma, ardı sıra işleri yapma, kompleks hedefe yönelik davranışları kapsamaktadır (102). Dikkat ve yürütücü fonksiyonlar PHD hastalarında AH hastalarına göre daha bozuk bulunmuştur (103).

Dikkat ve yürütücü fonksiyonlardaki bozukluk, PHD hastalarının günlük yaşamsal aktivite performanslarını etkileyen en önemli unsurlardan biridir (104). Dikkat (105) ve yürütücü fonksiyonların (106) PH hastalarındaki görsel halüsinasyonlar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### **2.2.6.2 Görsel-uzaysal fonksiyonlar**

PHD hastalarında görsel-uzaysal fonksiyonlar AH hastalarına göre daha çok bozulmuştur (107).

### **2.2.6.3 Bellek**

AH hastalarında en erken bozulma epizodik yakın bellekte görülür. Özellikle entorhinal korteksin ve hipokampusun etkilendiği medial temporal lobdaki patoloji ile ilişkilidir.

PHD hastalarında bilgiyi depolamada sorun yoktur, bilgiyi geri çağırma bozukluk mevcuttur, hastalar ipucu verildiğinde hatırlayabilirler (108).

### **2.2.6.4 Lisan**

Cummings ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş kapsamlı bir çalışmada 16 PHD hastası, 35 PH hastası ve 10 AH hastası lisan fonksiyonları yönünden değerlendirilmiştir. Yaş, MMSE ve hastalık süresi açısından benzer deneklerin olduğu çalışmada, PHD hastalarında uygun ses tonu, artikülasyon, hız ve anlaşılabilirlik açısından daha çok bozukluk tespit edilmiştir. PHD hastalarının daha kısa cümle kurduğu ve bu cümlelerin gramer olarak basit yapıda olduğu bildirilmiştir (109).

## **2.3 Transkranyal Manyetik Stimulasyon (TMS) ve Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (KAİ)**

TMS kortikal nöronları uyarmak için kullanılan noninvasif bir methodur. Birçok çalışmada motor korteks uyarılabilirliğini ölçmek için kullanılmıştır.

Periferik duysal stimulus ile motor korteks inhibe olmaktadır. Bu inhibisyon duysal stimulus ile TMS ile korteksin uyarımı arasındaki süreyle ilişkilidir. 2 uyarım arasındaki bu süreye interstimulus interval (ISI) denilmektedir. Sağlıklı insanlarda, ISI'nın yaklaşık 20 ms olan değerlerinde yani kısa latanslarda, periferik duysal uyarı ile motor korteksin inhibe olduğu gösterilmiştir (110). KAİ'nin kortikal kolinerjik aktivitenin göstergesi olduğu

düşünülerek AH hastalarında TMS ile KAİ ölçümleri yapılmıştır. Asetilkolinesteraz inhibitörü kullanmayan AH hastalarında kontrol grubuna göre KAİ cevabında azalma gözlemlenmiştir (7). Yine aynı çalışmada tek doz rivastigmin verilerek tekrar yapılan ölçümde KAİ cevabında bir miktar düzelme olduğu tespit edilmiştir (7). Aynı grubun başka bir çalışmasında da yine AH hastalarında KAİ cevabının azaldığı ve bunun da kortikal kolinerjik aktivitenin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

Bu yöntem kullanılarak AChE inhibitörlerinin uzun dönem etkileride araştırılmıştır. AH hastalarında KAİ cevabının azaldığı gösterildikten sonra tek doz rivastigmin verilerek ölçülen KAİ cevabında düzelme gözlenen bireylerin, 1 senelik tedavi sonrasında kognitif testleri tekrarlandığında pozitif klinik yararlanım görülmüştür. Fakat tek doz rivastigmin sonrası KAİ cevabının değişmediği hastalarda 1 senelik izlemde ilaca cevabın daha kötü olduğu gösterilmiştir (111).

Postmortem çalışmalarda AH'de santral kolinerjik defisit gösterilmesine rağmen frontotemporal demansda gösterilememiştir (112,113). Frontotemporal demans hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında KAİ cevabı açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Bundan yola çıkılarak da bu yöntemin demansın kolinerjik formu ile nonkolinerjik formu ayırımında kullanılabileceği düşünülmüştür (114).

Erken evre AH hastalarında da yapılan çalışmalarda kolinerjik yolların bozulduğu ve sağlıklı gruba göre inhibisyonun azaldığı gösterilmiştir (115).

AH hastalarında yapılan çalışmalardan sonra PH hastalarında da periferik duysal stimulyasyon ile kortikal inhibisyonu araştırılmıştır. 'Off' ve 'on' döneminde yapılan çalışmada 'off' döneminde iken PH hastaları ve sağlıklı grup arasında KAİ cevabı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Dopaminerjik medikasyon ile ise, hastalar 'on' döneminde iken inhibisyonun azaldığı görülmüştür (9). Gilmore ve arkadaşları hafif kognitif bozuklukta bazal önbeyinde kolinasetiltransferaz aktivitesinin azalmadığını göstermişlerdir (116). Yine yapılan çalışmalarda hafif kognitif bozuklukta sağlıklı gruba göre KAİ cevabının değişmediği de görülerek, kortikal kolinerjik nöral devrelerin etkilenmediği düşünülmüştür (117).

Nörokimyasal araştırmalar Lewy cisimcikli demansda kolinerjik defisitinin varlığını göstermiştir (86). AH hastaları ile kıyaslayarak bakıldığında DLB hastalarında da AH hastalarında ki gibi KAİ cevabında azalma bulunmuştur (118).

PH'de görsel halüsinasyonların kolinerjik disfonksiyon ile ilgili olduğu bilinmektedir (119,120). Bu düşünce ile görsel halüsinasyonu olan PH hastalarında KAİ cevabına bakılmış ve görsel halüsinasyonu olan PH grubunda olmayanlara göre KAİ cevabının anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu grupta hastaların görsel-uzaysal fonksiyonlarında, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarında anlamlı bozukluk olduğu bulunmuştur (121).

Her ne kadar KAİ cevabında kortikal kolinerjik etki ön planda olsa da yapılan çalışmalarla diğer nörotransmitterlerin de rolü olabileceği düşünülmüştür. Ratlarla yapılan deneysel çalışmalarda ratların işitme ile ilgili kortekslerinde endojen asetilkolin salınımının glutamaterjik eksitatör postsinaptik potansiyelleri azalttığı görülmüştür (122). Böylelikle, piramidal hücrelerde artmış eksitabiliteyle sonuçlanan glutamaterjik eksitatör artışın, serebral korteksin inhibitör ve eksitatör devrelerinin dengesizliğine yol açtığı ve bunun sonucu olarak KAİ cevabının etkilendiği düşünülmüştür. KAİ cevabında intranöronal devreleri araştırmak için benzodiazepinlerle (GABA A reseptör modülatörleri) yapılan başka bir çalışmada lorezapamın KAİ cevabını azalttığı, diazepamın arttırdığı bildirilmiştir (123). Bu farklılığın sebebinin, benzodiazepinlerin farklı GABA A reseptör alttiplerine affinitelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği ve KAİ cevabı oluşumunda GABA'nın da rolü olabileceği düşünülmüştür

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Denekler ve Çalışma Deseni

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji polikliniğine Ekim 2009 ve Nisan 2011 tarihleri arasında başvuran ve aşağıda özetlenen çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmayı onaylayan Alzheimer hastalarında, demansı olmayan Parkinson hastalarında, Parkinson hastalığı demansı hastalarında yapıldı. Yaş ve demografik özellikleri benzer, nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı yaşlı bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Tablo 3.1'de çalışmayı oluşturan gruplar ve çalışmaya alınma kriterleri özetlendi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve gönüllülerden imzalı onam formu alındı. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından HEK 07/12 numaralı kayıt altında onaylandı.

Hasta ve kontrol grubunda tıbbi hastalık öyküsü, şimdiki hastalıkları ve kullanılan ilaç öyküsü ayrıntılı olarak sorgulandı. PH ve PHD olan hastaların kullanmış olduğu dopaminerjik ilaçların L-dopa eşdeğer dozları (LED) hesaplandı.

Her denekte parkinsonizm motor (bradikinezi, tremor, rijidite, postüral instabilite) ve non-motor bulguları, (kognitif semptomlar, halüsinasyon, uyku bozukluğu v.b.) incelendi. Parkinsonizm şiddetinin değerlendirilmesinde kişiler dopaminerjik ilaç etkisi altında değil iken ('off' döneminde) yapılan UPDRS III (motor bölüm) ve H&Y kullanıldı (EK 2, EK 3).

Hasta ve kontrol grubunun kognitif özelliklerini ölçmek için, mini-mental durum değerlendirme testi, arttırılmış ipuçlu hatırlama testi, geriyatrik depresyon ölçeği, ayların ileri ve geri sayımı, sayı menzili (ileri ve geri), kelime akıcılığı ve kategori akıcılığı testi, Benton yüz tanıma testi, Boston isimlendirme testi, Benton çizgi yönü belirleme testi, iz sürme testi A ve B'den oluşan nöropsikolojik test bataryası kullanıldı.

**Tablo 3.1:** Çalışmaya alınma kriterleri

<b>Çalışmaya alınma kriterleri</b>	<b>PH</b>	<b>PHD</b>	<b>AH</b>	<b>Kontrol</b>
<b>&gt;60 yaş</b>	+	+	+	+
<b>5 yıllık temel eğitimi tamamlamış olmak</b>	+	+	+	+
<b>NINCDS-ARDRA olası AH kriterlerini karşılamak*</b>	-	-	+	-
<b>UK PD Society Brain Bank klinik tanı kriterlerini karşılamak**</b>	+	+	-	-
<b>PHD tanı kriterlerini karşılamak (Emre 2007)***</b>	-	+	-	-
<b>Demansın hafif-orta derecede olması</b>	-	+	+	-
<b>Kognitif bozukluk ile ilgili yakınma olmaması</b>	+	-	-	+
<b>Çalışmaya alınmadan önce en az 2 hafta kolinerjik, antikolinerjik ilaç kullanmamak</b>	+	+	+	+
<b>Aktif sistemik hastalığı olmamak</b>	+	+	+	+
<b>Elektrofizyolojik kayıtlarda artefakt oluşturacak derecede belirgin tremor olmaması</b>	+	+	+	+
<b>Manyetik stimülasyon için kontrendikasyon olmaması****</b>	+	+	+	+

\*NINCDS-ARDRA National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease Related Disorders Association (EK 1)

\*\*UK PD Society Brain Bank Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (EK 4)

\*\*\*PHD tanı kriterleri Emre 2007 (EK 5)

\*\*\*\*Kalp pili, manyetik alan uyumlu olmayan cihaz, vb



### 3.2 Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Nöropsikolojik Testler ve Uygulaması

Bu değerlendirme bireyin performansına göre yaklaşık 1-1.5 saat sürdü. Bu çalışmada global kognitif düzeyi belirlemek için mini-mental durum değerlendirme testi uygulandı. Depresyon taraması için geriyatrik depresyon ölçeği kullanıldı. Dikkati değerlendirmek amacı ile ileri sayı menzili testi, geri sayı menzili testi ve iz sürme A testleri uygulandı. Yürütücü işlevler ise iz sürme B testi, kelime akıcılığı testi ve ayların geri sayım testi ile değerlendirildi. Görsel-uzaysal işlevlerin değerlendirilmesinde Benton yüz tanıma testi ve Benton çizgi yönü belirleme testi uygulandı. Bellek, arttırılmış ipuçlu hatırlama testi, kategori akıcılığı testleri ile değerlendirildi. Lisan fonksiyonunu değerlendirmek için Boston isimlendirme testi kullanıldı (Tablo 3.2).

Parkinson hastalarına ve Parkinson hastalığı demansı olan hastalara nöropsikolojik testler hastalar dopaminerjik ilaç etkisi altında iken ('on' döneminde) yapıldı.

**Tablo 3.2:** Bilişsel süreçler ve çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler

Kognitif süreçler	Testler
Global kognisyon	MMSE*
Dikkat	Sayı menzili testi, iz sürme A testi
Yürütücü işlevler	İz sürme B testi, kelime akıcılığı testi, ayların geri sayım testi
Bellek	Arttırılmış ipuçlu hafıza test, kategori akıcılığı testi
Görsel-uzaysal işlevler	Benton çizgi yönü belirleme testi, Benton yüz tanıma testi
Lisan	Boston isimlendirme testi
Depresyon taraması	Geriyatrik depresyon ölçeği (GDÖ)

\*MMSE Minimental durum değerlendirme testi

### **3.2.1. Nöropsikolojik Test Bataryası**

#### **3.2.1.1. Global Kognisyonun Değerlendirilmesi**

##### **Mini-mental durum değerlendirme testi (MMSE)**

Mini-mental durum değerlendirme testi (MMSE – mini-mental state examination) 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından, hastaların kognitif durumlarının değerlendirilmesi amacı ile oluşturulmuştur (124). Tüm dünyada yaygın kullanımı olan test daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak için standardize uygulama kılavuzu eşliğinde kullanılmıştır (125). Testin Türk toplumu için standardizasyonu, Güngen ve arkadaşları tarafından 2002’de yapılmıştır (126).

Test oryantasyon (yer, zaman), hızlı bellek, dikkat ve hesap yapma, bellek, lisan (isimlendirme, tekrarlama, okuma, üç aşamalı komut, yazma), yapılandırma gibi alt gruplardan oluşmaktadır. Testten alınabilecek maksimum puan 30’dur. 24 – 30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir.

Minimental durum değerlendirme testi, standardize ve eğitimsiz olmak üzere iki çeşittir. Beş yıllık temel eğitimi tamamlamamış olan hastalara MMSE-E (eğitimsiz), 5 yıllık temel eğitimi ve/veya daha sonraki eğitim dönemlerini de tamamlamış hastalara ise standardize MMSE uygulanmaktadır. MMSE, hastaların genel kognitif durumları hakkında bilgi veren bir testtir. Tanısal olmaktan ziyade, tarama amacıyla kullanılmaktadır.

#### **3.2.1.2. Depresyon Varlığının Taranması**

##### **Geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ)**

Geriatrik depresyon ölçeği, Yesavage ve arkadaşları tarafından 1982 yılında geliştirilmiştir (127). Türkiye standardizasyonu, 2000 yılında Ertan ve Eker tarafından yapılmıştır (128). 50 yaş veya üzeri bireylerde, depresyon değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir. GDÖ, 30 sorudan oluşan bir ölçektir. Hastalardan yazılı ölçekteki soruları evet veya hayır şeklinde cevaplamaları istenmektedir. Hasta okur yazar değil ise veya hastanın okumasına engel teşkil eden bir durum var ise testi uygulayan kişi soruları hastaya okuyabilir.

### 3.2.1.3. Dikkatin Değerlendirilmesi

#### Sayı menzili testi (ileri-geri)

Wechler bellek ölçeği-gözden geçirilmiş formu testinin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan sayı menzili testi, işitsel dikkati ölçen testlerden biridir (129). Sayı menzili testi ileri sayı menzili ve geri sayı menzili olarak birbirinden farklı kognitif alanlarla ilişkili olan iki farklı alt testten oluşur. Bu iki alt testin benzerlikleri her ikisinin de işitsel dikkatle ilişkili olmaları ve kısa süreli kayıt kapasitesine bağlı olmalarıyla sınırlıdır. Bu çalışmada bu testler dikkati değerlendirmek amacı ile kullanıldı.

#### İz sürme A testi

İz sürme A testi çalışmada dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılmış bir diğer testtir. Türkiye standardizasyonu Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130).

İz sürme A testinde, hastadan kağıt üzerinde karışık olarak yerleştirilmiş, 1'den 25'e kadar olan sayıları bir çizgi ile birbirini takip edecek şekilde birleştirerek sıraya dizmesi istenir. Testin uygulama süresi kronometre ile tespit edilerek kaydedilir.

### 3.2.1.4. Yürütücü Fonksiyonların Değerlendirilmesi

#### İz sürme B testi

Türkiye için standardizasyonu Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130). Yürütücü fonksiyonların göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları veya yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir.

İz sürme B testinde, test kağıdı üzerinde 1'den 13'e kadar sayılar ve A'dan J'ye kadar harfler karışık olarak yer almaktadır. Hastadan bu sayı ve harfleri kendi aralarında sıralı olacak şekilde (sayı sırası ve alfabe sırasına göre) ve aynı zamanda bir sayı-bir harf gelecek şekilde bir çizgi ile birleştirmesi istenir. Testin tamamlanmasına kadar geçen süre kaydedilir.

#### Kelime akıcılığı testi

Hastaya 'K' harfi ile başlayan özel isim dışındaki kelimeleri 1 dakika süre içinde sayması istenir. Kelimelerin sayısı kaydedilir.

### **Ayların ileri-geri sayımı**

Bireye ilk önce ayları ileri sayması söylenir. Sayabilen kişilere ayları sırayla geri sayması söylenir, süre kaydedilir. Bu çalışmada ayların geri sayımı kısmı yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanıldı.

#### **3.2.1.5. Belleğin Değerlendirilmesi**

##### **Arttırılmış ipuçlu hatırlama testi**

Arttırılmış ipuçlu hatırlama testi, eğitimsiz bireylere de uygulanabilen belleği değerlendiren bir testtir. Grober ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Solomon ve arkadaşları tarafından 7 dakikalık bir test daha dahil edilerek uyarlanmıştır (131,132). Türk örneklemini üzerindeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Saka ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (133).

Hastaya her sayfasında dört şeklin olduğu sayfaların gösterileceği bilgisi verilir. Hastalara her birinde 4 çizim olan 4 farklı kart sırası ile gösterilir. Bu resimleri öğrenmesi ve hatırlaması hedeflenir. Hatırlama 3 oturumda test edilir; toplam puan 3 serbest ve ipuçlu hatırlanan şekil isimlerinin toplamıdır ve en fazla 48 (3x16) puan olur.

##### **Kategori akıcılığı testi**

Hastadan 1 dakika içinde hayvan isimleri sayması istenir. Sayılan kelime sayısı kaydedilir.

#### **3.2.1.6. Görsel-uzaysal Fonksiyonların Değerlendirilmesi**

Görsel asosiasyon korteksinde görüntünün farklı özellikleri ayrı ayrı bölgelerde işlendikten sonra iki ayrı yoldan iletilir. Bunlardan birisi, şeklin durağan özelliklerini ileten ‘ne’ yoludur, arka asosiasyon korteksinin temporal bölgelerinden geçer. İkincisi ise, ‘nerede’ yoludur, paryetal bölgelerden geçer. Şeklin nerede olduğu ile ilgili özelliklerinin algılanmasında Benton çizgi yönü belirleme testi, “ne” olduğunun algılanmasında ise Benton yüz tanıma testi kullanıldı.

### **Benton çizgi yönü belirleme testi**

Benton, Varney, Hamster tarafından 1978'te geliştirilmiştir. Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması Karakaş tarafından yapılmıştır (134). Hastaya 1'den 11'e kadar numaralandırılmış, sayfa üzerinde tek bir merkezden başlayarak değişik açılarda uzanan 11 adet çizginin olduğu sayfa gösterilir. Aynı zamanda hastaya diğer sayfada bulunan çizgilerden iki tanesine karşılık gelen test sayfası gösterilir. Hastadan bu iki çizginin diğer sayfadaki çizgilerden hangileri olduğu söylemesi istenir.

### **Benton yüz tanıma testi**

Türkiye için standardizasyonu Kesinkılıç tarafından yapılmıştır. Bu testte, hastaya her sayfasında bir kişinin fotoğrafı basılmış olan test kitapçığı gösterilmektedir. Her sayfada gösterilen yüzün sahibi olan kişiyi, karşı sayfadaki 6 fotoğraf içinde bulması istenir. Testin devamında gösterilen kişiye ait, karşı sayfada 3 fotoğraf olduğu söylenerek bu 3 fotoğrafı da bulması istenir.

### **3.2.1.7. Lisanın Değerlendirilmesi**

#### **Boston isimlendirme testi**

Hastalara lisan fonksiyonunu değerlendirmek için Boston isimlendirme (kısa formu) uygulandı. Test Kaplan, Goodglass ve Weintraub tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. Öncelikle, nesnelere tanıma ve adlandırma yeteneğini ölçmektedir. Bireysel olarak uygulanan testteki resimler tek tek gösterilmekte ve denekten bunların adlarını söylemesi istenmektedir. Nesnenin adını söyleyemediğinde deneye nesnenin ne yapımda kullanıldığı veya neyle ilgili olduğunu belirten anlamsal bir ipucu verilmektedir. Böyle de hatırlayamadığında, deneye, kelimenin ilk sesini içeren fonemik ipucu verilmektedir. Testin puanları; ipucu verilmeden kendiliğinden doğru hatırlanan, anlamsal ipucu ile hatırlanan ve fonemik ipucu ile hatırlanan kelimelerin ayrı ayrı hesaplanan toplamlarından oluşmaktadır.

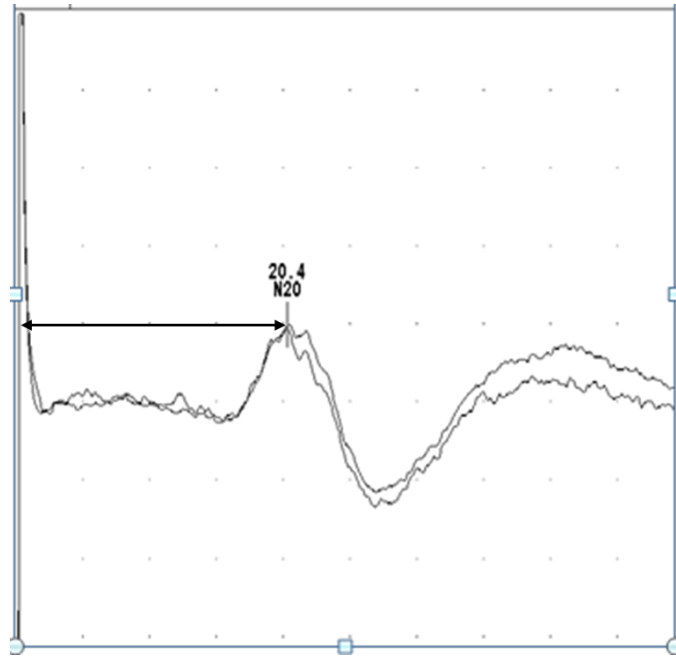
### **3.3. TMS ile Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (KAİ) Ölçümü**

KAİ cevabının ölçümünde somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SEP) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) yöntemleri kullanıldı. Parkinson hastalarının ve Parkinson hastalığı demansı olan hastaların antiparkinson ilaçları TMS uygulamasından 12 saat önce kesildi ve TMS 'off' döneminde çalışıldı. Elektrofizyolojik kayıtlar EMG cihazı

(Medtronic Keypoint, Denmark) ile TMS çalışmaları ise Medtronic MagPro (Parabolic coil MMC-140, 120 mm, 33 Kt/s, Denmark) yapıldı.

Parkinson ve parkinson hastalığı demansı olan hastalarda semptomun ağır olduğu taraf, Alzheimer hastaları ve kontrol grubunda ise sağ taraf, birinci dorsal interosseous kasına 'göbek-tendon' ilkesine göre yüzeysel gümüş/gümüş klorid kayıt elektrodu yerleştirildi (aktif elektrod kasın göbeğine, referans elektrod aynı kasın tendonuna yapıştırıldı).

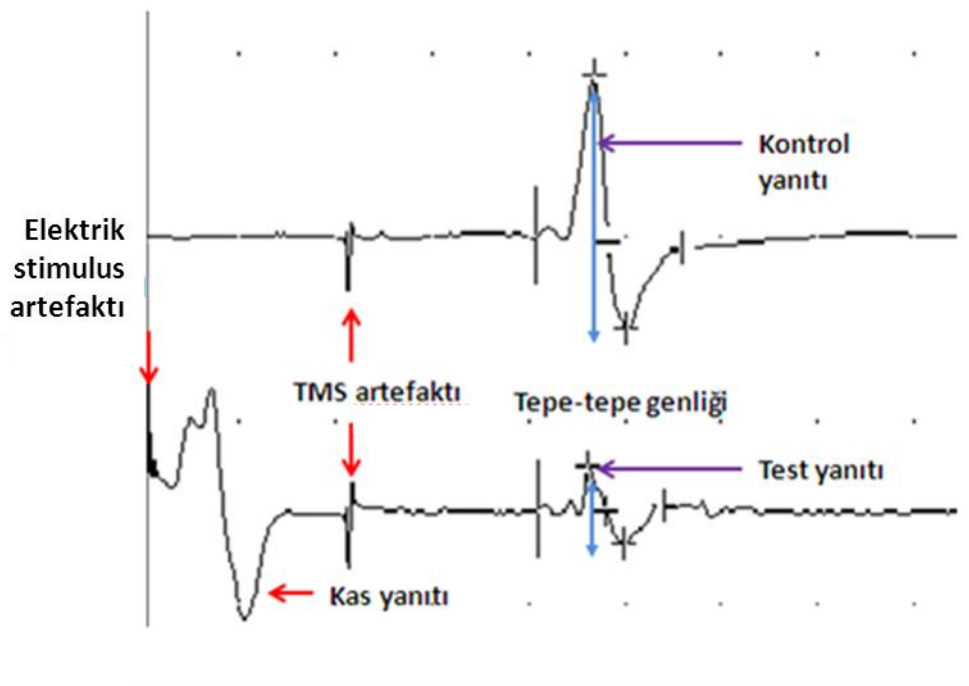
SEP çalışmasında, median sinir, TMS ile uyarılacak motor korteksin kontralateralindeki el bileğinden, minimum kas kontraksiyonu oluşturacak şiddette elektrik stimülatörü ile uyarıldı. Karşı taraf somatosensoriyal kortekste (TMS uygulanacak taraf), aktif elektrotlar uluslararası 10-20 sistemine göre C3' veya C4' pozisyonunda, referans elektrot ise Fpz pozisyonuna yerleştirilerek, median SEP yanıtı kaydedildi. Toplam 250 yanıtın ortalaması alındı. Elde edilen median SEP N20 potansiyelinin tepe latansı ölçüldü (Şekil 3.1). Takiben TMS çalışması yapıldı.



**Şekil 3.1:** Bir denekten elde edilen median SEP kayıt örneği . ISI yı belirlemede kullanılan N20 potansiyeli gösterilmiştir.

TMS çalışmasında, kafa üzerinde, kontralateral I. dorsal interosseous (IDI) kasında optimum yanıt oluşturan nokta tespit edildi. Uyarıcı makara bu pozisyonda sabitlendikten sonra, TMS uyarım şiddeti, bireylerde uyarılan hemisferin kontralateralindeki I. dorsal

interosseous kasında en az 1 mv tepe-tepe genliğinde motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtı oluşturacak stimülatör outputu olarak ayarlandı. Test uyarını olarak TMS'den önce belirli zaman aralıkları ile median sinir kontralateral el bileğinden elektriksel olarak uyarıldı (daha önce gerçekleştirilen SEP çalışmasında yanıt elde edilen şiddette). Median sinir uyarımı ile TMS arasındaki zaman aralığı olarak, daha önce elde edilen median SEP N20 dalga latansına 1 ms eklenerek 8 farklı interstimulus intervali (ISI) seçildi (N20 + 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ms). Çalışmada kontrol uyarını olarak her bir test uyarını öncesi, median sinir elektriksel uyarımı olmaksızın, TMS tek başına uygulandı (MEP<sub>k</sub>). Çalışma sırasında test ve kontrol uyarınları her bir ISI değerinde ardışık olarak 3 kez tekrar edilip MEP yanıtlarının genliklerinin ortalaması alındı. Her bir ISI değerinde elde edilen test MEP tepe-tepe genliğinin, hemen öncesindeki kontrol MEP yanıtına göre yüzde olarak değeri hesaplandı ve bu değerler MEP<sub>t1-t8</sub> olarak adlandırıldı. MEP<sub>t1-t8</sub> değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak genel ortalama hesaplandı (MEP<sub>ort</sub>). Test MEP cevabının, kontrol MEP cevabına göre düşük olması durumu KAI'yi tanımlamaktadır.



**Şekil 3.2:** Şekilde fizyolojik KAI yanıtı görülmektedir. Üstteki yanıt periferik uyarım olmadan TMS ile kortikal uyarım sonrası elde edilen MEP cevabıdır (kontrol MEP yanıtı). Altteki yanıt ise periferik uyarımı takiben (median sinirin elektriksel uyarımı) uygulanan TMS sonrası elde edilen test yanıtıdır. Test yanıtının genliğinin düştüğü görülmektedir (KAI).

### 3.4. Verilerin İstatiksel Analizi

Demografik veriler, nöropsikolojik test verileri, KAI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında öncelikle ANOVA testi gerçekleştirildi. Bu testte istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Karşılaştırılan değerlerde 4 grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmesi halinde iki grubun karşılaştırılması Student t testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak değerlendirildi. Cinsiyet, postüral instabilite, görsel halüsinasyonun varlığı gruplar arasında Ki-kare testi ile analiz edildi.

KAI değerleri ile farklı nöropsikolojik testlerin test performansı arasında ilişkinin varlığı Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Yaş ve eğitim süresi tüm gruplarda benzerdi ( $p>0.05$ ). Beklenildiği üzere, PH grubu ile karşılaştırıldığında, PHD grubunu oluşturan hastaların hastalık süresi daha uzun ( $2.3 \pm 0.5$  vs  $8.4 \pm 1.6$ ;  $p=0.004$ ), UPDRS skoru ile kantitize edilen hastalık motor bulguları daha ağır ( $9.8 \pm 1.6$  vs  $22.9 \pm 1.7$ ;  $p<0.001$ ), L-dopa eşdeğer dozu daha fazla idi ( $345.5 \pm 77.7$  vs  $942 \pm 147.2$ ;  $p=0.003$ ). Daha ileri parkinsonizm durumunda daha sık görülen bulgulardan, postüral instabilite 10 PH hastasının 2’sinde (% 20), PHD grubunda ise 10 hastanın 7’sinde (% 70) görüldü ( $p<0.05$ ). Halüsinasyon ise PH grubunda % 10, PHD grubunda ise % 40 sıklıktadır ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). AH ve kontrol grubunda postüral instabilite ve halüsinasyon yoktur.

### 4.1 Kognitif Değerlendirme Sonuçları

#### 4.1.1 AH ile kontrol grubunda kognitif profilin karşılaştırılması

Hafif-orta derecede demans hastalarının oluşturduğu AH grubunda MMSE skor ortalaması  $18.8 \pm 1.3$ ’tü. Kontrol grubu ile arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Kognitif fonksiyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, belleği değerlendirmek için yapılan arttırılmış ipuçlu hatırlama testinde (AİH) ve yürütücü işlevleri değerlendirmek için yapılan testlerde (iz sürme B, kelime akıcılığı ve ayların geri sayımı testleri) AH grubunun performansı daha düşük idi ( $p<0.05$ , Tablo 4.2).

#### 4.1.2 PH ile kontrol grubunda kognitif profilin karşılaştırılması

PH ve kontrol grubu hastalarında kognitif yakınma yoktu ve MMSE skorları benzer idi ( $28.0 \pm 0.5$  vs  $28.5 \pm 0.5$ ;  $p=0.47$ ). Kognitif fonksiyonlardan dikkat ve yürütücü işlevleri ölçen iz sürme A ve B testi PH grubunda kontrole göre daha bozuk bulundu ( $p=0.003$ ;  $p=0.007$ ), ancak diğer kognitif fonksiyonları kontrollerden farklı değildi.

#### 4.1.3 PHD ile PH grubunda kognitif profilin karşılaştırılması

PH grubunda MMSE skorları normal sınırlar içerisinde idi ( $28.0 \pm 0.5$ ); PHD grubunu oluşturan hastalar hafif-orta demans özelliklerini gösterip, MMSE skorlarının ortalaması  $19.8 \pm 0.7$  idi. ( $p<0.001$ , Tablo 4.2). Kognitif fonksiyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, yürütücü işlevleri değerlendirmek için yapılan testlerde (iz sürme B, kelime akıcılığı ve ayların geri

sayımı testleri) ve belleği değerlendirmek için yapılan artırılmış ipuçlu hatırlama testinde (AİH) PHD grubunun performansı daha düşük idi ( $p < 0.001$ , Tablo 4.2).

**Tablo 4.1:** 4 grubun demografik özellikleri gösterilmektedir

	PH (n=10)	PHD (n=10)	PHvsPHD	AH (n=10)	PHDvsAH	Kontrol (n=10)	AHvsKont
	Ort ± SH	Ort ± SH	p	Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
Yaş	72.0 ± 1.4	75.0 ± 2.2	>0.05	76.0 ± 1.7	>0.05	72.1 ± 2.3	>0.05
Cinsiyet (K/E)	3/7	3/7	>0.05*	4/6	>0.05*	7/3	>0.05*
Eğitim yılı	9.0 ± 1.3	7.9 ± 1.3	>0.05	7.3 ± 1.3	>0.05	8.2 ± 1.1	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	2.3 ± 0.5	8.4 ± 1.6	0.004	2.8 ± 0.6	0.007	-	YP
Halüsinasyon (n/sayı)	1/10	4/10	>0.05	0/10	YP	0/10	YP
Postural instabilite (n/sayı)	2/10	7/10	0.007	0/10	YP	0/10	YP
UPDRS	9.8 ± 1.6	22.9 ± 1.7	<0.001	0.7 ± 0.3	<0.001	0	>0.05
H&Y	1.3 ± 0.2	2.7 ± 0.2	<0.001	0	<0.001	0	YP
MMSE	28.0 ± 0.5	19.8 ± 0.7	<0.001	18.8 ± 1.3	>0.05	28.5 ± 0.5	<0.001
LED (mg)	345.5 ± 77.7	943 ± 147.2	0.003	0	YP	0	YP

YP; istatistiksel analiz yapılmadı, AH; Alzheimer hastalığı, PH; Parkinson hastalığı, PHD; Parkinson hastalığı demansı, UPDRS; (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, H&Y; Hoehn Yahr skalası, MMSE; Minimal durum değerlendirme testi, LED; L-dopa eşeğer doz, Ort; ortalama, SH; standart hata

\* Ki-kare testi ile 4 grubun karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık gözlenmemiştir.

#### 4.1.4 PHD ile AH grubunda kognitif profilin karşılaştırılması

PHD ve AH grubunu oluşturan hastalarda demans hafif-orta derecede idi ve MMSE skorları benzer idi (AH grubunda  $18.8 \pm 1.3$ ; PHD grubunda ise  $19.8 \pm 0.7$  dir.). Bu iki grubun karşılaştırılmasında, kognitif testlerde yalnızca bellek farklılık gösterdi ve beklenildiği gibi Alzheimer hastalarında daha bozuk idi (Tablo 4.2). Diğer kognitif test performansları her iki grupta benzerdi.

**Tablo 4.2:** Çalışma gruplarında nöropsikolojik test bulguları

Kognitif Testler	PH	PHD	PHvsPHD	AH	PHDvsAH	Kontrol	AHvsKont
	Ort ± SH	Ort ± SH	p	Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
MMSE	28.0 ± 0.5	19.8 ± 0.7	<0.001	18.8 ± 1.3	>0,05	28.5 ± 0.5	<0.001
AİH	47.3 ± 0.5	31.8 ± 2.6	<0,001	21.6 ± 3.4	0.03	48.0 ± 0.0	<0.001
Sayı menzili ileri	5.6 ± 0.4	4.4 ± 0.2	0.02	4.3 ± 0.3	>0.05	5.8 ± 0.4	0.01
Sayı menzili geri	3.8 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.01	1.8 ± 0.3	>0.05	4.1 ± 0.5	0.001
İz sürme A (sn)	90.1 ± 8.3	219.1±27.6	<0.001	166.9±31.4	>0.05	56.2 ± 5.0	0.006
İz sürme B (sn)	217.9±23.8	300.0 ± 0.0	0.007	292.9 ± 6.6	>0.05	121.4±21.4	<0.001
Ayların geri sayımı (sn)	26.9 ± 5.8	201.1±40.5	0.002	181.8±40.3	>0.05	50.9 ± 28.9	0.01
Kelime akıcılığı	7.8 ± 1.0	4.3 ± 0.8	0.01	6.6 ± 1.3	>0.05	11.5 ± 1.7	0.03
Kategori akıcılığı	13.6 ± 1.1	7.7 ± 0.8	<0.001	7.1 ± 1.0	>0.05	13.2 ± 1.5	0.003
Boston isimlendirme	26.8 ± 0.8	17.9 ± 2.2	0.002	20.0 ± 1.3	>0.05	27.5 ± 1.2	<0.001
Benton yüz tanıma	19.2 ± 1.2	13.3 ± 1.7	0.01	15.2 ± 0.8	>0.05	19.8 ± 0.8	0.001
Benton çizgiyönü	23.7 ± 1.5	5.8 ± 2.5	<0.001	11.9 ± 2.3	>0.05	20.9 ± 1.2	0.004
Geriyatrik depresyon ölçeği	7.3 ± 1.8	15.6 ± 1.7	0.003	10.0 ± 2.6	>0.05	6.6 ± 1.8	>0.05

Ort; ortalama, SH; standart hata, MMSE; Minimental durum değerlendirme testi, AİH; Arttırılmış ipuçlu hatırlama testi

## 4.2 Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon Çalışması Sonuçları

Tüm gruplarda, 8 farklı ISI sonrası bireylerden elde edilen MEP<sub>t1-t8</sub> değerleri Tablo 4.3'te ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma aşağıda özetlenmiştir.

### 4.2.1 AH ile kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması

Fizyolojik olarak, somatosensoriyal korteksin median sinirin periferik uyarımı ile aktivasyonunun 1-8 ms takiben ölçülen MEP cevaplarının, kontrol MEP cevabına göre düşük olduğu ve bu düşüklüğün intrakortikal inhibisyonu yansıttığı (KAİ) bilinmektedir. Bu çalışmada da kontrol grubunda beklenen KAİ cevabının varlığı (MEP<sub>tort</sub> genliğinde ortalama %55.6 ± 5.0 düşüş) görüldü.

AH grubunda ise MEP<sub>tort</sub> değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (% 92.7 ± 6.6 vs % 55.6 ± 5.0; p<0.05), bir başka deyişle KAİ'nin AH grubunda daha az olduğu ve KAİ bozukluğunun varlığı görüldü (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

### 4.2.2 PH ve kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması

PH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MEP<sub>tort</sub> değerleri arasında farklılık bulunmadı (% 61.4 ± 5.8 vs % 55.6 ± 5.0; p>0.05, Tablo 4.3). Bu bulgu PH grubunda KAİ'nin kontrol grubuna benzer olduğunu işaret etmektedir.

### 4.2.3 PHD ile PH grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması

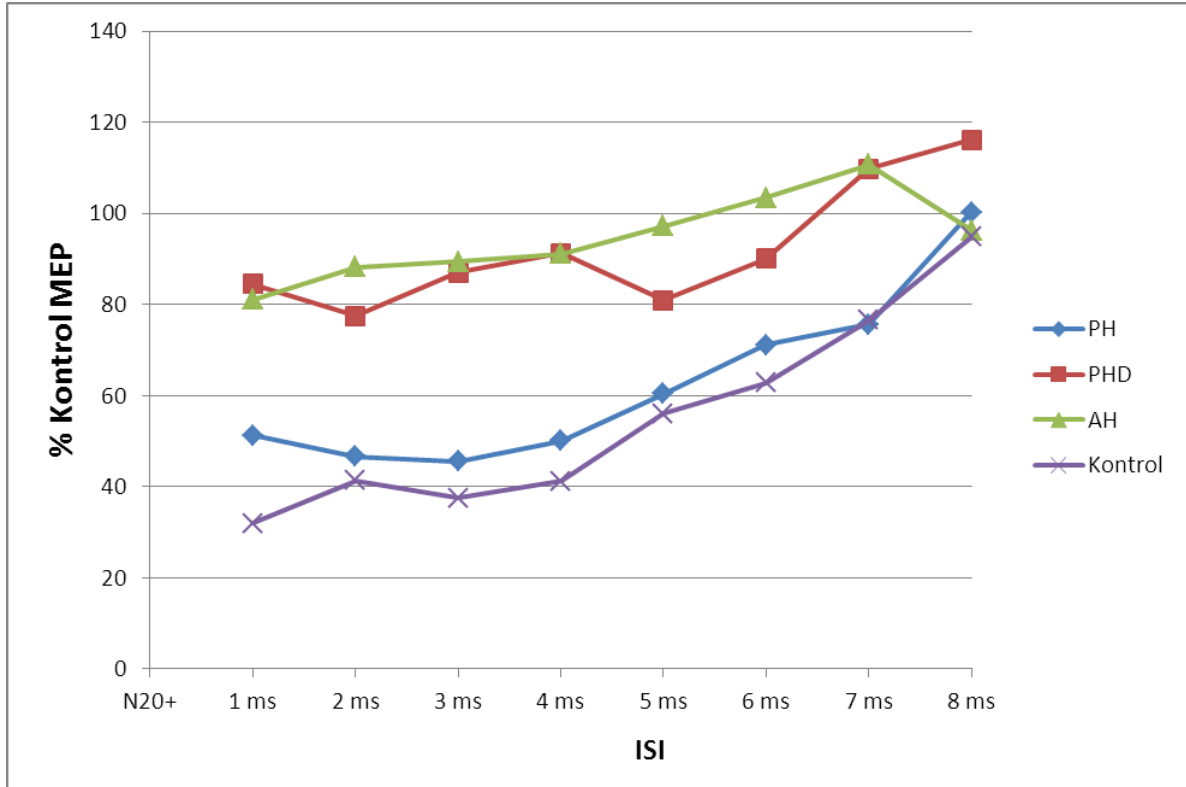
PH ve PHD grubu birbiri ile karşılaştırıldığında, MEP<sub>tort</sub> değerleri PHD grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (% 61.4 ± 5.8 vs % 91.2 ± 5.1; p<0.05). Bu bulgular, PH'da KAİ bozukluğu görülmez iken PHD'de KAİ cevabının bozulduğunu göstermektedir (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

### 4.2.4 PHD ile AH grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması

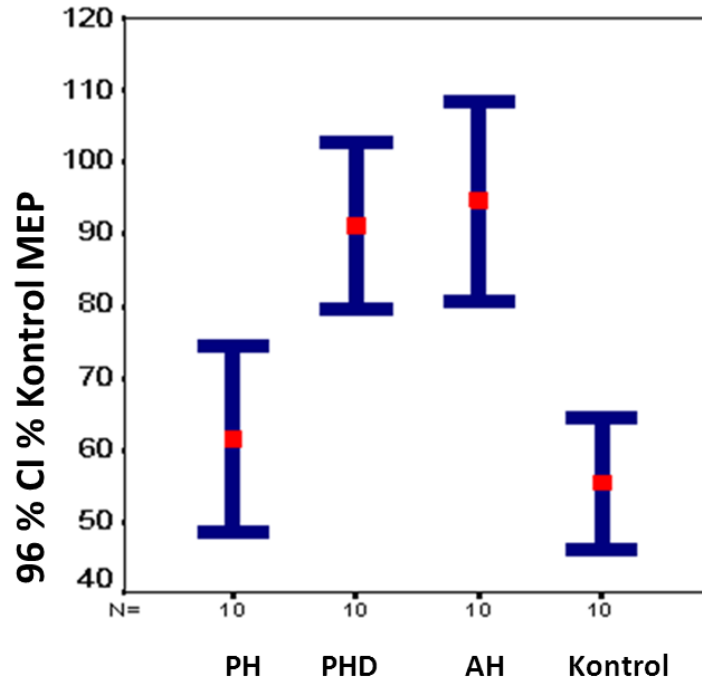
AH ve PHD grubu birbiri ile karşılaştırıldığında ise MEP<sub>tort</sub> değerleri benzerdi (% 92.7 ± 6.6 vs % 91.2 ± 5.1; p>0.05 Tablo 4.3, Şekil 4.2). Bu bulgu PHD grubunda KAİ'nin AH grubuna benzer derecede bozuk olduğuna işaret etmektedir.

#### 4.2.5 PHD ile kontrol grubunda KAİ sonuçlarının karşılaştırılması

AH'na benzer şekilde, PHD grubunda,  $MEP_{\text{tot}}$  değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ( $\% 91.2 \pm 5.1$ ;  $p < 0.05$ ) Bu bulgu, PHD grubunda da KAİ bozukluğunun varlığını göstermektedir (Tablo 4.3, Şekil 4.2).



**Şekil 4.1:** 4 grubun her bir ISI'da ölçülen  $MEP_{t1-8}$  değerleri gösterilmektedir. Yatay eksen de görülen ISI değerleri, her bir birey için ölçülen N20 değerine eklenerek periferik uyarım (median sinirin elektriksel uyarımı) ile kortikal uyarım (TMS ile kortikal uyarım) arasındaki süreyi belirlemektedir. Dikey eksen de herbir grubun kontrol MEP genliğine göre azalması ( $\% MEP_k$ ) olarak ifade edildi. PH ve kontrol grubunda her intervalde  $MEP_t$  değerlerinin benzer olduğu ( $p > 0.05$ ); AH ve PHD grubunda ise PH ve kontrol grubuna göre  $MEP_{t1-8}$  değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.2:** Gruplar arası MEP<sub>tot</sub> değerlerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Dikey ekseninde her bir grubun MEP<sub>tot</sub> değerinin kontrol MEP genliğine göre azalması % kontrol MEP olarak ifade edilmiştir

**Tablo 4.3:** Gruplarda KAI çalışmasında elde edilen MEP<sub>t1-8</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerlerinin karşılaştırılması

MEP <sub>t</sub>	PH	PHD	AH	Kontrol
	% Ort ± SH	% Ort ± SH	% Ort ± SH	% Ort ± SH
MEP <sub>t1</sub>	51.2 ± 9.1	84.5 ± 6.7	81.1 ± 12.1	31.8 ± 4.5
MEP <sub>t2</sub>	46.6 ± 7.0	77.4 ± 6.9	88.2 ± 12.8	41.3 ± 5.5
MEP <sub>t3</sub>	45.6 ± 7.8	86.9 ± 10.8	89.3 ± 8.8	37.5 ± 6.0
MEP <sub>t4</sub>	50.0 ± 7.5	91.2 ± 12.8	91.1 ± 8.7	41.2 ± 8.0
MEP <sub>t5</sub>	60.3 ± 8.0	80.9 ± 5.8	97.2 ± 8.1	56.1 ± 7.6
MEP <sub>t6</sub>	71.1 ± 8.3	90.0 ± 9.2	103.4 ± 6.6	62.7 ± 6.3
MEP <sub>t7</sub>	75.6 ± 10.7	109.8 ± 12.6	110.7 ± 10.8	76.5 ± 7.1
MEP <sub>t8</sub>	100.3 ± 12.2	116.2 ± 9.3	96.2 ± 5.6	94.8 ± 9.1
<b>MEP<sub>tot</sub></b>	<b>61.4 ± 5.8</b>	<b>91.2 ± 5.1</b>	<b>92.7 ± 6.6</b>	<b>55.6 ± 5.0</b>

\***PH vs PHD;** MEP<sub>t1-4</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerlerinde 2 grup arasında anlamlı fark var (p<0.05).

\*\***PH vs Kontrol;** MEP<sub>t1-8</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerleri 2 grupta benzer (p>0.05)

\*\*\* **PHD vs AH;** MEP<sub>t1-8</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerleri 2 grupta benzer (p>0.05)

\*\*\*\***AH vs Kontrol;** MEP<sub>t1-7</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerlerinde 2 grup arasında anlamlı fark var (p<0.05).

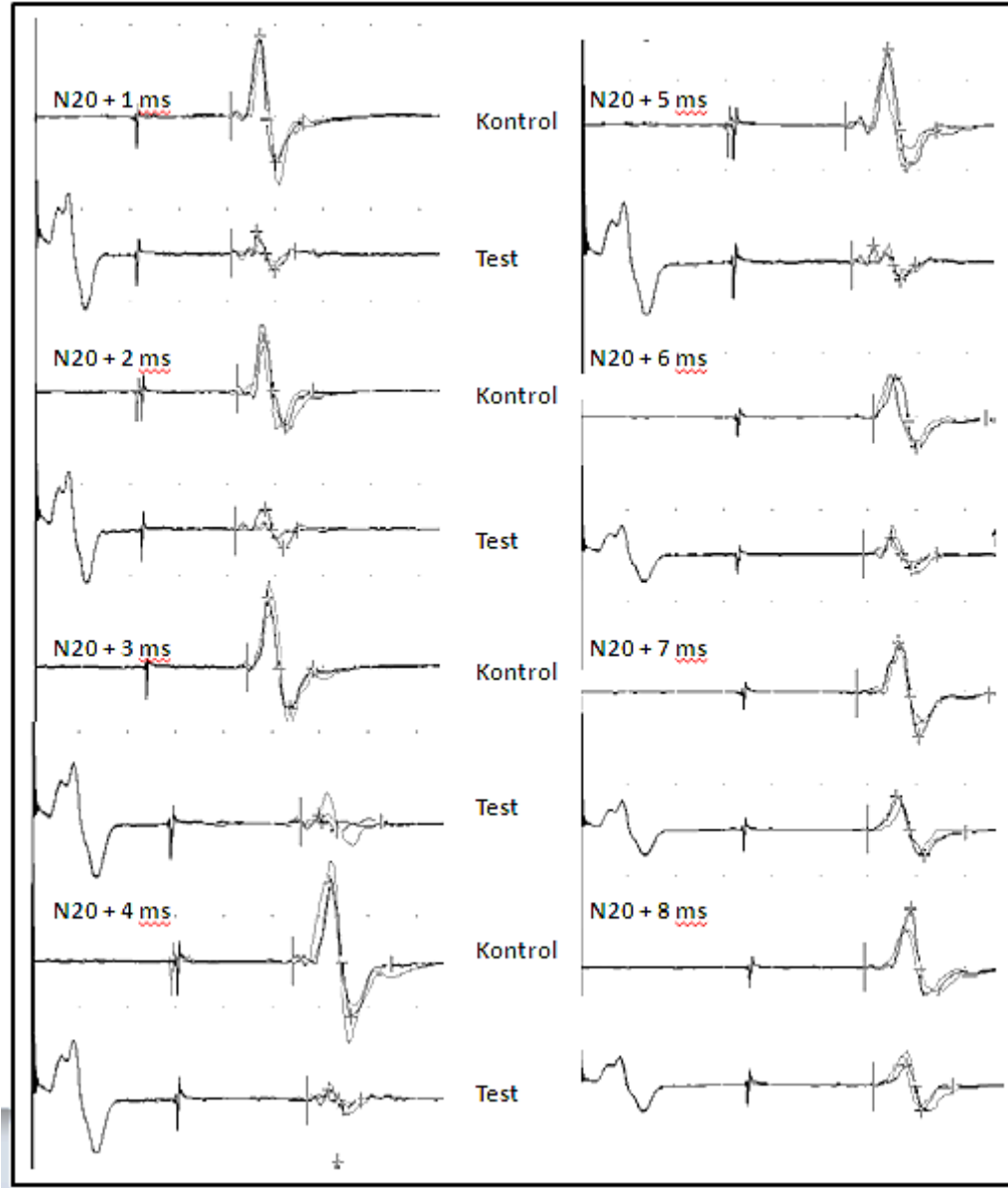
\*\*\*\*\***PHD vs Kontrol;** MEP<sub>t1-7</sub> ve MEP<sub>tot</sub> değerlerinde 2 grup arasında anlamlı fark var (p<0.05).

#### 4.2.6 Grupların MEP<sub>tor</sub> değerleri ile kognitif profil arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Yapılan korelasyon analizlerinde çalışmaya alınan tüm gruplardaki bireylerin MMSE skorları ile MEP<sub>tor</sub> değerleri arasında negatif ilişki saptandı. MMSE skorları düşük olan bireylerde MEP<sub>tor</sub> değerleri daha yüksek bulundu. ( $r = -0.65$ ;  $p < 0.001$ , tablo 4.4) Bir başka deyişle bilişsel fonksiyonlar kötüleştikçe KAİ fonksiyonun da bozukluğu görüldü. Kognitif testlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi halinde; bellek fonksiyonu değerlendiren arttırılmış ipuçlu hatırlama testi ( $r = -0.60$ ;  $p < 0.001$ , tablo 4.4), görsel-uzaysal fonksiyonları değerlendiren testler (Benton çizgi yönü belirleme testi;  $r = -0.48$ ;  $p = 0.002$ ; Benton yüz tanıma testi;  $r = -0.48$ ;  $p = 0.002$ , Tablo 4.4) ve kelime akıcılığı testi ile MEP<sub>tor</sub> değerleri arasında benzer şekilde anlamlı derecede negatif korelasyonun varlığı görüldü. İz sürme testleri, ayların geri sayımı gibi süre bağımlı testlerde süre arttıkça MEP<sub>tor</sub> değerlerinde artma şeklinde pozitif ilişki saptandı, yani yine kognitif fonksiyonlar bozuldukça KAİ cevabının da bozulduğu görüldü (Tablo 4.4).

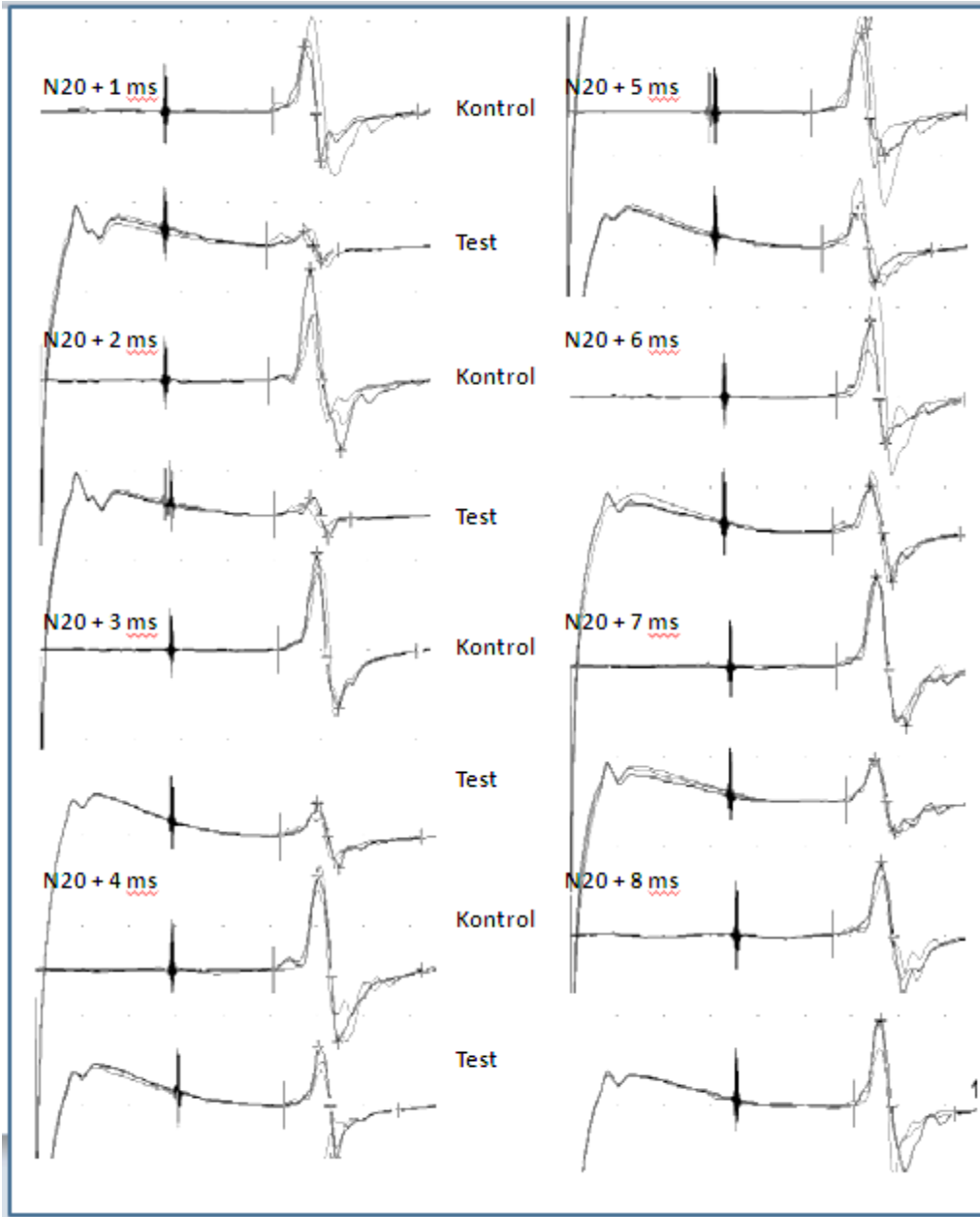
**Tablo 4.4:** MEP<sub>tor</sub> değerleri ile nörokognitif testler arasındaki ilişki

Kognitif Testler	MEP <sub>tor</sub>	
	r	p
MMSE	-0.65	<0.001
AİH	-0.60	<0.001
Sayı menzili ileri	-0.38	0.01
Sayı menzili geri	-0.46	0.003
İz sürme A (sn)	0.60	<0.001
İz sürme B (sn)	0.53	<0.001
Ayların geri sayımı (sn)	0.35	0.03
Kelime akıcılığı	-0.36	0.02
Kategori akıcılığı	-0.49	0.001
Boston isimlendirme	-0.52	0.001
Benton yüz tanıma	-0.48	0.002
Benton çizgiyönü belirleme	-0.48	0.002
Geriatrik depresyon ölçeği	0.14	0.40

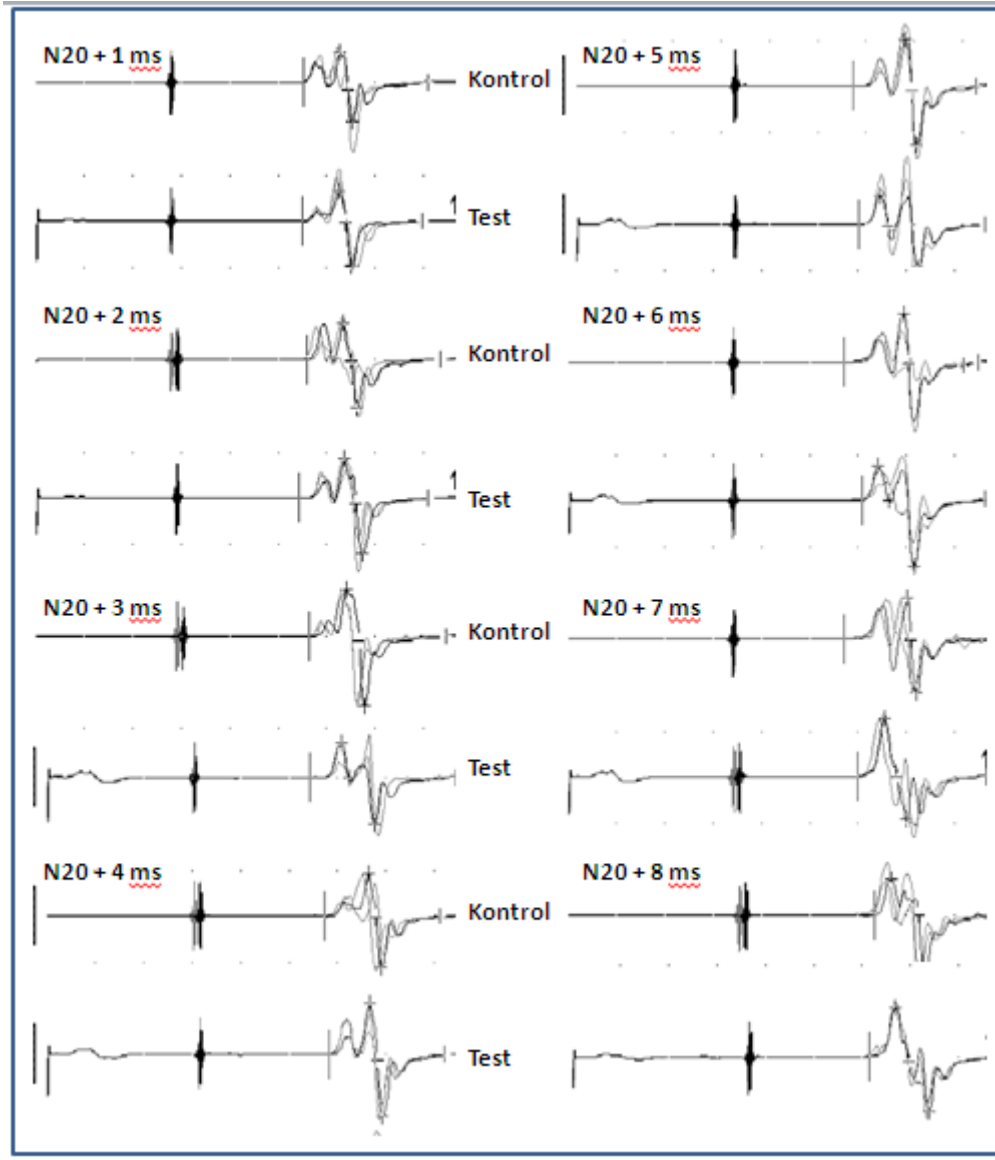


**Şekil 4.3:** Kontrol grubunda bir bireye ait KAİ çalışması örneği. 1 ms ISI' dan itibaren her intervalde kontrol MEP genliğine göre test uyarımı sonrası MEP genliğinde düşme görülmektedir

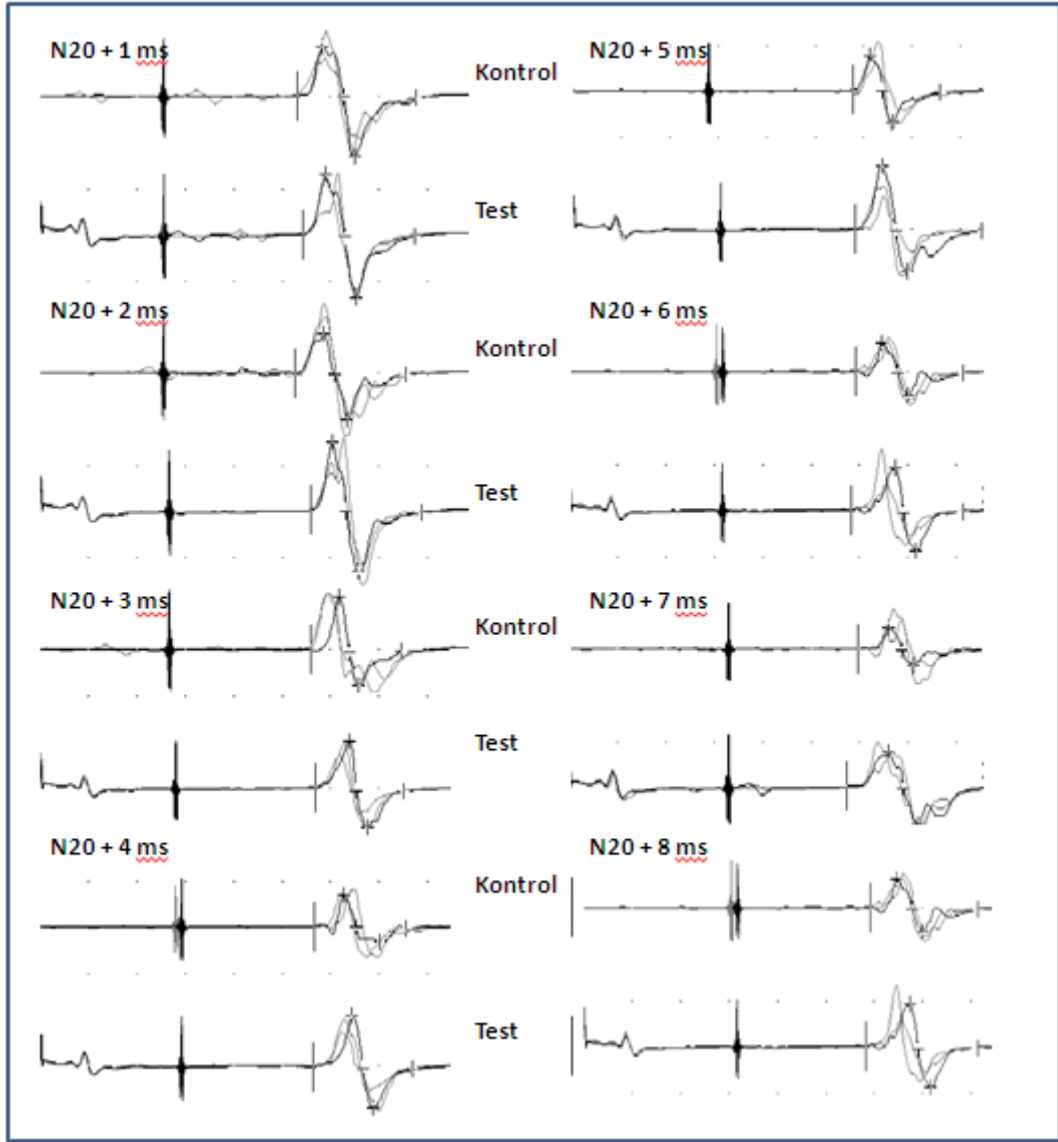




**Şekil 4.4:** PH grubunda bir bireye ait KAİ çalışması örneği. 1 ms ISI'dan itibaren her intervalde kontrol MEP genliğine göre test uyarımı sonrası MEP genliğinde düşme görülmektedir.



**Şekil 4.5:** PHD grubunda bir bireye ait KAI çalışması örneği. 1 ms ISI'dan itibaren her intervalde kontrol MEP genliğine göre test uyarımı sonrası MEP genliğinde düşmenin olmadığı görülmektedir.



**Şekil 4.6:** AH grubunda bir bireye ait KAİ çalışması örneği. 1 ms ISI'dan itibaren her intervalde kontrol MEP genliğine göre test uyarımı sonrası MEP genliğinde düşmenin olmadığı görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığında kognitif bozukluklarla ilişkilendirilen major nörotransmitter asetilkolindir. Postmortem çalışmalarda, AH beyinde kortikal kolinerjik eksikliğin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, kortekse projekte olan kolinerjik liflerde kolinasetiltransferaz (ChAT) ya da asetilkolinesterazı (AChE) belirteç olarak kullanmıştır. 1976'da Davies ve Maloney ve yine 1976'da Bowen ve arkadaşları postmortem hasta beyinde ChAT aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir (135,136). Yine aynı şekilde AChE aktivitesinin azaldığı da yayınlanmıştır (135). Kortekste kolinerjik eksikliğin bölgesel dağılımına bakıldığında en ağır etkilenim entorhinal korteksi de içine alan temporal kortekslerde olmaktadır (28). Geula ve Mesulam'ın 1996'da yayınladıkları çalışmaya göre AH' de buraya projekte olan kolinerjik aksonların % 80' inin kaybı sözkonusudur (28). Buna rağmen primer görsel, primer somatosensoriyal ve primer motor korteks görece daha iyi korunmuştur (% 18-39 kayıp) (28). Bu projeksiyonların ana kaynağı Meynert çekirdeğidir. Bu çekirdek ve diğer subkortikal çekirdekler AH'de dejenerasyona uğramaktadır. Çeşitli biyokimyasal çalışmalarda Meynert çekirdeğinde ChAT aktivitesinin büyük oranda azaldığı (% 30-90) bildirilmiştir (137,138). Pek çok postmortem çalışmada AH'de hastalığın farklı evrelerinde de kortikal ve limbik kolinerjik eksikliğin derecesi ayrıntılı olarak çalışılmıştır. AH'de kortikal kolinerjik denervasyon ve hücre kaybına işaret eden çalışmalar ilk yıllarda ileri evre AH beyinlerinde yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda çalışmalar erken evre AH hastalarında da yapılmıştır. Perry ve arkadaşlarının 1981'de yayınladığı postmortem çalışmada erken evre AH hastalarında kolinerjik denervasyonun olduğu bildirilmiştir (139). Başka bir patolojik çalışmada semptom süreleri 1 yıl olan AH hastalarından elde edilen biyopsi metaryallerinde ChAT aktivitesinin kaybının varlığı gösterilmiştir (140). Bu çalışmalardan farklı olarak daha sonraki yıllarda hafif bulguları olan, erken evre AH hastalarında kortikal ChAT aktivitesinin azalmadığı ve hatta kortekste ChAT kaybı ile hastalık evresi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (116,141,142). Bu çalışmalar kimi zaman çelişkili olmakla birlikte erken dönem AH'de kolinerjik eksikliğin aslında henüz gerçekleşmediği ancak kolinerjik nöronlarda aksonal tansport bozukluğunun olabileceği ve bunun da bu nöronlarda fonksiyonel bozukluğa yol açmış olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın orta ve daha ileri evrelerinde ise kortikal ChAT ve AChE immünoreaktivitesinde azalma ile karakterize kolinerjik nöron kaybı gelişmektedir.

Post-mortem çalışmaların yanı sıra in vivo fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da AH'de kortikal kolinerjik eksikliğin varlığını göstermiştir. Bu çalışmalar daha çok hafif ve orta derecede AH'ye odaklanmıştır. Bu çalışmalardan, kolinerjik belirteç olarak AChE aktivitesini kullanan PET çalışmalarında AH'de kortikal kolinerjik aktivitenin azaldığı ve bu azalmanın özellikle temporal kortekste olduğu gösterilmiştir. Değişik oranlar bildirilmekle beraber hafif-orta derece AH'de bu azalmanın frontal kortekste % 18, temporal kortekste % 34 kadar olduğu gösterilmiştir (143). Ayrıca, bazı çalışmalarda kortikal kolinerjik eksikliğin derecesi ile kognitif fonksiyonlar (örneğin dikkat) arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Örneğin, Bohnen ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları çalışmada, kortikal AChE aktivitesi ile dikkat ve çalışma belleğini değerlendiren testler performansları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (144).

Son zamanlarda, AH'de, kortikal kolinerjik aktivitenin fonksiyonel olarak etkileniminin in vivo gösterilmesinde KAİ yöntemi tanımlanmıştır. Bu yöntemde, ana prensip, sensorimotor kortekste kortiko-kortikal inhibitör devrelerin periferik duysal uyarı ile aktive edilmesi ve böylece motor korteksin inhibe edilerek, motor korteks uyarımı ile elde edilecek cevapta azalma görülmesidir (110). KAİ mekanizmasını araştırmak için sağlıklı deneklerde ilk yapılan çalışmalarda muskarinik blokajla (skopolamin) KAİ cevabının azaldığı görülmüş ve kortiko-kortikal inhibitör devrelerde kolinerjik modulasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (145). AH'de kolinerjik eksikliğin bu yöntemle çalışılması ile ise beklenildiği gibi bu hastalarda KAİ cevabının bozulduğu görülmüştür (7). Ayrıca, KAİ cevap bozukluğu olan AH hastalarına tek doz rivastigmin verilmesi halinde ise KAİ cevap bozukluğunun kısmen düzeldiği gösterilmiştir (111).

KAİ cevabı diğer demans tiplerinde de çalışılmıştır. Kortikal kolinerjik eksikliğin olmadığı demanslardan frontotemporal demans hastalarında, KAİ cevabının kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür (114). Aynı şekilde KAİ vasküler demansta da çalışılmış, Alzheimer hastaları ile karşılaştırıldığında vasküler demans grubunda KAİ cevabının daha iyi olduğu gösterilmiştir (146). Bu sonuçlar, KAİ'nin kolinerjik aktivitenin göstergesi olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da, bu bilgilerle uyumlu olarak hafif-orta derecede demansı olan Alzheimer hastalarında KAİ cevabının bozulduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

PH ve PHD'de de kortikal kolinerjik defisit olduğu bilinmektedir. Braak evrelemesine göre hastalığa özgü patolojik değişiklikler glossofaringeal ve vagus sinirlerinin

dorsal motor çekirdeklerinde ve olfaktor çekirdekte başlamakta ve kaudo-rostral progresyonla mesokortikal ve neokortikal yapılara ulaşmaktadır. Hastalığın ilk evrelerinde kognitif yıkım görülmemekte ileri evrelerde ana kolinerjik kaynakların tutulumu ile kortikal alanlara kolinerjik desteğin kaybı ve muhtemelen diğer nörotransmitter sistemlerin de etkilenimi sonucu kognitif yıkım görülebilmektedir. Ruberg ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmada PH'de frontal AChE'nin % 35 azaldığı, PHD'de ise bu azalmanın % 68 olduğu bildirilmiştir (147). Bu oranlar AH karşılaştırıldığında benzer ya da fazladır (148).

Yine in vivo fonksiyonel görüntüleme çalışmalar ile de kortikal kolinerjik eksikliğin PH ve PHD hastalarında olduğu gösterilmiştir. PHD'de PET ölçümleri ile AChE'nin tüm korteksde azaldığı bildirilmiştir (78). Bohnen ve arkadaşlarının yaptığı nörogörüntüleme çalışmasında genel kortikal AChE aktivitesinin PHD'de % 21, PH'de % 13 azaldığı görülmüştür (89). SPECT çalışmalarında da PHD'de kortekste yaygın olarak veziküler ACh transportununun azaldığı, Parkinson hastalarında ise bu azalmanın sadece pariyetal ve oksipital kortekste olduğu gösterilmiştir (87). Bu sonuçlar, kolinerjik aktivitenin PHD'de PH'ye göre daha fazla azaldığı ve hatta kolinerjik eksikliğin bu iki durumda farklı bölgesel özellikler gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. PHD ile AH hastalarında karşılaştırıldığı PET çalışmalarında da AChE aktivitesinin PHD'de AH'ye göre daha fazla azaldığı bildirilmiştir (88).

PH hastalarında kolinerjik aktivite in vivo olarak KAİ yöntemi ile de araştırılmıştır. KAİ yöntemi kullanılarak 'off' ve 'on' döneminde yapılan bir çalışmada 'off' döneminde iken PH hastaları ve sağlıklı grup arasında KAİ cevabı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (9). Hastalar 'on' döneminde (dopaminerjik ilaç etkisi altında), iken KAİ cevabının azaldığı görülmüştür (9). Bu bulgular Parkinson hastalığında KAİ cevabının etkilenmediğini, ancak KAİ cevabının oluşumunda dopaminerjik modülasyonun rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Diğer yandan, aynı çalışmada, hastalar dopaminerjik ilaç etkisi altında iken incelendiğinde, KAİ cevabının parkinsonizm bulgularının ağır olduğu tarafta daha bozuk olduğu gözlenmiş ve bu bulgu da dopaminerjik ilaçların diskinezi gibi yan etkilerinin hastalığın daha çok etkilenen tarafında daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (9). Bu tez çalışmasında dopaminerjik ilaçların KAİ cevabı üzerine etkisi çalışılması amaçlanmadığı için, hastalar 12 saatlik ilaçsızlık dönemini takiben ('off' döneminde) ve parkinsonizm bulgularının ağır olduğu tarafta çalışıldı. Literatür ile uyumlu olarak, PH grubunda KAİ cevabı kontrol grubuyla benzer bulundu ( $p>0.05$ ). Bir başka deyişle, PH'larda KAİ cevabı normal idi.

Parkinson hastalığı demansında ise KAI daha önce çalışılmamıştır ve bu tez çalışmasının özgün özelliğini oluşturmaktadır. Beklediğimiz gibi, PHD hastalarında ('off' döneminde) KAI cevabının AH'lere benzer şekilde bozuk olduğu görüldü. Bu çalışmada, kortikal kolinerjik aktiviteyi yansıtan KAI'nin PH ve PHD grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunması, kolinerjik aktivitenin PHD'de daha fazla bozulduğuna dair olan bilgileri desteklemektedir. Ayrıca, elde edilen bu bulgular ile PH ve PHD arasında daha önce postmortem ve in vivo fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile ortaya konan kolinerjik eksikliğin bölgesel farklılığı desteklenmektedir. Kortikal kolinerjik eksikliğin, PH'de frontal kortikal alanlarda fonksiyonel bozukluk oluşturacak ölçüde gelişmediğini; ancak PHD'de KAI cevabını bozacak derecede frontal kortikal kolinerjik eksikliğin oluştuğunu göstermektedir. PHD'de KAI daha önce çalışılmasa da, Fiore ve arkadaşları görsel halüsinasyonları olan ve olmayan PH hastalarını ayrı ayrı incelediklerinde, görsel halüsinasyonu olan hastalarda olmayan gruba göre KAI'nin daha bozuk olduğunu ve bu hastaların nöropsikolojik test performanslarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (123). Görsel halüsinasyon ve KAI bozukluğunun santral kolinerjik disfonksiyonu gösteren iki epifenomen olduğu ve görsel halüsinasyonu olan PH hastalarının PHD için prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir (121). Gerçekten de görsel halüsinasyon PHD hastalarında % 41-87 arasında görülürken, demansı olmayan PH hastalarında bu oran % 7-15 arasındadır (149). Bu tez çalışmasında incelenen PHD hastalarının da 4/10'unda, PH hastalarının ise yalnızca birinde görsel halüsinasyon vardı. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık göstermese de PHD hastalarımızda halüsinasyon daha fazla görüldü.

Bu tez çalışmasında tüm gruptaki hastalar nöropsikolojik testlerle ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler, bu hastalıklar için daha önce tanımlanan kognitif profili destekleyecek özellikteydi: PH hastalarında yürütücü işlevlerde yavaşlık, AH'de ise PHD'den farklı olarak belirgin bellek bozukluğu görüldü.

Bu deneklerde, kortikal kolinerjik bozukluğun nörofizyolojik göstergesi olarak KAI, nöropsikolojik göstergesi olarak kognitif test performanslarının birbiri ile ilişkisi değerlendirildiğinde MMSE ve dikkat, yürütücü işlevler ve belleği test eden tüm testlerde kognitif performans kötüleştikçe KAI bozukluğunun arttığı görüldü. Bu bulgu, KAI çalışması ve nörokognitif performansın kortikal kolinerjik bozukluğa bağlı geliştiği hipotezini desteklemektedir. AChE aktivitesinin ölçüldüğü PET çalışmalarında da PH ve PHD hastalarında kortikal kolinerjik denervasyon arttıkça dikkat ve yürütücü fonksiyonları

değerlendirmek için yapılan testlerdeki performansın azaldığı gösterilmiştir (80). PHD'de depresif belirtiler sık görülür. Depresyon kolinerjik sistem ile değil, daha çok serotonerjik sistem bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada da kognitif fonksiyonlarla KAİ arasında önemli ölçüde ilişki görülürken, GDÖ ile bu ilişki gözlenmedi. Bir başka deyişle KAİ ile ölçülen fonksiyonel kortikal kolinerjik aktivite bozukluğu ile depresif semptomların ağırlığı birbiri ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada KAİ yöntemi ile ölçülen kortikal kolinerjik aktivitenin PH'de bozulmadığı ancak PHD'de bozulduğu ve bu bozukluğun AH ile benzer derecede olduğu gösterilmişti. Bu bozukluk derecesi kognitif performansla anlamlı benzerlik göstermektedir. Bu bulgular en az iki nedenle anlamlıdır: 1- PH ve PHD'de kortikal kolinerjik eksikliğin farklılıklar gösterdiği, PHD'de frontal kortikal alanların da etkilendiği bilgisini nörofizyolojik bir yöntemle doğrulamakta ve buna fizyolojik kanıt sunmaktadır. 2-Ucuz ve hızlı bir yöntem olarak KAİ, PHD tanısında güvenilir bir nörofizyolojik belirteç olabilir.



## 6. SONUÇLAR

- 1) Kognitif yakınması olmayan PH hastalarının kontrol grubuna göre yürütücü fonksiyonlarında bozukluk görüldü. Bu bozukluk PHD grubunda PH grubuna göre anlamlı olarak daha belirgindi. Beklenildiği gibi PHD hastalarının belleğinin demansı olmayan PH hastalarına göre daha kötü fakat AH hastalarına göre daha iyi olduğu görüldü.
- 2) Kortikal kolinerjik aktiviteyi değerlendirdiğimiz KAİ, kontrol grubunda normal sınırlardaydı, demansı olmayan PH hastalarında da benzer şekilde normal idi.
- 3) AH hastalarında KAİ cevabının bozulduğu görüldü.
- 4) PHD grubunda AH hastaları ile benzer şekilde KAİ cevabı bozuk idi.
- 5) Tüm gruplardaki bireylerin bilişsel fonksiyonları kötüleştikçe KAİ fonksiyonun da bozulduğu görüldü.

## 7. ÖNERİLER

- 1) PHD hastalarında kolinerjik tedavi sonrasında KAI çalışmalarının tekrarlanması, bu hastalarda gözlenen KAI cevap bozukluğunun kolinerjik tedavi sonrası düzeliş düzelmediğinin açısından bilgi verici olacaktır.
- 2) KAI cevabının, PH hastalarının PHD'ye dönüşmelerinde yordayıcı rolü olup olmadığının belirlenmesi amacı ile PH olgularının takip edilerek, PHD gelişmeden önceki KAI cevabı ile demans gelişimi arasında ilişkinin olup olmadığı incelenebilir.
- 3) Parkinson hastalığının farklı genetik formlarında kortikal kolinerjik aktivitenin tanımlanması amacı ile KAI çalışması planlanabilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
3. Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 1404-10
4. Mann DM, Yates PO. Pathological basis for neurotransmitter changes in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1983, 9: 3-19
5. Perry RH, Tomlinson BE, Candy JM, et al. Cortical cholinergic deficit in mentally impaired Parkinsonian patients. *Lancet* 1983; 2(8353): 789-90
6. 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
7. V Di Lazzaro, A Oliviero, P A Tonali. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 392-97
8. V Di Lazzaro, A Oliviero, F Pilato. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 555-59
9. Alexandra Sailer, Gregory F. Molnar, Guillermo Paradiso. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1883-94
10. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-17
11. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Aguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1546-49

12. Alzheimer A: Uber einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurol Zbl* 1906; 25: 1134
13. Hof P: Alzheimer and his time. In Berrios, G E and Freeman: Alzheimer and the dementias. Royal Society OF medicine Services Limited, London. 1991; 29-55
14. Kraepelin E: Lehrbuch der Psychiatrie. Barth, Leipzig, 1910
15. Dickson DW: Neurodegenerative diseases with cytoskeletal pathology: a biochemical classification. *Ann Neurol* 1997; 42: 541-44
16. Trajanowski JQ, Schmidt ML, Shin RW, et al. From pathological marker to potential mediator of neuronal dysfunction and degeneration in Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* 1993; 1: 184-91
17. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M, et al. Neurofibrillary degeneration and neuronal loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Age* 1989; 10: 709-15
18. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1158-65
19. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:321-39
20. Morris R, Mucke L. Alzheimer's disease: a needle from the haystack. *Nature* 2006; 440: 284-85
21. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58: 1791-1800
22. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice*
23. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 17-24
24. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel Jr, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996; 16: 4491-4500
25. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M, et al. Neurofibrillary degeneration and neuronal loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Age* 1989; 10: 709-15

26. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990; 27: 457-64
27. Mesulam MM. The systems-level organization of cholinergic innervation in the cerebral cortex and its alterations in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1996; 109: 285-98
28. Geula C, Mesulam MM. Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1996; 6: 165-77
29. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor of side show? *Learn Mem* 2004; 11: 43-9
30. Nitsch RM, Slack BE, Wurtman RJ, et al. Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 1992; 258: 304-307
31. Mesulam MM. Some cholinergic themes related to Alzheimer's disease: synaptology of the nucleus basalis, location of m2 receptors, interactions with amyloid metabolism and perturbations of cortical plasticity. *J Physiol (Paris)* 1998; 92: 2293
32. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707
33. Aarsland D, Brønne K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42
34. Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007; 43: 583-600
35. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology or both. *Neurology* 2005; 64: 2069-73
36. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-98

37. Reid WG, Hely MA, Morris JG, et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 327-333
38. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-9
39. 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
40. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-13
41. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006, 21: 1123-30
42. 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
43. Factor SA, Feustal PJ, Friedman JH et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-61
44. Lewy F. Zür pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilk* 1914; 1: 50-5
45. Michael H, Polymeropoulos CL, Leroy E, et al. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7
46. MG Spillantini, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40
47. Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998; 152: 879-84

48. Shults CW, Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1661-8
49. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1916-21
50. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard AC. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773-6
51. Iqbal K, Grundke-Iqbal, I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. *J Alzh Dis* 2006; 9: 219-42
52. Tretiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson, in. *These de Paris*; 1919
53. Jellinger K. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 1-16
54. Ma SY, Røyttä M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci* 1997; 151: 83-7
55. Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VMY, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol* 2002; 52: 205-10
56. Harding AL, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 355-63
57. Kövari E, GG, François R, Herrmann PRH, Canuto A, 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: 83-8
58. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403

59. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol* 2009; 256 (suppl 3): 270-279
60. Brundin P, Li J-Y, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nature Rev* 2008; 9: 741-5
61. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-9
62. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism Relat Disord* 1998; 4: 53-7
63. McGeer PL, Zeldowicz LR. Administration of Dihydroxyphenylalanine to Parkinsonian Patients. *Can Med Assoc J* 1964; 90: 463-6
64. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9
65. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain- II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437-48
66. O'Brien JTDMM, Colloby SM, Fenwick JP, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-25
67. Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naive Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 438-45
68. Tissingh G, Bergmans P, Booij J, et al. Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I] beta-CIT SPECT. *J Neurol* 1998; 245: 14-20
69. Freeman A, Ciliax B, Bakay R, et al. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann Neurol* 2001; 50: 321-9



70. Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 88-93
71. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brein JT. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2005; 32: 1176-85
72. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122(Pt8): 1449-68
73. Piggott MA, Ballard CG, Dickinson HO, McKeith IG, Perry RH, Perry EK. Thalamic D2 receptors in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 231-44)
74. Piggott MA, Ballard CG, Rowan E, et al. Selective loss of dopamine D2 receptors in temporal cortex in dementia with Lewy bodies, association with cognitive decline. *Synapse* 2007; 61: 903-11
75. Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol* 1988; 275: 216-40
76. Heckers S, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the human thalamus: dual origin and differential nuclear distribution. *J Comp Neurol* 1992; 325: 68-82
77. Mesulam MM, Mash D, Hersh L, et al. Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J Comp Neurol* 1992; 323: 252-68
78. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977; 34: 247-65

79. Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, Agid Y. Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* 1982; 232: 129-39
80. Aquilonius SM, Nystrom B, Schubert J, Sundwall A. Cerebrospinal fluid choline in extrapyramidal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 720-5
81. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-8
82. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 413-21
83. Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropath* 2001; 102: 160-6
84. Shinotoh H. [Imaging of brain acetylcholinesterase activity in dementias and extrapyramidal disorders]. *Rinsho shinkeigaku [Clinical neurology]* 2007; 47: 822-5
85. Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, et al. Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 433-8
86. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407-11
87. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 253: 242-7
88. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8
89. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7

90. Perry EK, Kerwin J, Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A. Cerebral cholinergic activity is related to the incidence of visual hallucinations in senile dementia of Lewy body type. *Dementia* 1990; 1: 2-4
91. Zaja-Milatovic S, Keene CD, Montine KS, Leverenz JB, Tsuang D, Montine TJ. Selective dendritic degeneration of medium spiny neurons in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2006; 66: 1591-3
92. Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz AM, et al. Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 545-7
93. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 2004; 318: 121-34
94. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with or without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927-34
95. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005; 128: 338-44
96. 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
97. Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, Tomassoni D, Parnetti L. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mechanisms Ageing Dev* 2006; 127: 158-65
98. Cash R, Dennis T, R LH, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37: 42-6
99. Remy P, Doder M, Less A, Turjanski N, Brooks D. Depression Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128(Pt 6): 1314-22

100. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 986-91
101. Baloyannis SJ, Costa V, Baloyannis IS. Morphological alterations of the synapses in the locus coeruleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 35-41
102. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 377-405
103. Litven I, Mohr E, Williams J, et al. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 25-29
104. Bronnick K, Ehrt U, Emre M, De Deyn PP, Wesnes K, Tekin S, et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1136-42
105. Meppelink AM, Koerts J, Borg M, Leenders KL, van Laar T. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2008; 23:1906-12
106. Barnes J, Boubert L. Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 190-2
107. Stern Y, Richards M, Sano M, et al. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1040-45
108. Dubois B, Pillon B, Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:2-8
109. 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
110. H Tokimura, V Di Lazzaro, Y Tokimura. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *Journal of Physiology* 2000; 532. 2: 503-13

111. V Di Lazzaro, A Oliviero, F Pilato. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1064-69
112. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184-90
113. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1990; 10(suppl 1): 80-4
114. V Di Lazzaro, F Pilato, M Dileone. In vivo cholinergic circuit evaluation in frontotemporal and Alzheimer dementias. *Neurology* 2006; 66: 1111-13
115. Raffaele Nardone, Jürgen Bergmann, Martin Kronbichler. Abnormal short latency afferent inhibition in early Alzheimer's disease: a transcranial magnetic demonstration. *J Neural Transm* 2008; 115: 1557-62
116. Gilmor ML, Erickson JD, Varoqui H, Hersh LB, Bennett DA. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1999; 411: 693-704
117. Kenji Sakuma, Takenobu Murakami, Kenji Nakashima. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 1460-63
118. V Di Lazzaro, F Pilato, M Dileone, et al. Functional evaluation of cerebral cortex in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage* 2007; 37: 422-29
119. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45
120. Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998; 121: 1819-40
121. Fiore Manganelli, Carmine Vitale, Gabriella Santangelo, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2350-55

122. Metherate R, Ashe JH. Synaptic interactions involving acetylcholine, glutamate, and GABA in rat auditory cortex. *Exp Brain Res*. 1995; 107(1): 59-72
123. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. Segregating two inhibitory circuits in human cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2207-14
124. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98
125. Molloy D.W., Standish T.I. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 Suppl 1, 87-94: discussion 143-150
126. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002; 13(4), 273-281
127. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17(1), 37-49
128. Ertan T. Reliability, validity and factor structure of the Geriatric Depression Scale in Turkish elderly: Are there different factor structures for different cultures?. *International Psychogeriatrics*, 2000; 12(2), 163-172
129. Johnstone B, EK. The relationship between the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Attention index and putative measures of Attention Clinical Psychology in Medical Settings 1995; 2(2), 195-204
130. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci* 2009; 283(1-2): 73-78
131. Grober E, Busche H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988; 38 (6): 900-903
132. Solomon S, PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M DeVeaux R . A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998; 55 349-355

133. Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balkan S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21(7): 745-51
134. Karakas S. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları 2004
135. Davies P, Maloney A. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; (II): 1403
136. Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976; 99: 459-96
137. Perry RH, Candy JM, Perry EK, et al. Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss in the nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1982; 33: 311-15
138. Bird TD, Stranaham S, Sumi SM, et al. Alzheimer's disease: choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups. *Ann Neurol* 1983; 14: 284-293
139. Perry EK, Blessed G, Tomlinson BE, et al. Neurochemical activities in human temporal lobe related to aging and Alzheimer-type changes. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 251-256
140. Bowen DM, Benton JS, Spillane JA, et al. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J Neurol Sci* 1982; 57: 191-202
141. Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1401-06
142. DeKosky ST, Ikonovic MD, Styren SD, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002; 51: 145-55

143. Karl Herholz, S Weisenbach, E Kalbe. Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1642-47
144. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of alterations in acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2005; 380: 127-32
145. V Di Lazzaro, A. Oliviero, P. Profice, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000; 135: 455-61
146. V Di Lazzaro, F Pilato, M Dileone, et al. In vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in vascular dementia. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 2494-2500
147. Ruberg M, Rieger F, Villageois A, et al. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Brain Res* 1986; 56: 499-508
148. P. Tiraboschi, L.A. Hansen, M. Alford, et al. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55: 1278-1283
149. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2009;289(1-2):12-17



**EK 1:** NINCDS/ADRDA; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

- Klinik muayene ile konulan ve kognitif tarama testi (örn., mini mental durum muayenesi, MMSE) ile desteklenen demans
- İki veya daha fazla kognitif alanda bozukluk
- Bellek veya diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme
- Bilinç bozukluğunun yokluğu
- Başlangıç 40-90 yaş arasında, sıklıkla 65 yaşından sonra
- Bozukluk ve kötüleşmeleri açıklayabilecek sistemik hastalık veya diğer beyin hastalıklarının olmaması

**EK 2:** UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (18-31.maddeler)

### 18. Konusma

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

### 19. Yüz ifadesi

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

### 20. İstirahat Tremoru

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

### 21. Ellerde aksiyon veya postüral tremor

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

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

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir
- 2- Hafif - orta derecededir
- 3- Belirgin, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir
- 4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlükle gerçekleştirilir

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

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

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir

4- Hareket çok güç yapılabilir

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir

4- Hareket çok güç yapılabilir

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir

4- Hareket çok güç yapılabilir

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

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

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

4- Yardımsız kalkamaz

**28. Postür**

0- Normal erek postür

1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir

3- Kifoza birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır

**29. Yürüme**

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

- 2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir
- 3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu
- 4- Destekle bile hiç yürüyemez

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

0- Normal

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

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

0- Yoktur

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

**EK 3: Hoehn Yahr Skalası (H&Y)**

Evre 0: Bulgu yok

Evre 1: Tek taraflı tutulum

Evre 1.5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre 2: Bilateral tutulum, denge problemi yok

Evre 2.5: Bilateral tutulum, çekme testinde toparlanıyor

Evre 3: Hafif-orta bilateral tutulum ve bir miktar postüral kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız

Evre 4: Şiddetli özürnlük, yardımsız yürüyebilir ve ayakta durabilir

Evre 5: Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı

#### **EK 4: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri**

##### **Dahil olma kriterleri**

1. Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)
2. Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi
3. Kas rijiditesi
4. 4-6 Hz istirahat tremoru
5. Postüral instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)

##### **Dışlayıcı kriterler**

1. Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı progresyonu
2. Tekrarlayan kafa travması öyküsü
3. Kesin ensefalit öyküsü
4. Okülojirik krizler
5. Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
6. Birden fazla akrabada etkilenme
7. Süregen remisyon
8. Üç yıl sonra belirtilerin tek taraflı devam etmesi
9. Supranükleer bakış felci
10. Serebellar belirtiler
11. Erken ağır otonom tutulum
12. Erken ağır demans (bellek, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
13. Babinski belirtisi
14. BT'de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
15. Yüksek doz L-dopaya yanıt alınamaması (malabsorbsiyon dışlanmalı)
16. MPTP'ye maruz kalma

##### **Destekleyici kriterler**

(PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir)

1. Tek taraflı başlangıç
2. İstirahat tremorunun varlığı
3. Progresif seyir
4. Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
5. L-dopaya iyi yanıt (% 70-100)
6. L-dopaya bağlı şiddetli kore
7. Beş yıl veya daha uzun süreli L-dopa yanıtı
8. On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

## **EK 5: Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri (Emre 2007)**

### **Muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı**

#### **A. Temel özellik: her iki temel özellik de bulunmalı**

1. Tanısı 'Queen Square Beyin Bankası' Kriterlerine göre konulmuş Parkinson hastalığının varlığı
2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki tanımlanmış demans sendromunun varlığı:
  - a. Birden fazla kognitif alanda bozulma
  - b. Bu alanlarda premorbid düzeylere göre bir düşüş
  - c. Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)

#### **B. Eşlik eden klinik özellikler**

- Dört kognitif alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanan bozulma, yürütücü işlevlerde bozulma, görsel-uzaysal 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. Aşağıdaki özelliklerin olmaması**

- 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

#### **D. Aşağıdaki özelliklerin olmaması**

- Kognitif ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması:
  1. Akut konfüzyon
    - Sistemik hastalıklar ve anormallikler
    - İlaç intoksikasyonu
  2. DSM IV'e göre major depresyon
- NINDS-ARIEN kriterlerine göre 'muhtemel vasküler demans' ile uyumlu özellikler

### **Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı**

#### **A. Temel özellik: her iki temel özellik de bulunmalı**

1. Tanısı 'Queen Square Beyin Bankası' Kriterlerine göre konulmuş Parkinson hastalığının varlığı

2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki tanımlanmış demans sendromunun varlığı:

- a. Birden fazla kognitif alanda bozulma
- b. Bu alanlarda premorbid düzeylere göre bir düşüş
- c. Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)

**B. Eşlik eden klinik özellikler:**

- Birden fazla alanda varolan kognitif bozukluğun atipik profili; örn. dikkat korunmuş iken saf depo hasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleri ile düzelmiyor) veya resptif tipte (akıcı) afazi
- Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir

VEYA

**C. Aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı**

- 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

**D. Aşağıdaki özelliklerin olmaması**

- Kognitif ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması:
  2. Akut konfüzyon
    - Sistemik hastalıklar ve anormallikler
    - İlaç intoksikasyonu
  2. DSM IV'e göre major depresyon
- NINDS-ARIEN kriterlerine göre 'muhtemel vasküler demans' ile uyumlu özellikler