



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA BEYİN
MORFOLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN MOTOR,
DAVRANIŞ VE ALGI BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mert NAHİR

**Samsun
Ocak-2015**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA BEYİN
MORFOLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN MOTOR,
DAVRANIŞ VE ALGI BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mert NAHİR

1. Danışman

Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN

2. Danışman

Doç. Dr. Albert F. G. LEENTJENS

Samsun

Ocak-2015

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mert NAHİR tarafından, Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN ve Doç. Dr. Albert F. G. LEENTJENS danışmanlığında hazırlanan “Parkinson hastalarında beyin morfolojisindeki değişikliklerin motor, davranış ve algı bulguları ile ilişkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 05/01/2015 tarihinde yapılan sınav ile Anatomi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Mehmet EMİRZEOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

05/01/2015

Doç. Dr. Aydın HİM

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince engin deneyimlerini ve bilgi birikimini benimle her zaman paylaşan, eğitimim için her imkânı sağlayan, yanında yetişmekten gurur duyduğum ve daima kendisini örnek alacağım değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN'e, Hollanda'da tezimin araştırmaları sırasındaki rehberliği ve sabrı için ikinci danışman hocam Doç. Dr. Albert F. G. LEENTJENS'a ve değerli hocalarım Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet UZUN'a ve Anabilim Dalımız öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak Yüksek Lisans ve diğer akademik çalışmalarım süresince gösterdikleri sabır, destek ve fedakârlık için aileme sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA BEYİN MORFOLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN MOTOR, DAVRANIŞ VE ALGI BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Parkinson hastalarının beyin morfolojisindeki değişiklikler ve bunların motor, davranışsal ve algı bulguları ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda klinik bulguların, bölgesel atrofi veya beyin ak maddesinde görünen lezyonlar (AML) ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada Parkinson hastalarında beyin ak maddesinde görülen lezyonların toplam beyin ak maddesine (AMH) oranının, klinik bulgular ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metot: Çalışmaya İdeopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanısı konulmuş 54 İPH ile 26 sağlıklı birey dahil edildi. Deneklerden 1 mm kalınlığında ardışık kesitlerden oluşan beyin Manyetik rezonans (MR) görüntüleri alındı. Alınan görüntülerden BrainSuite programı ile toplam beyin ak madde hacmi (AMH) hesaplandı. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekanslı görüntüler üzerinden FSL programı kullanılarak ak madde lezyon hacimleri (AMLH) belirlendi. Beyin ak maddesinde görünen lezyonların toplam beyin akmaddesine oranı gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca, bulguların affektif ve kognitif semptomlarla ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda İPH'lara ait AMH 324,05 cm³, kontrol grubunda ise 327,67 cm³ olarak hesap edildi (p>0,05). İPH grubunda AMLH 7,62 cm³ hesaplanırken kontrol grubunda bu değer 5,56 cm³ olarak hesaplandı (p>0,05). AMLH'nin kognitif bulgular ile arasında anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı saptandı (P>0,05). Affektif semptomlara ait sonuçlar AMLH ile karşılaştırdığında da birbirleri üzerinde ilişkisinin bulunmadığı saptandı (P>0,05).

Sonuç: Bulgularımıza göre AMLH'nin ile klinik bulgular arasında ilişki görülmezken, AMLH Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda da fark göstermiyordu. AMLH'nin yaşla ilişkisi olması nedeniyle daha genç bireylerde yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ak madde lezyonları; hacim; hacim oranı; Parkinson hastalığı

Mert NAHİR, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, OCAK –2015

ABSTRACT
CEREBRAL WHITE MATTER LESIONS, IN PARKINSON'S DISEASE:
THEIR RELATION TO MOTOR, AFFECTIVE AND COGNITIVE
SYMPTOMS

Aim: Cerebral white matter lesions, in Parkinson's disease (PD): their relation to motor, affective and cognitive symptoms have been studied by many researchers. In those studies, appearing in the regional atrophy or brain white matter lesions (WML) was found to be associated with the clinical findings. In this study, we aimed to evaluate the relation of the ratio of the total brain white matter volume (WMV) and white matter lesions volume (WMLV) to the clinical symptoms in PD.

Material Method: In this study, 54 subjects with diagnosis of the idiopathic Parkinson's disease and 26 healthy subjects were included. Consecutive brain sections of magnetic resonance images with 1 mm thickness were obtained from the subjects. Total brain white matter volume (WMV) was calculated using the BrainSuite software on obtained images. The volumes of white matter lesions were assessed using the FSL software on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. The total brain white matter volumes and white matter lesions volumes were compared between groups. In addition, the relationships between the affective and cognitive findings to the symptoms were examined.

Results: In this study, WMV were 324.05 cm³ in PD and 327.67 cm³ in control group (p>0.05). WML volumes were estimated to be 7.62 cm³ in PD and 5.56 cm³ in control group (p>0.05). There was no correlation between the cognitive findings and WMLV (p>0.05). Additionally, there was no correlation between the affective symptoms and WMLV (p>0.05).

Conclusion: According to our findings, neither the WMLV is related with the effective on clinical symptoms, nor it was different between the patients with PD and controls. Since the WMLV is related to the age, different results can be observed in researches on younger groups.

Keywords: Parkinson's disease, volume, white matter lesions, white matter volume

Mert NAHİR, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University – Samsun, JANUARY – 2015

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

AMH: Cerebral Ak Madde

AML: Ak Madde Lezyonları

AMLH: Ak Madde Lezyon Hacmi

CST: Concept Shifting Task

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

HAMD: The Hamilton Rating Scale for Depression

İPH: İdiopatik Parkinson Hastalığı

LARS: The Lille Apathy Rating Scale

MMSE: Mini Mental State Examination

MR: Manyetik Rezonans

N: Veri Sayısı

NPI: The Neuropsychiatric Inventory

P: Anlamlılık Düzeyi

PH: Parkinson Hastalığı

RF: Radyo Frekansı

SPSS: Statistical Package for The Social Sciences

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VLT: Verbal Learning Test

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parkinsonizm.....	2
2.1.1. Parkinsonizm'in Sınıflandırılması.....	2
2.2. İdiopatik Parkinson Hastalığı.....	4
2.2.1. Klinik Özellikler.....	5
2.2.2. Kardinal Belirtiler.....	5
2.2.3. İkincil Belirtiler.....	7
2.3. Ak Madde.....	9
2.3.1. Projeksiyon Lifleri.....	10
2.3.2. Komissural Lifler.....	10
2.3.3. Asosiasyon Lifleri.....	11
2.4. Ak Madde Lezyonları.....	12
2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.5.1. Görüntü Analizi.....	14
2.5.2. Periventriküler Ak Madde Lezyonları.....	15
2.5.3. Derin Ak Madde Lezyonları.....	15
3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. Materyal.....	16
3.1.1. Çalışma Grubu.....	16
3.1.2. Çalışma Grubunda Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	17
3.2. Metot.....	17
3.2.1. BrainSuite.....	18
3.2.2. FSL.....	19
3.2.3. İstatistik Analiz.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31
EKLER	39
ÖZ GEÇMİŞ	56



1. GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar yaşlanan nüfusla birlikte günümüzdeki en ciddi halk sağlığı sorunlarını oluşturmaktadırlar, prevalansı ise %2,9-30,8 arasında bulunmuştur (Launer ve ark., 1999). Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından (AH) sonra görünen en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır (Lau ve ark., 2006).

Parkinson hastalığı başta substantia nigra olmak üzere, beyin sapında bulunan pigmentli nöronları etkileyen dejeneratif bir olgudur (Adam ve ark., 1997; Fahn ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda hastalığın sıklığının 65 yaşın üstünde %1 olduğu görülmüştür (Adam ve ark., 1997; Maraganore ve ark., 1997). Klinik belirtileri motor, psikiyatrik, otonom, kognitif ve duyuşal olarak sınıflandırılabilir. Başlıca klinik belirtileri ise istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural refleks bozukluğu, depresyon ve apatidir. İdiopatik Parkinson Hastalığının (İPH) ileri evrelerinde bradikineziye, postural fiksasyon, lokomasyon bozuklukları, fonasyon-artikülasyon bozuklukları ve akinezi gibi negatif semptomların yansıra denge ve dik durma zorlukları eklenir (Fahn ve ark., 2000).

Substantia nigra ve beyin sapında bulunun pigmentli nöronların dejenerasyonunun yanında, beyinin ak maddesinde oluşan değişimlerinde nörodejeneratif hastalıklarda klinik tablolara yol açtığı ileri sürülmüştür (Tullberg ve ark., 2002; Laat ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda beyin ak maddesinde oluşan lezyonların varlığının ve şiddetinin özellikle Alzheimer hastalarında görünmekte olan klinik tablolar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Bilgiç ve ark., 2013; Benedictus ve ark., 2014).

Ancak literatürde PH üzerinde benzer çalışmaların azlığı gözlenmektedir. Bu çalışmamızda PH ve yaşa bağılı olarak gelişen ak madde lezyonlarının (AML) varlığını ve miktarını PH grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda belirleyerek, elde edilen değerleri Parkinson hastalarında belirlenen klinik bulgular ile kıyaslamayı, AML'lerin hastalığın klinik seyri ile ilişkisi olup olmadığını gözlemlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinsonizm

Parkinsonizm oldukça genel bir nörolojik semptomlar bütünüdür. Bu semptomlar beyinin birçok dejeneratif hastalığının birleşimidir. Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postural anormallikler ile karakterizedir. Parkinson hastalığı ise Parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantı olup, hareket bozukluğu gurubu hastalıklar arasında en sık görülen tablodur (Adler ve Ahlskog, 2000).

2.1.1. Parkinsonizmin Sınıflandırılması

Parkinson benzeri bozukluklar 4 grupta sınıflanabilir: primer (idiopatik) parkinsonizm, ikincil (edinilmiş, semptomatik) parkinsonizm, heredodejeneratif parkinsonizm ve multipl sistem dejenerasyonu (Fahn ve Przedborski, 2000)

I-Primer (İdiopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Jüvenil Parkinsonizm

I-İkincil Parkinsonizm (Edinsel, Semptomatik)

- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler)
- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı

- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi
- Toksinler: CO, Hg, metanol, etanol
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
- Diğer: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Striatum nekrozlu mitokondrial sitopatiler
- Familyal olivopontocerebellar atrofi
- Nöroakantositozis
- Haller Vorden- Spatz Hastalığı
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Machado-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Parkinsonizm-primer demans kompleksi
- Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon
- Kortikobazal-gangliyonik dejenerasyon
- Multisistem Atrofiler
- Pallidopiramidal hastalık
- Progresif supranükleer paralizi
- Guam'ın parkinsonizm-demans-amyotrofik lateral skleroz kompleksi

2.2. İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH)

Parkinson hastalığını ilk olarak İngiliz hekim James Parkinson (Şekil 1.a) “shaking palsy” (titrek felç) adıyla hastalarda gözlemlediği; istirahat tremoru, hafif kambur postur, ayakların sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gösterme belirtilerini tarif ederek 1817 yılında tanımlamıştır (Parkinson, 1817). Fransız hekimi Jean Marie Charcot (Şekil 1.b) rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orijinal hastalığın tanımını yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (Duvasion, 1987).



Şekil 1. a) Dr. James Parkinson (<http://www.parkinsons.org.uk/content/dr-james-parkinson>)

b) Dr. Jean Marie Charcot (<http://en.wikipedia.org/>)

Parkinson hastalığı nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve 65 yaş üstü popülasyonun %1'ini etkiler (Adam ve ark., 1997; Maraganore ve ark., 1997). Hastalık tipik olarak 50-60 yaşlarında başlar ve yaş arttıkça giderek görülme insidansı da artar. Hastalık daha genç yaşlarda başlayabilir ve hastaların %5'inde 40 yaşından önce başlama öyküsü vardır (Rajput ve Birdi, 1997;). Yapılan prevalans çalışmalarında kadın ve erkekler arasında önemli bir fark bulunamamıştır (Adler ve Ahlkog, 2000).

Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı olup, istirahat tremoru, rijidite, akinezi, bradikinezi veya postural instabilite gibi kardinal belirtileri ortaya çıkmadan önce nonspesifik semptomlardan oluşan prodromal bir dönemde söz konusu olabilir. İlk motor belirtiden önce çabuk yorulma, kişilik değişiklikleri görülebilir. Hastalığın başlangıcı çok tipiktir ve motor belirtiler genellikle istirahat tremor ile başlar. Her hastada değişen düzeyde bradikinezi vardır (Rajput, 1995).

2.2.1. Klinik Özellikler

2.2.2. Kardinal Belirtiler

Tremor: Tremor sıklıkla işaret ve başparmağın ritmik, alternan oppozisyonu ile gerçekleşen stereotipik para sayma hareketidir (Şekil 2). Tremor diğer kardinal belirtilere göre daha yavaş bir ilerleme gösterir (Forno, 1996; Ross ve ark., 1996)



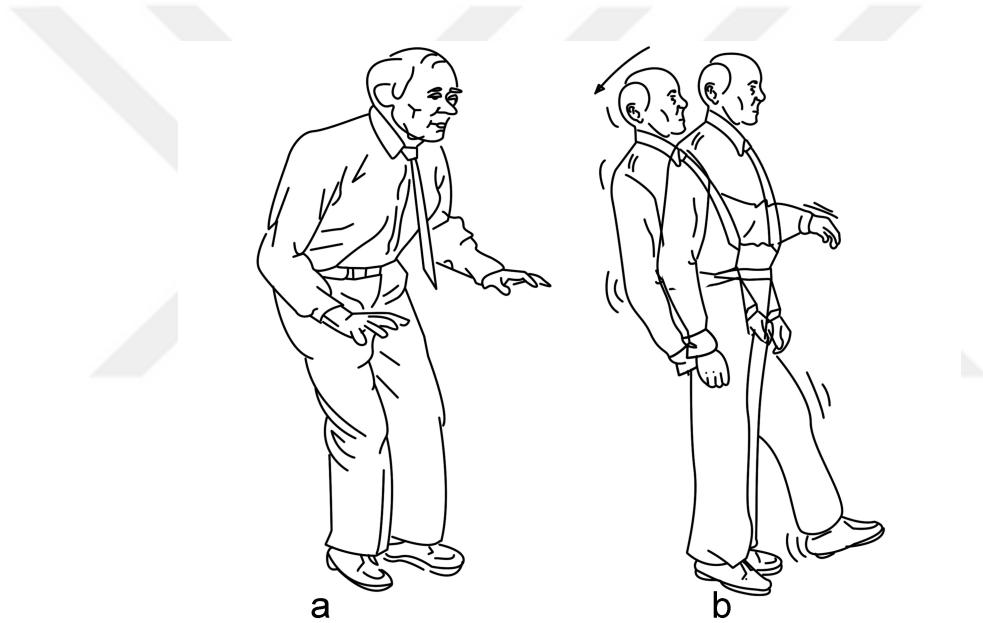
Şekil 2. Tremor görülen hastada sağ başparmağın ritmik hareketi

Rijidite: Hastanın ekstremitelerinde, boyun veya gövdesinin hareket sırasında her yöne ve tüm hareket genişliği boyunca hissettiği kısıtlayıcı karşı direnç rijiditedir (Waters, 2000; Çakmur, 2013). Rijidite istemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan bazı hastalar motor işlevlerini rahat sürdürebilirler ancak bradikinezi hastanın özgürlüğünde rijiditeden daha büyük bir rol oynar (Adams ve ark., 1997; Ertan, 2005)

Akinezi-bradikinezi: Akinezi hareketin yokluğunu, bradikinezi ise hareketin yavaşlığını tanımlar. Hastalarda motor hareketleri başlatmak ve bunları sürdürmek zordur. Hastalarda sadece istemli motor hareketlerde değil, aynı zamanda mimik hareketler, yürürken kolları sallama veya yutkunma gibi otomatik hareketlerde de bir azalma söz konusudur. Hastalığın en fazla özür lülüğ e neden olan semptomları arasında yer alır (Bromberg, 2003) Akinezi ve bradikinezi tüm Parkinson hastalarında görülür hatta “UK Brain Bank” tanı kriterine göre İPH tanısı için bradikinezi şarttır (Stacy, 1999; Tarsy, 2003). Hasta için en fazla kısıtlamaya neden olan semptomları arasında yer alır. Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuyken zamanla bradikinezi ve akinezi de tabloya eklenir. Başlangıçta sadece distal kaslar kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık), zamanla tüm kas grupları etkilenir. Hastalar için özellikle, elin alternan supinasyon-pronasyon hareketi gibi ardı sıra yapılması gereken motor işlevler ve düğme iliklemek gibi kompleks motor işlevler zordur. İşaret parmağı ile başparmağın oppozisyonu gibi ard arda tekrarlanan hareketlerde hareket frekans ve amplitüdünde düşme gözlemlenir. Spontan mimik hareketlerinin ortadan kalkması ve göz kırpmasının azalmasıyla “maske yüz”, hipomimi gelişir. Konuşma monoton (aprosodik) ve alçak sesle, hipofoniktir. Bazen de hecelerin net ifade edilemediği ve kelimeler arasında uygun duraklamaların yapılmadığı, koşarcasına, kelimelerin ardı sıra ağızdan döküldüğü taşifemi adı verilen bir konuşma görülür. Ayrıca hastalarda spontan yutkunmanın azalması ile siyalore vardır. Zamanla bu durum aspirasyonlara ve boğulmalara neden olabilir. Yürüyüş minik adımlarla ve yavaştır. Yine alt ekstremitelerde bradikinezisine bağlı hastalarda yürüme sırasında bir bacak geride kalabilir veya sürüklenebilir. Hastalar özellikle alçak iskemlelerden zorlukla kalkabilirler (Glendinning ve ark., 1994; Adams ve ark., 1997).

Postural İnstabilite: Postural refleksler dik durmamızı ve herhangi bir postürü sürdürürken dengemizi korumamızı, yürüyüş sırasında veya dönüşlerde, yön değiştirirken dengemizi kaybetmememizi sağlar (Brakedal ve ark., 2014). Postüral instabilite, Parkinson hastalığı belirtileri arasında en fazla özürülülüğe neden olanı ve tedaviye en az yanıt verenidir (Jankovich, 2003; Tars, 2005).

Postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğundan postür değişiklikleri, postüral refleks mekanizmalarındaki kayıplar, rijidite ve akinezi birlikte sorumludur. Hastada önce kol fleksiyonu ile başlayan, daha sonra gövde ve boyun fleksiyonun da eklendiği öne eğik bir postür gelişir (Şekil 3). Hasta zamanla öne veya arkaya doğru düşme meyli gösterir (Şekil 3.a , 3.b) (Çakmur, 2003; Ertan, 2005).



Şekil 3. Postural instabilite bozukluğu a) öne eğik postür b) geriye denge kaybı

2.2.3. İkincil Belirtiler

Kognitif Disfonksiyon: Kognitif etkilenme ve davranış bozuklukları PH'da sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. PH'nin erken dönemlerinde mental işlevler korunur. Kognitif testler sıklıkla, dikkat, vizyospasiyal (görsel-mekansal) yetiler, yürütücü işlevler ve kelime akıcılığın etkilendiğini gösterir. Hastalarda düşünce akışı ve soruların yanıtlanması yavaştır ancak doğru yanıt gecikmeli de olsa verilir (bradifreni). Bradifreni, bradikinezinin kognitif analogu gibi görülebilir ancak motor işlevlerdeki kayıpların şiddeti ile paralellik göstermez (Stacky, 1999; Thanvi ve ark., 2003).

İskelet Deformiteleri: Parkinson hastalığında el ve ayak deformiteleri sıktır. Elde ulnar deviasyon, metakarpo falangeal ve distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimal interfalangeal eklemlerin ekstansiyonu ile şekillenen ve striatalel adı verilen bir deformite gelişebilir. Benzer şekilde ayak baş parmağının tonik ekstansiyonu (striatal baş parmak), diğer parmakların pençe şeklinde fleksiyonu ve ayağın inversiyonu ile seyreden ayak deformitelerine rastlanabilir. Gövdenin yana bükülmesi ile skolyoz veya öne bükülmesi ile kifotik bir postür gelişebilir (Ertan 2005).

Ağrı ve Duyusal Semptomlar: Parkinson hastalarının yaklaşık %50'sinde parkinsonizm ile ilişkili ağrı yakınması vardır. Bazı hastalarda ekstremitte veya omuz ağrıları hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından birkaç yıl önce başlayabilir. Nadiren şiddetli hareketsizliğe bağlı hastalarda kompreyon nöropatileri de gelişebilir. Periferik nöropati ile ilişkili olmayan küntlük hissi, yanma, elektriklenme gibi duysal yakınmalar da sıktır ve hastalığın herhangi bir evresinde, tedaviden ve motor belirtilerin şiddetinden bağımsız gelişebilir (Ertan 2005).

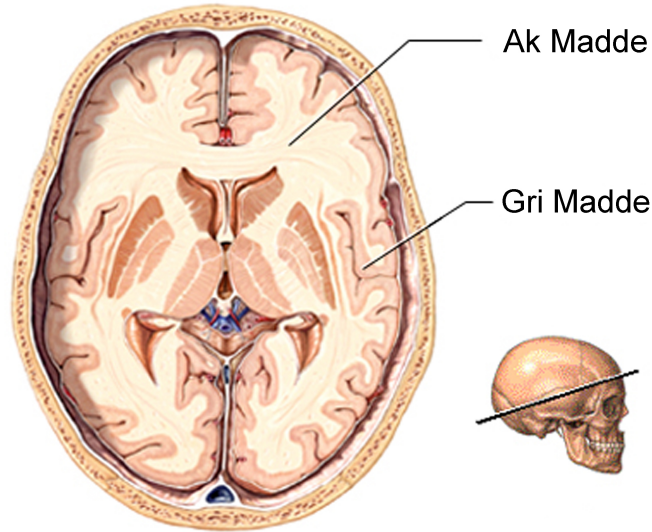
Otonom Disfonksiyon: Otonom belirtiler, özellikle multisistem atrofi grubunda yer alan parkinsonizmlerde ön planda ortaya çıkar. Bununla birlikte PH'nın ilerleyen dönemlerinde spinal otonom nöronlarda dejenerasyona bağlı olarak veya tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçların yan etkisi şeklinde, otonom belirtiler Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde değişen şiddetlerde görülür. Konstipasyon, idrar inkontinansı, cinsel işlev bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon sık rastlanılan otonom belirtilerdir (Ertan 2005).

Uyku Bozuklukları: Parkinson hastalarında oldukça çeşitli uyku bozuklukları, uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaç yan etkileri veya direkt hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişebilir. İstirahat tremoru uykuya dalmayı engelleyebileceği gibi, hastalar bradikineziden dolayı yatakta dönemeyip uykudan uyanabilirler. Sürekli aynı pozisyonda yatmak zorunda kalma gövde ve ekstremitelerde ağırlı tablolara neden olabilir. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere, rüya sırasında aşırı motor aktivitenin

meydana geldiği REM uyku davranış bozukluğu sık görülür ve bazı hastalarda PH semptomlarına öncülük eder (Ertan 2005).

2.3. Ak Madde

Cortexcerebi'nin altında kalan beyin bölümüne, ak madde (substantia alba) denilir. Ak madde içerisinde çeşitli kortikal merkezleri, cortex cerebri'nin diğer merkezlerine veya daha alt merkezlere bağlayan organize yolları oluşturan aksonlar (Şekil 5), miyelin yapımını sağlayan oligodendrositler ile destek görevi üstlenen astrositlerden oluşan glia hücreleri ve çok sayıda kan damarı bulunur. Ak maddede sinir sisteminin en önemli fonksiyonel hücreleri olan nöronlar bulunmaz (Arıncı ve Elhan, 1995).

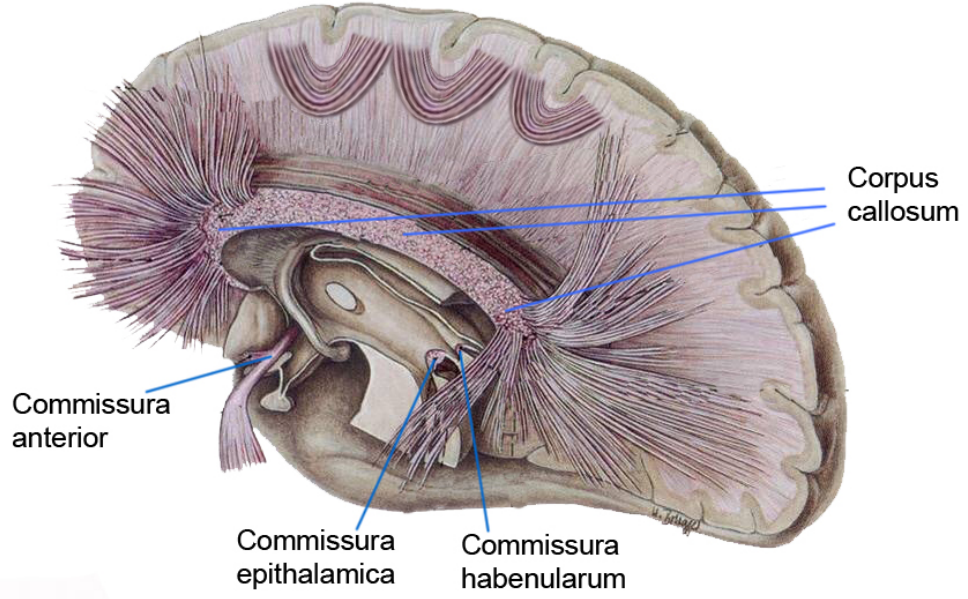


Şekil 4. Cerebral Ak madde ve Cerebral Gri madde

(<https://necesidaddedescubrir.files.wordpress.com/2014/01/sg-y-sb.jpg> 2014)

Beyaz cevherin lifleri üç farklı yönde seyretmeleri nedeniyle 3 bölümde incelenir.

- Projeksiyon lifleri
- Komissural lifler
- Assosiasyon lifleri

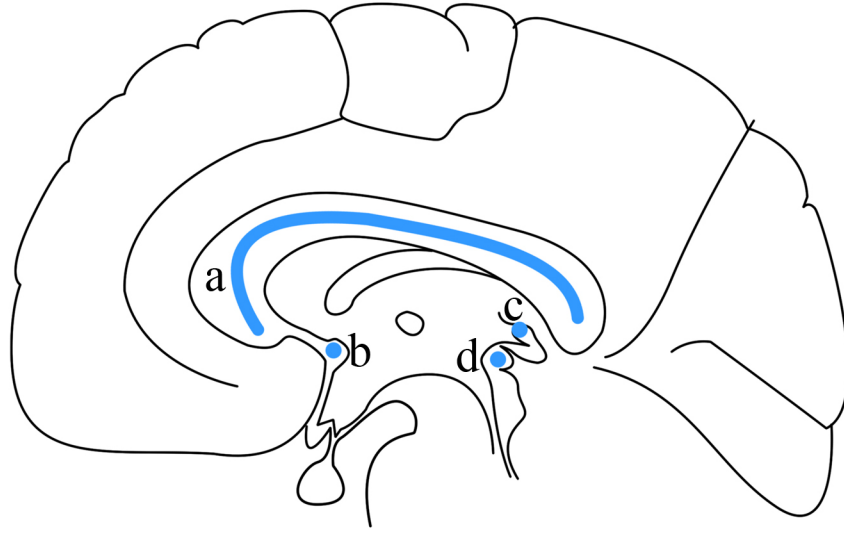


Şekil 5. Ak madde içinde bulunan lifler (Putz ve Pabst, 1994)

Projeksiyon lifleri: Bunlar vertikal yönde seyreden lifler olup, beyin korteksini daha aşağıda bulunan beyin bölümleri ve medulla spinalis'e bağlar veya tam ters yönde medulla spinalis ve beynin alt kısımlarını capsula interna'dan geçerek beyin korteksine bağlar (Arıncı ve Elhan, 1995).

Komissural lifler: Her iki beyindeki eşit merkezleri birbirine bağlayan ve transvers olarak uzanan liflerdir (Şekil 6). Bu lifler belirli yerlerden geçerler bunlar;

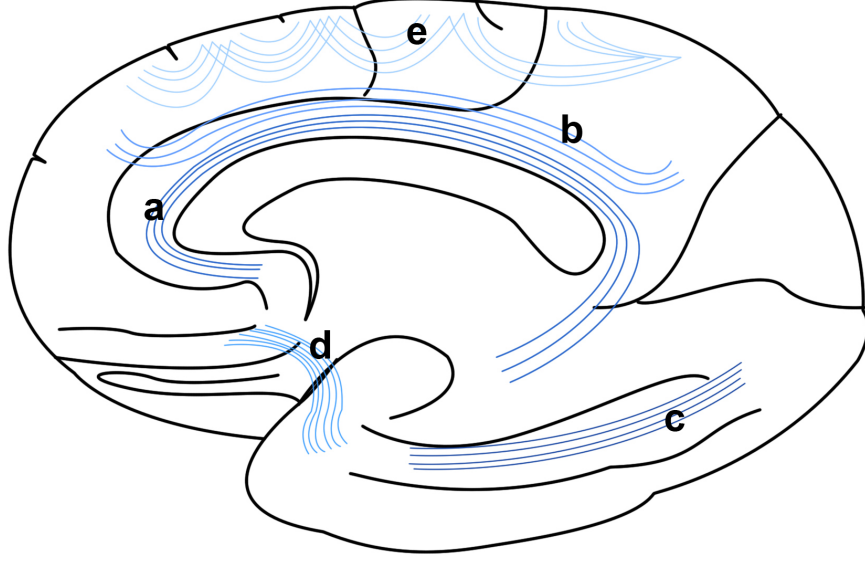
- Corpus callosum
- Commissura anterior
- Commissura epithalamica
- Commissura hippocampi
- Commissura habenularum



Şekil 6. a) Corpus callosum b) Commissura anterior c) Commissura habenularum
d) Commissura epithalamica

Asosiasyon Lifleri: Beynin aynı hemisferlerindeki merkezleri birbirine bağlayan liflerden oluşur (Şekil 7). Sagital yönde uzanan bu lifler, kısa ve uzun lifler olmak üzere iki gruba ayrılır. Fibrae arcuatae cerebri denilen kısa lifler, cortex cerebri'ye yakın olarak bulunur ve komşu iki beyin kıvrımını birbirine bağlar. Uzun lifler daha derinde yerleşir ve belirgin lif demetleri oluştururlar (Arıncı ve Elhan., 1995).

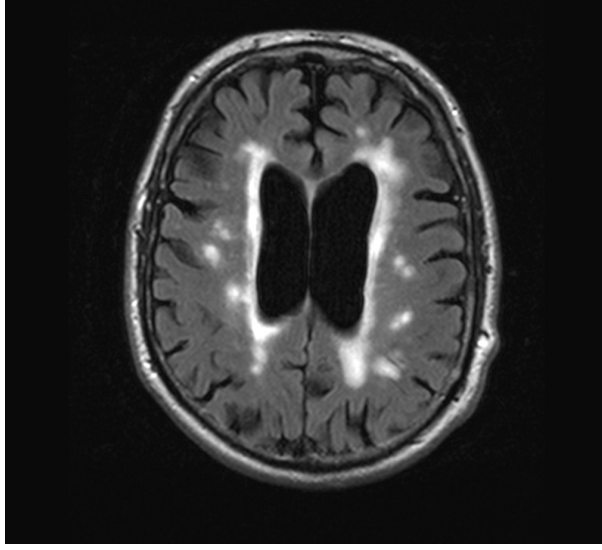
- Cingulum
- Fasciculus longitudinalis superior
- Fasciculus longitudinalis inferior
- Fasciculus uncinatus



Şekil 7. a) Cingulum b) Fasciculus longitudinalis superior c) Fasciculus longitudinalis inferior d) Fasciculus uncinatus e) Fibria arcuatae

2.4. Ak Madde Lezyonları

Ak madde lezyonları yaşlıların ve nörodejeneratif hastalıkların Manyetik rezonans (MR) görüntülerinde sıkça rastlanan, bilişsel ve işlevsel düşüşe neden olan bir bulgudur (Şekil 8). Birçok çalışma bu lezyonların yaşam boyunca gelişen ve serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarla egzejerasyon gösteren non-spesifik bir aksonal hasar belirteci olduğunu düşündürmektedir (Jeerakathil ve ark., 2004; Yoshita ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar bu lezyonların doğrudan kognitif bozukluk ve vasküler hastalıklar ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (Schmidt ve ark., 2003; Taylor ve ark., 2003; Ej ve ark., 2008; Carmichael ve ark., 2010).



Şekil 8. Ak madde lezyonlarının MR görüntüsündeki görünümü

2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları kullanarak kesitsel görüntü elde edilmesini sağlayan ve bu süreçte iyonizan radyasyon kullanmayan bir görüntü yöntemidir. Radyolojik yöntemler içerisinde yumuşak dokuyu en ayrıntılı olarak gösteren yöntem MR'dir. Manyetik rezonans dan elde edilen dijital veri bir bilgisayar yardımı ile görüntüye dönüştürülür. Dijital ortamdaki görüntüler gene bilgisayar yardımı ile üç boyutlu görüntülere dönüştürülebilir. Manyetik rezonans yönteminin önemli bir avantajı da hastanın pozisyonunu değiştirmeye gerek kalmadan istenilen planda görüntüler elde edilebilmesidir (Ceydeli, 2000)

Manyetik rezonans görüntüleme radyo dalgalarını kullanır. Radyo frekansı (RF) olarak isimlendirilen bu dalgaların referansı hücre sıvısı ve lipitler içerisindeki hidrojen atomudur (protonlar) (Oyar, 1998).

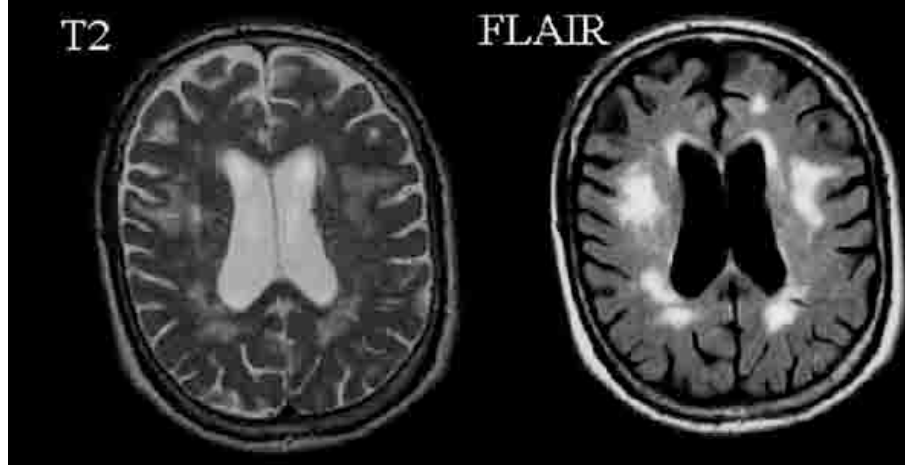
Bir MR görüntüsü şu şekilde elde edilir. Hücre içerisinde bulunan protonlar normal süreçte bir aks etrafında dönüş (spin) yaparlar. Referans kaynağımız olan bu protonların RF'ler ile uyarılabilir duruma getirilmesi gerekir. Bunun için hasta çok güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilir, bu güçlü manyetik alan sayesinde protonlar manyetik alanın vektörü doğrultusunda paralel ve anti paralel dizilim göstererek spin yaparlar. Bu dizilim protonların bir sonraki aşamada RF'ler yardımı ile

uyarılmadan önce standart bir vektörde spin yapmalarını sağlar. Güçlü manyetik alan etkisiyle kesit almaya uygun hale getirilen bölgeye RF gönderilir. Protonlar bu RF şiddetine göre konumlarından sapma gösterirler. Her dokunun yoğunluk farkına göre sapma miktarı da değişir. Radyo Frekans dalgası kesildiğinde protonlar manyetik alan etkisi altındaki eski konumlarına dönerler. Bu dönüş sırasında daha önce aldıkları enerjiyi geri yayarlar. Manyetik rezonans görüntüleri işte bu geri yayılan enerjiden oluşur. Bir alıcı sayesinde yayılan bu enerji sinyallere dönüştürülür. Her doku için oluşan sapma farklı olduğundan protonların eski pozisyonlarına dönme sürelerinde de farklılık olur. Görüntünün oluşumunda bu farklılıklardan yararlanır (Oyar, 1998).

Manyetik Rezonans görüntüleme görüntü oluşturmak için yararlandığımız H^+ iyonları insan vücudunun belirli bölgelerinde farklı oranlarda bulunmaktadır. Örneğin kafatası H^+ iyonunu Ca elementinden çok daha az bulundurduğu için kafatası yani kemikler MR görüntülerinde kontrast içeremez. Bir diğer deyişle Manyetik Rezonansta kemikli dokuların patalojisi izlenemez. Buna karşın H^+ iyonundan zengin yumuşak dokuların kontrastlama ve görüntüleme yeteneğine sahiptir. Bu sayede MR ile yumuşak dokulardaki lezyon ve patolojik dokular kolayca incelenebilir (Oyar, 1998; Ceydeli, 2000).

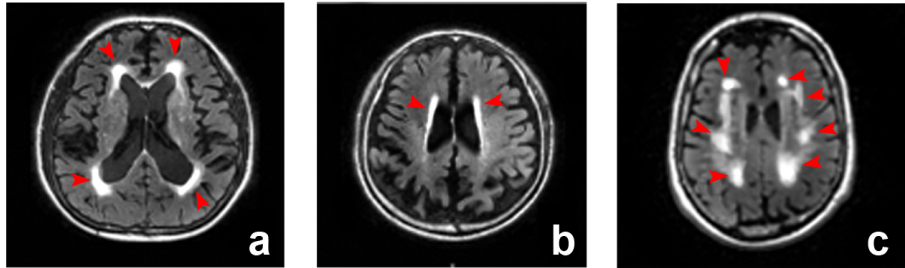
2.5.1. Görüntü Analizi

Beyin dokusunda oluşan tümörlerin, serebraliskemi ve infarktların saptanması ve değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans'ın yüksek yumuşak doku ve kontrast çözünürlüğü nedeniyle beyin gri ve beyaz cevher sinyalleri netlikle ayrılabilirdiği gibi özellikle beyaz cevher lezyonlarının belirlenmesi mümkün olmuştur. Özellikle multipl skleroz, Alzheimer ve Parkinson hastalarının beyaz cevher içerisindeki plaklar ve lezyonlar T2 ağırlıklı incelemelerle beyin-omurilik sıvısı baskılanarak, patolojik sıvı ve lezyonları parlatan fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekanslı görüntülemelerle (Şekil 9) kolaylıkla belirlenebilir (Boer ve ark., 2009; Schmidt ve ark., 2011; Zhong ve ark., 2014). Özellikle FLAIR'in beyin omurilik sıvısı alanlarına komşu lezyonların sınırlarının belirlenmesinde ve kistik lezyonlarla ayırımında önemli bir avantajı vardır.



Şekil 10. T2 ve FLAIR görüntülerde lezyon takibi

Ak madde içerisinde görülen parlak lezyonlar yerleşim yerlerine göre: ventriküllere doğrudan komşuluk gösteren “periventriküler” lezyonlar; ventriküllerden değişik uzaklıktaki noktasal veya birleşen “derin ak madde” lezyonları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 11) (Kim ve ark., 2009; Elmaoğlu ve Azim, 2010).



Şekil 11 a) Periventriküler şapka şekilli lezyonlar, b) Periventriküler bant şekilli lezyonlar
c) Derin ak madde lezyonları

2.5.2. Periventriküler Ak Madde Lezyonları: Periventriküler T2 hiperintensiteler ventrikülü çevreleyen farklı nedenlerle ortaya çıkabilen oluşumlardır. İlerleyen yaşlarda sıklığı artar. Bu oluşumlar lateral ventrikül anterior hornları üzerinde şapka, ventrikülü çevreleyen bant şeklindedirler (Şekil 11a, 11b).

2.5.3. Derin Ak Madde Lezyonları: Derin beyaz cevher lezyonları MR görüntülerinde sıklıkla rastlanan bir diğer bulgudur, bunlar beyaz cevher içerisinde rastlanan tek veya çok sayıda, bir kısmı birleşme eğilimi gösteren noktasal hiperintensitelerdir (Şekil 11c).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Çalışmaya Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Nöroloji ve Hafıza kliniğine başvuran ve Queens Square Brain Bank kriterlerine uyularak ideopatik Parkinson hastalığı tanısı konulmuş 54 ideopatik Parkinson hastası ve 26 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Tüm hastalar dan aydınlatılmış onay alınmış olup, Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi'nin yerel tıbbi etik komitesinden etik kurul çalışma onayı alınmıştır (Ek 1). Parkinson hastalığı dışında nörolojik yada psikiyatrik hastalığı olan, psikofarmakolojik ilaç veya alkol kullanan bireyler ve Mini Mental State Examination (MMSE) testine göre bozuk bilişsel değerlere sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi (Ek 2).

3.1.1. Çalışma Grubu

Parkinson hasta grubuna dahil edilen bireylerin yaşları ortalama 61,91 yıl olarak ölçüldü. Kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş aralığında olması göz önünde bulundurularak sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaşları ise 60,46 yıl olarak ölçüldü.

Tüm hastaların 3T MR cihazında taramaları yapılmış olup taramanın yapıldığı aynı günde nöropsikiyatrik ve nöropsikolojik testler yapıldı. Hastalarda depresyon değeri Hamilton (1960) tarafından geliştirilen Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAMD) ile değerlendirildi (Ek 3). HAMD, 17 maddeli ve 0-52 puan arasında puanlanmaktadır. Sonuçlar; 0-7 puan: Depresyon yok, 8-15 puan: Minor depresyon, 16 puan ve üstü: Major depresyon olarak değerlendirilmektedir. PH grubunun ortalama HAMD skoru 5,9 olarak ölçüldü. Motor semptomların şiddetini belirlemek için Birleştirilmiş Parkinson hastalığı sınıflandırma testi (Unified Parkinson's Disease Rating Scale UPDRS) (Stern ve ark., 1988) bölüm 3, motor aktivite ölçeği kullanılmıştır (Lang ve Fahn, 1989) (Ek 4). PH grubuna ait ortalama UPDRS part 3 değeri 16,9 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalara, genel kognitif performansı belirlemek ve demans tarama amacı ile 11 görevden ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen Mini-Mental State Examination testi uygulandı (Scholtissen ve ark.,

2006; Keskinoglu ve ark., 2008). Test sonuçlarına göre demans saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen Parkinson hastalarının ortalama MMSE test skoru 27.1 olarak ölçüldü. İkinci adım olarak zihinsel işlev hızlarını ve zihinsel esnekliklerini belirlemek için Concept Shifting Task A + B (CST) testi kullanıldı (Vink ve Jolles, 1985; Elst ve ark., 2006). Ayrıca J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testi olan STROOP testi kullanılarak yürütücü fonksiyonları (frontal işlevler) değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Yapılan Word Learning Task (WLT) testi ile katılımcıların hafıza değerleri belirlenmiştir (Oostrom ve ark., 2003).

3.1.2. Çalışma Grubunda Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan bireylerin MR görüntüleri Philips Medical Systems 3.0 T Gyroscan NT MRI tarayıcı (Şekil 12) ile alındı. Alınan görüntü özellikleri; Voxel size: = 1 mm x 1 mm x 1 mm; TR = 8.1 ms; TE = 3.7 ms; TFE = 230 ms; flip angle = 8°; matrix = 224 x 224 pixels; FOV = 224 cm x 224 cm.



Şekil 12. Philips Gyroscan NT MRI tarayıcı

(<http://www.dotmed.com/listing/mri-scanner/philips/gyroscan-0.5t/1464448>)

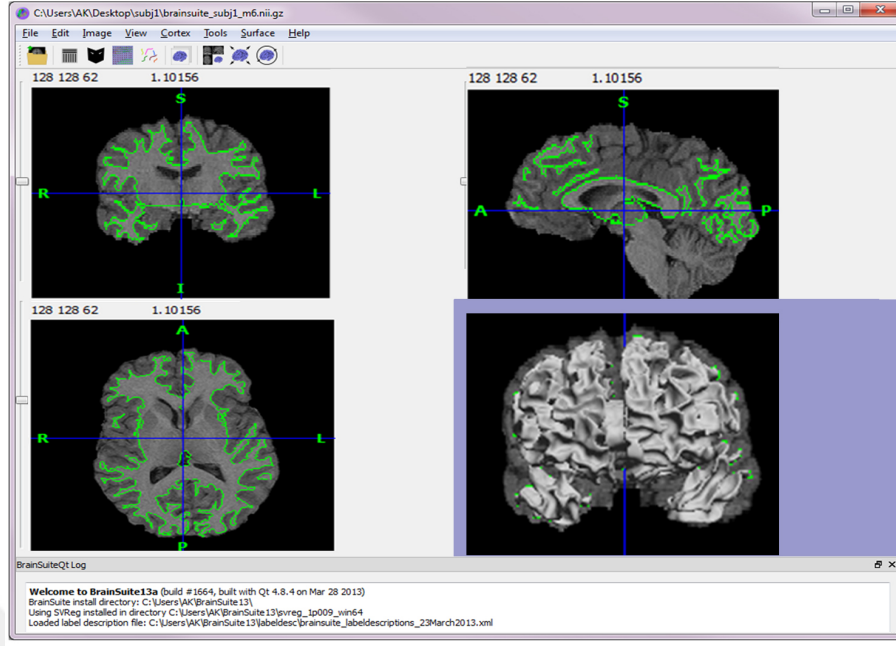
3.2. Metot

Çalışmamızda katılımcılardan alınan MR görüntüleri üzerinden cerebral ak madde hacmini ve cerebral ak maddede oluşan hipertensit bölgelerin hacmini belirlendi. Bunun için iki ayrı bilgisayar yazılımından faydalanıldı. Cerebral ak madde hacmini hesaplamak için beyin bölgelerini hacmini ayrı ayrı hesaplamaya olanak sağlayan BrainSuite yazılımını, cerebral ak madde hipertensitelerinin hacmini belirlemek için ise Oxford üniversitesinde geliştirilen FSL yazılımını kullanıldı (Boer ve ark., 2009).

3.2.1 BrainSuite

BrainSuite beyin MR görüntülerinin segmentasyonunda ve incelenmesinde kullanılmakta olan bir analiz programıdır. İnsan beyninden alınan MR görüntülerinin küresel topografi ile kortikal yüzeylerinin belirlenmesinde kullanılır. Program klinik bir süreç içinde doğru beyin segmentasyonu elde etmek için tek bir paket program içerisinde düşük seviyeli işlem sırası izlemektedir (Şekil 13). Program kafatası ve kafa derisi kaldırma, görüntü bozulma telafisi, voksel-tabanlı doku sınıflandırma, topolojik düzeltme, işleme ve düzenleme fonksiyonlarını içerir. Programın en önemli özelliklerinden birisi de kullanıcı etkileşimini en aza indirmesidir. Bu sayede gözlemciye bağlı sapmalar en aza indirgenmiş olur. Manyetik Rezonans görüntülerinin BrainSuite programında yürütülebilmesi için öncelikle dosya formatlarının uygun olması gerekmektedir. Bunun için her bir katılımcıya ait MR görüntüsü OsiriX programında açıldı ve görüntüler Dicom formatında kaydedildi.

OsiriX programında hazırlanan Dicom formatındaki görüntü serileri güçlü bir görüntü analiz programı olan ImageJ programına taşındı. ImageJ programında öncelikle voksel ölçütleri kontrol edildi. X, Y, Z eksenlerinde her bir kesite ait voksel birimlerinin eşit olması sağlandı. Vokselleri düzeltilen görüntülerden alttan başlayarak yukarıya doğru yeniden 1mm kalındığında kesitler alındı. Yeni oluşturulan görüntü serisi Analyze 7.5 formatında kayıt edildikten sonra BrainSuite programına aktarıldı. Program otomatik olarak yürütüldükten sonra herbir bireye ait cerebral ak madde hacimleri elde edildi. Elde edilen ak madde hacminin FSL görüntü analiz programı yardımı ile ölçülen ak madde lezyonlarına oranına bakıldı.

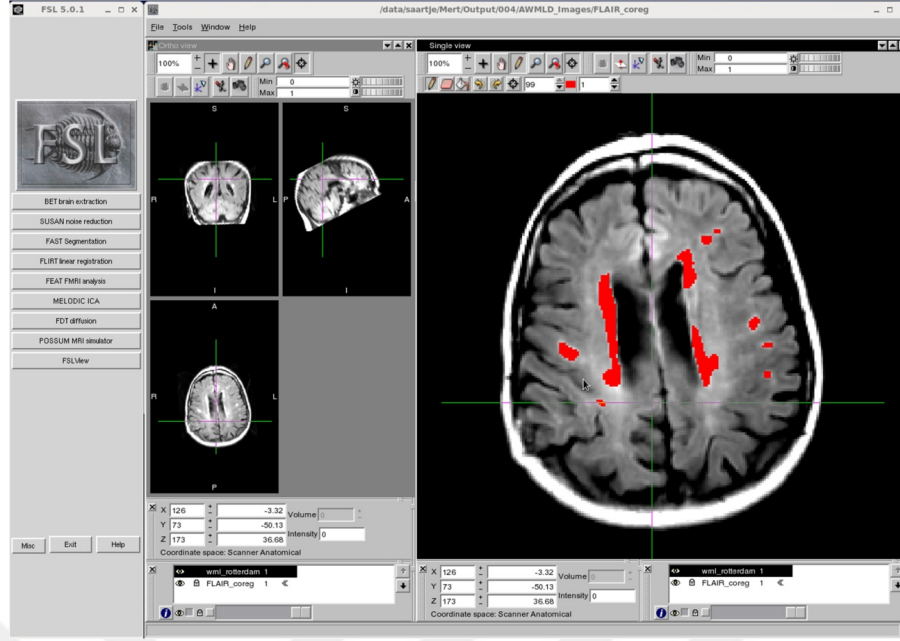


Şekil 13. BrainSuite ak madde hacim hesaplama aşaması

3.2.2. FSL

Hastaların kranyal MR görüntülerini incelemeleri için 3,0 Tesla MR cihazı ile yüksek çözünürlüklü T1-ağırlıklı görüntüler ile birlikte aksiyel planda T2-ağırlıklı ve FLAIR ağırlıklı ak maddeye duyarlı sekanslar ile kesitler alınmıştır. Alınan görüntüler Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI) formatına çevrildikten sonra FSL programında yarı otomatik şekilde yürütüldü ve ak madde lezyonları belirlenerek her kesit için bir maske oluşturuldu. Oluşturulan bu maskelerde lezyonların kapladıkları alanlar belirlendi (Şekil 14). Bu maskeler Matlab programında yürütülerek her lezyonun kesit kalınlığına göre alanı tespit edildi.

Bu işlem ilk on hasta için iki sefer tekrarlanarak grup içi korelasyon katsayısı (intraclass Correlation Coefficients-ICC) (0,995) olarak ölçüldü. Diğer tüm hasta ve kontrol grubuna ait görüntüler içinde aynı prosedür tekrarlanarak cerebral ak madde lezyonlarının hacmi hesaplandı.



Şekil 14. FSL yazılımında ak madde lezyonlarının belirlenmesi

3.2.3. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket programı (SPSS 21.0) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde ak madde lezyon hacimlerinin normalizasyonunu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımın sağlanabilmesi için logaritmik düzeltme yapıldı. Yapılan düzeltmenin dağılımı Normal Quantile-Quantile Plots ile kontrol edildi. Her iki grupta ak madde lezyon hacminin total beyin ak maddesine oranı, yaşa bağlı olarak Univariate Ancova (General Linear Models) analizi ile kontrol edildi. AML hacimlerinin, kognitif ve affektif semptomlara ait test sonuçları üzerindeki ilişkisi incelenirken, AML'ler üzerine önemli bir değişken olan yaş etkisini ortadan kaldırmak amacı ile kovaryans analizi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışma için oluşturulan Parkinson hasta grubuna ait yaş ortalaması 61,91 yıl iken kontrol grubuna ait yaş ortalaması 60,46 yıl arasında bulundu. Grupların cinsiyete bağlı dağılımı PH grubu 16 kadın, 38 erkek, kontrol grubu ise 9 kadın 17 erkek şeklindedir. Parkinson hasta grubu eğitim seviyesi 4,06 kontrol grubu eğitim seviyesi 4,12 olarak belirlendi (Tablo 1). Gruplar arasında yaş cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 1. Yaş ve eğitim seviyelerinin Parkinson hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve istatistiksel karşılaştırması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Yaş (yıl)	PH	54	61,91	±10,01	0,55
	KG	26	60,46	±10,06	
Eğitim (yıl)	PH	54	4,06	±1,9	0,89
	KG	26	4,12	±1,8	

Çalışmaya katılan bireylerde depresyon durumlarını ölçmek için kullandığımız HAMD test sonucuna göre PH hastalarının skorlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Çalışmaya katılan bireylerde hafıza durumlarını ölçmek için kullandığımız WLT test sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubun verisi PH grubun verisinden daha büyük olduğu gözlemlendi (tablo 2) ($p < 0,05$).

Tablo 2. Depresyon test skorlarının (HAMD) ve hafıza test skorlarının (WLT) Parkinson hastası ve kontrol grubundaki istatistiksel karşılaştırması

TEST		N	Ortalama	Standart Sapma	P
HAMD	PH	54	6,11	±3,22	0,01
	KG	26	1,73	±1,9	
WLT	PH	54	9,96	±3,4	0,04
	KG	26	12,15	±2,1	

HAMD= Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, **WLT**= Word Learning Task

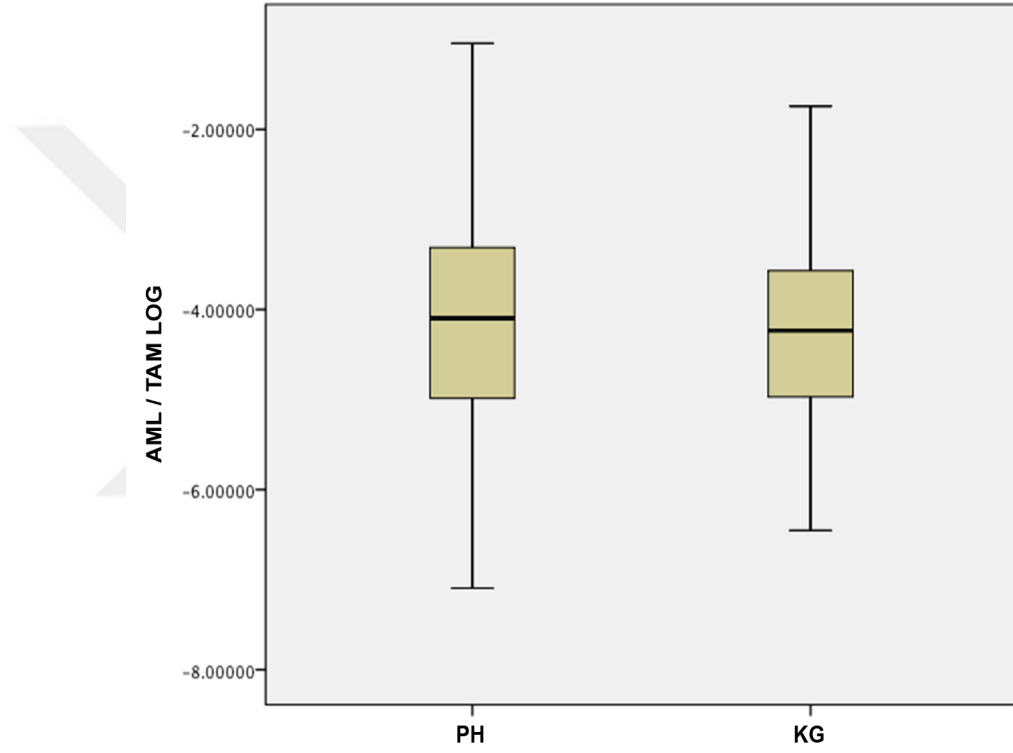
Cerebral ak madde lezyon hacmi PH grubunda ortalama olarak 7,62 cm³ kontrol grubunda ise 5,56 cm³ olarak ölçüldü. Gruplar arasında ak madde lezyonlarının hacimlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi (tablo 3) (p> 0.05).

Tablo 3. Parkinson hasta grubun da ve kontrol grubun da ak madde ve ak madde lezyon hacmi

		N	Ortalama	Standart Sapma	P
AMH (cm ³)	PH	54	324,05	±46,34	0,40
	KG	26	327,67	±35,58	
AMLH (cm ³)	PH	54	7,62	±13,25	0,72
	KG	26	5,56	±8,59	
AMLH/AMH	PH	54	0,02	±0,006	0,32
	KG	26	0,01	±0,004	

AMH= Cerebral ak made hacmi, **AMLH** = Ak madde lezyon hacmi

Ak madde lezyon hacimlerinin beyin ak madde hacmine oranı (AMLH/AMH) normal dağılım göstermediği için normal dağılım gösteren veriler elde etmek amacı ile logaritmik düzeltme yapıldı ve tüm istatistiksel testler logaritmik olarak düzenlenmiş veriler üzerinde yapıldı. Logaritmik düzeltme yapılmış olan AMLH/AMH değerini Logaritmik Lezyon Oranı AMLH/AMH-LOG olarak isimlendirildi.



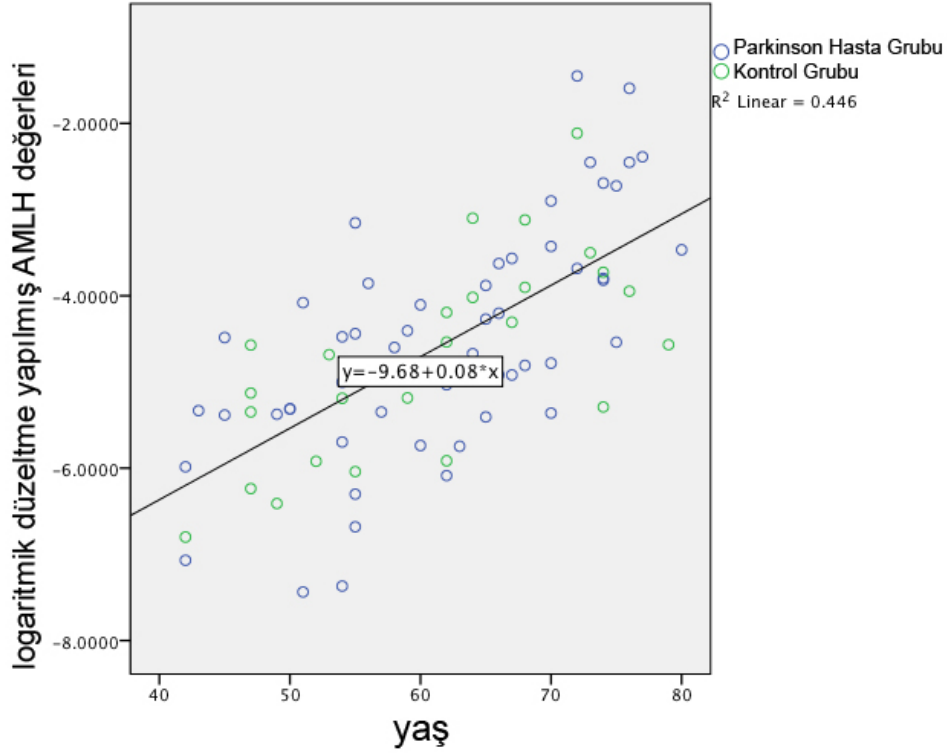
Şekil 15. AMLH/AMH oranının logaritmik düzeltme sonrası gruptaki dağılımı

Q-Q Plot grafiğinden logaritmik olarak düzenlenmiş Ak madde lezyon hacimleri (AMH/AMH-LOG) verilerinin normal dağılım gösterdiği tespit edildi (Şekil 16). Verilerin normalize edilmesi yapılacak olan testlerin sağlıklı olarak yapılmasını sağladı.



Şekil 16. AMH/AMH-LOG oranının Q-Q Plot test sonucu

AMLH/AMH-LOG değerlerinin yaşı bağlı değişimine bakıldığında ise yüksek fark tespit edildi ($p < 0,01$). Her iki grupta da ilerleyen yaşı AMLH'nin oluşumunda etken olduğu görüldü (Şekil 17). Yapılan analizlerde yaşı önemli bir kovaryant olduğu sonucuna varıldı.



Şekil 17. AMLH'nin yaşı bağlı dağılımı

AMLH/AMH-LOG ile kognitif semptom sonuçları (STROOP, CST-A, CST-B, ve WLT) ile yaşı, eğitime ve cinsiyete bağımsız olarak kıyaslandığında AMLH/AMH-LOG değerinin kognitif semptomlar üzerinde belirgin bir etkisi tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Affektif semptom sonuçları (HAMD, LARS, NIP) yaşı, eğitime ve cinsiyete bağımsız olarak, AMLH/AMH-LOG ile kıyaslandığında AMLH/AMH-LOG değerinin affektif semptomlar üzerine belirgin bir etkisi tespit edilemedi ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Yaşlanan nüfus ile birlikte önemi artmakta olan nörodejeneratif hastalıklar tüm dünya ülkelerinde büyük bir sorun teşkil etmektedir. Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejenaratif hastalık olan Parkinson hastalığı ise araştırmacıların üzerinde sıklıkla çalıştığı konulardan birisidir. 2006 yılında de Lau ve Breteler'in yaptıkları derlemede Parkinson hastalığının bir çok ülkedeki prevalansını ortaya koymuşlardır. Sanayileşmiş ülkelerde tüm nüfusun % 0,3'ünde 60 yaş üstünde ise nüfusun %1'inde görülmektedir (Nussbaum, 2003). Parkinson hastalığı gündelik yaşamı da etkileyen birçok semptomla sahiptir (Schrag, 2006). Bu semptomların bir çoğunun, hastalığın beyin morfolojisinde meydana getirdiği değişikliklerden olduğu düşünülmektedir (Tullberg ve ark., 2001).

Parkinson hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalık da beyin yapısında meydana gelen hacimsel ve anatomik değişiklikler hastalığın belirlenmesinde ve seyrinde önemli yer tutmaktadır (Sohn ve ark., 1998; Nicolaas ve ark., 2011; Karlijn ve ark., 2012). Özellikle Parkinson ve Alzheimer hastalarında sıkça gözlenen ak madde lezyonlarının hacimsel değişiklikleri ve lokalizasyonu ise hastalığın klinik boyutu ile ilişkilendirilmektedir (Rabbitt ve ark., 2007; Muller ve ark., 2009; Bilgiç ve ark., 2013). Literatürde bulunmakta olan birçok çalışma özellikle Alzheimer hastalarının beyin morfolojisini konu almaktadır. Parkinson hastalarında benzer çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir.

Teknolojinin gelişmesi yeni görüntüleme tekniklerinin ve beyin segmentasyon sistemlerinin ortaya çıkmasına yol açmış ve bu sayede beyin morfolojisinde meydana gelen değişimleri daha hassas bir şekilde belirlemek mümkün olmuştur. Bu imkanlardan yola çıkarak Parkinson hastalarının beyin MR görüntülerinde belirlenen ak madde lezyonlarının hacminin klinik bulgular üzerine etkisinin olup olmadığını belirlemek için çalışmamızı planladık. Çalışmamızda AML hacminin, toplam beyin ak maddesine oranını (AMLH/AMH) ele alarak klinik bulgular ile ilişkisi olup olmadığına baktık. Beyin ak madde hacmini hesaplamak için BrainSuite beyin segmentasyon aracını kullandık. Aynı yazılım birçok çalışmada beyinin her bir alanının ayrı ayrı hacmin hesaplanmasında kullanılmıştır. Çalışmamız sadece AML hacmini değil bu hacmin toplam ak madde hacmine oranını referans aldığı için lezyonların toplam beyine oranını

daha hassas bir şekilde incelememizi sağladı. Literatürde AML hacmini toplam beyin ak maddesi ile birlikte alarak klinik bulgular ile ilişkilendiren çalışmalar az olduğundan çalışmamız önem taşımaktadır.

Çalışma için oluşturulan PH grubuna ait yaş ortalaması 61,91 yıl iken kontrol grubuna ait yaş ortalaması 60,46 yıl arasında yer almaktaydı. Parkinson hasta grubunun yaşı yüksek olmakla birlikte kontrol grubundan fark göstermiyordu. Beyin dokusunun hacminde yaşa bağlı olarak azalma görülmesi nedeniyle (Elfaki ve ark., 2013) çalışmamızda grupların yaşlarının birbirine yakın oluşu verilerin güvenilirliği açısından önem teşkil etmekteydi.

Çalışmamızda yaşa bağlı en önemli değişkenlerden biride AML hacmiydi. Yapılan çalışmalarda AML'lerin sadece nörodejeneratif hastalıklarda değil aynı zamanda ilerleyen yaş ile de görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Taylor ve ark., 2003; Sachdev ve ark., 2005).

Parkinson hastalarında birçok klinik tablo görülmektedir. Bunların başında kognitif, affektif ve motor semptomlar gelir. Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda bu klinik bulguların gözlemlendiği bildirilmiştir (Bohnen ve Albin., 2011; Solla ve ark., 2011; Spica ve ark., 2013). Bu klinik semptomları değerlendirmek için literatürde sıkça kullanılan testlerden yararlandık.

Parkinson hasta grubunda hastalığın evrelendirilmesi için birleşik Parkinson hastalığı sınıflandırma testi (Unified Parkinson's Disease Rating Scale UPDRS) kullanıldı (Alcalay ve ark., 2014; Beavan ve ark., 2014; Brakedal ve ark., 2014). Fernandez ve ark., 2004 yılında yaş ortalaması 76 olan 39 PH üzerinde yaptıkları çalışmada Motor UPDRS değerini ortalama 39,4 , Juncos ve ark., ise 2004 yılında ortalama yaşları 73 olan 29 PH üzerinde yaptıkları çalışmada Motor UPDRS değerini 27,8 olarak belirlediler. Taylor ve ark., (2008) 39 Parkinson hastasında yapmış olduğu çalışmada ise UPDRS skor sonucu 23.9 olarak bulundu. Bunamanın olmadığı 11 Parkinson hastasında 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise bu değer 8,5 olarak bulundu (Lee ve ark., 2010). Bu çalışmalar Motor UPDRS sonucunun bunamaya bağlı olarak fark gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda UPDRS test skorlarına göre sınıflandırılan hastalar içinden demans gözlemlenmeyen 54 idiopatik Parkinson hastası çalışmaya dahil edildi. Parkinson hasta grubuna ait ortalama UPDRS part 3 değeri 16,9 olarak ölçüldü.

Literatürde yaygın bir şekilde kullanılan Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği ile değerlendirilen hasta grubumuzda ortaya çıkan sonuçlar genel sonuçlara göre daha düşük bulundu 5,9 (Costa ve ark., 2012; Ostergaard ve ark., 2014). Apati değerlendirme ölçeği (LARS) kullanılarak hastaların apati değerleri, Neuropsychiatric Inventory testi (NIP) kullanılarak ise halüsinasyon semptomları değerlendirildi (Eng ve ark., 2010; Reijnders ve ark., 2010). Lars skoru -21,4 iken geniş bir dağılım gösteren NIP skoru 2,2 olarak bulundu

Alcalay ve ark., 2014 yılında 236 Parkinson hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların frontal işlevlerini değerlendirdikleri STROOP test sonucunda ortalama 28.1 skorunu elde ettiler. Bizim çalışmamızda STROOP test sonucu ise PH grubunda 43,80 olarak bulundu.

Reijnders ve arkadaşlarının 2010 yılında Parkinson hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada HAMD skor sonucu 6,2 olarak bulunmuştur. Major depresyon gözlenen başka bir çalışmada ise Parkinson hastalarda HAMD değerinin 7,7 olarak ölçüldüğü gözlenmiştir (Boren ve ark., 2014). Leentjens ve ark., 2000 yılında yaptıkları çalışmada HAMD değeri 8,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda HAMD test sonucu 6,11 olarak bulundu.

Reijnders ve ark. (2010), Parkinson hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada MMSE skor sonucu 27,8 olarak bulunmuştur. Sachdev ve ark. (2010), 250 erkek Parkinson hastasında MMES skorunu 29,26; 226 kadın Parkinson hastada ise 29,40 olarak bulmuştur. Literatürdeki bir başka çalışmada ise 349 Parkinson hastasının MMSE skoru 25,9 olarak bulunmuştur (Solla ve ark., 2011) 0 ile 30 arasında puanlama yapılan skalada; <10 = ağır, 10–20 = orta, 20–26 = hafif, >26 = normal yada daha yüksek mental aktiviteyi işaret etmektedir. Çalışmamızdaki 54 Parkinson hastasının MMSE skoru 27.1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kullandığımız kognitif ve affektif testlerimiz literatürde sıkça kullanılan testlerdir ve PH grubumuzun test sonuçları literatür ile paralellik göstermektedir.

Cyteval ve ark. (2002), MRI görüntüleri kullanılarak yapıların hacim hesabının %95 doğrulukla hesaplanabildiğini göstermiştir. Cerebral ak madde lezyonlarının incelenmesinde en çok izlenen yöntem lezyonların lokalizasyonunun belirlenmesi üzerinedir (Admiraal-Behloul ve ark., 2005; Kim ve ark., 2009). Bunun için birçok

farklı method kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda Boer ve ark. (2009), yapmış oldukları çalışmayı referans aldık.

Çalışmamızda yaş ortalaması 61,91 olan ve bunama belirtisi göstermeyen 54 Parkinson hastası ve yaş ortalaması 60,46 olan 26 sağlıklı bireyden oluşturulan kontrol grubu üzerinde cerebral ak madde lezyon hacmine, toplam cerebral ak madde hacmine ve bunların oranının kognitif ve affektif klinik semptomlar ile ilişkisine bakıldı. Gruplar arası AML hacmi kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun en önemli nedeni Ak madde lezyonlarının sağlıklı bireylerde de ilerleyen yaşlarda görülme sıklığı artmasıdır (Taylor ve ark., 2003; Sachdev ve ark., 2005; Aarsland ve ark., 2009; Soumare ve ark., 2009). Çalışmanın güvenilirliği açısından PH grubu ile kontrol grubu arasındaki yaş farkının az olmasına dikkat edilmesi bunun temel nedenidir. Gruplar arası AML hacimleri karşılaştırılırken bireylerin toplam cerebral ak madde lezyonları da hesaba katıldı. Ak madde lezyonlarının, toplam ak maddeye oranını (AML/TAM) da hesaplandı bu şekilde bireyler arası kütleli farkların yaratacağı sorunlar da ortadan kaldırıldı. AML hacminin toplam cerebral ak madde hacmine oranı klinik semptomlar ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

6.SONUÇ

Çalışmamızda Parkinson hastalarında ve sağlıklı bireylerde cerebral ak madde ve cerebral ak madde lezyonlarının hacimleri otomatik beyin segmentasyon araçları kullanarak hesaplanmıştır. Bu veriler PH grubu ile sağlıklı bireylerin beyin morfolojilerini karşılaştırmamıza imkan sağlamıştır.

Her iki gruba ait bireylerin motor, davranış ve algı durumlarını, ilgili testler kullanarak elde ettik. Elde ettiğimiz bu veriler çalışmaya dahil edilen bireylerin affektif ve kognitif semptomları hakkında karşılaştırma yapmamızı sağladı.

Elde toplanan veriler arasında yapılan istatistiksel çalışmalar cerebral ak madde lezyonlarının, affektif ve kognitif skorlar üzerindeki etkisini değerlendirmemizi sağladı. Çalışmamız sonucunda cerebral ak madde lezyon hacimlerini gruplar arasında kıyasladığımızda PH grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir farka rastlamadık. Bunun en önemli nedeni cerebral ak madde lezyonlarının sadece Parkinson hastalığına bağlı olarak değil aynı zamanda ilerleyen yaşa bağlı olarak da artış göstermesi olduğunu tespit ettik.

Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde elde edilen hacim değerleri arasında farklar bulunduğu gözlenmektedir. Bu farklılıkların sebebi araştırıldığında, incelenen bireylerin yaş aralığı, ırksal farklılıklar, denek sayısının miktarı, hacim hesaplamalarında kullanılan farklı yöntem ve teknikler sonucun farklı çıkmasına sebep olabilmektedir. Çalışmalar sırasında cerebral ak madde lezyonlarının gruplar arasındaki farkı incelenmek isteniyorsa, ilerleyen yaşın da lezyonların varlığını arttırdığını göz önünde bulundurmak gerekir.

Sonuç olarak Parkinson hastalarında görülen cerebral ak madde lezyonlarının oluşum nedeni ve etkileri henüz kesin olarak belirlenmiş değildir. Bu soruların aydınlanabilmesi için bu ve benzeri çalışmaların artması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*. 2010;289(1-2):18-22.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6 th ed, New York, NY Mc Graw-Hill. 1997; 1067-1078.
3. Admiraal-Behloul F, van den Heuvel DM, Olofsen H, van Osch MJ, van der Grond J, van Buchem MA, et al. Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *NeuroImage*. 2005;28(3):607-17.
4. Akinyemi RO. Epidemiology of Parkinsonism and Parkinson's disease in Sub-Saharan Africa: Nigerian profile. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2012;3(3):233-4.
5. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2008;255 Suppl 5:18-32.
6. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitap Evi. 1995; 393-395
7. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(4):229-36.
8. Bilgiç B, Bayram A, Hanağası A. H, Tümaç A, Uysal P, Şentürk G, Hale A, Lohmann E, Gürvit H, Emre M. Erken Evre Alzheimer Hastalığında İzlenen Ak Madde Hiperintensitelerinin Depresif Semptomlar ve Günlük Yaşam Aktiviteleri ile İlişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*. 2013; 50: 360-363
9. Brakedal B, Tysnes OB, Skeie GO, Larsen JP, Muller B. The factor structure of the UPDRS motor scores changes during early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(6):617-21.
10. Broen MP, Moonen AJ, Kuijf ML, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, et al. Factor analysis of the Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014.
11. Carmichael O, Schwarz C, Drucker D, Fletcher E, Harvey D, Beckett L, et al. Longitudinal changes in white matter disease and cognition in the first year of the Alzheimer disease neuroimaging initiative. *Archives of neurology*. 2010;67(11):1370-8.

12. Ceydeli N, Radyolojik Görüntüleme Tekniği. 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Radyodiagnostik ABD. 2000.
13. Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(8):617-20.
14. Dalaker TO, Larsen JP, Bergsland N, Beyer MK, Alves G, Dwyer MG, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease(a). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(15):2233-41.
15. Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, et al. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2009;47(4):2083-9.
16. D'Andrea G, Angelini A, Romano A, Di Lauro A, Sessa G, Bozzao A, et al. Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: our protocol and series in BrainSUITE. *Neurosurgical review*. 2012;35(3):401-12; discussion 12.
17. de Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, Vernooij MW, Ikram MA, van der Lugt A, et al. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage*. 2009;45(4):1151-61.
18. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(11):1071-6.
19. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology*. 2000;47(2):145-51.
20. de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, van Uden IW, Zwiers MP, Bloem BR, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(10):2574-9.
21. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.

22. de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(6):613-6.
23. Elmaoğlu M, Çelik A. MR El Kitabı. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2010; 70- 98.
24. Duvosin R, History of parkinsonism. *Pharmacol Ther*. 1987;32(1):1-17
25. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(4):316-30.
26. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, editors. *Merritt's Textbook of neurology*. 10 th ed. Philadelphia, Md Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 679-693.
27. Finset A, Andersson S. Coping strategies in patients with acquired brain injury: relationships between coping, apathy, depression and lesion location. *Brain injury*. 2000;14(10):887-905.
28. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(9):553-60.
29. Gama RL, Bruin VM, Tavora DG, Duran FL, Bittencourt L, Tufik S. Structural brain abnormalities in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations: a comparative voxel-based analysis. *Brain and cognition*. 2014;87:97-103.
30. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
31. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, et al. Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophrenia research*. 2000;43(1):33-46.
32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
33. Jacobs HI, Clerx L, Gronenschild EH, Aalten P, Verhey FR. White matter hyperintensities are positively associated with cortical thickness in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;39(2):409-22.

34. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(8):1857-61.
35. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl*. *NeuroImage*. 2012;62(2):782-90.
36. Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*. 2007;83:129-51.
37. Kataoka H, Tanaka N, Saeki K, Kiriya T, Ueno S. Low frontal assessment battery score as a risk factor for falling in patients with Hoehn-Yahr Stage III Parkinson's disease: a 2-year prospective study. *European neurology*. 2014;71(3-4):187-92.
38. Keskinöğlu P, Uçku R, Yener G. Pretest Results of the Revised Standardized Mini Mental Examination Test In Community Dwelling Elderly. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2008; 25 (1): 18-24.
39. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biological psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
40. Kostic VS, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *Journal of the neurological sciences*. 2011;310(1-2):61-3.
41. Kraft E, Winkelmann J, Trenkwalder C, Auer DP. Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 1999;99(6):362-7.
42. Lee SJ, Kim JS, Lee KS, An JY, Kim W, Kim YI, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;49(2):255-9.
43. Lee SJ, Kim JS, Yoo JY, Song IU, Kim BS, Jung SL, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2010;24(3):227-33.
44. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmsink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as

- screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2000;15(7):644-9.
45. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(6):1221-4.
46. Maraganore DM. Epidemiology and genetics Parkinson's disease. In: Warrts RL, Koller WC, editors. *MovDisord : Neurologic Principles and Practice*. New York, NY Mc Graw-Hill. 1997; 153-160.
47. Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *Annals of neurology*. 1998;44(3 Suppl 1):S32-44.
48. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology*. 2002;58(2):179-85.
49. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1356-64.
50. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 1998; 151-210.
51. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
52. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Annals of neurology*. 1998;44(3 Suppl 1):S19-31.
53. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NT, et al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2012;322(1-2):132-6.
54. Popescu V, Ran NC, Barkhof F, Chard DT, Wheeler-Kingshott CA, Vrenken H. Accurate GM atrophy quantification in MS using lesion-filling with co-registered 2D lesion masks. *NeuroImage Clinical*. 2014;4:366-73.
55. Popescu V, Ran NC, Barkhof F, Chard DT, Wheeler-Kingshott CA, Vrenken H. Accurate GM atrophy quantification in MS using lesion-filling with co-registered 2D lesion masks. *NeuroImage Clinical*. 2014;4:366-73.
56. Putz R, Pabst R. **Anatomi**

57. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 1997;3(4):175-86.
58. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(14):2318-25.
59. Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm AF. White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(3):362-7.
60. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F, Austrian Stroke Prevention S. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003;361(9374):2046-8.
61. Schmidt R, Grazer A, Enzinger C, Ropele S, Homayoon N, Pluta-Fuerst A, et al. MRI-detected white matter lesions: do they really matter? *Journal of neural transmission*. 2011;118(5):673-81.
62. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Advances in neurology*. 1987;45:277-83.
63. Scholtissen B, Verhey FR, Adam JJ, Prickaerts J, Leentjens AF. Effects of acute tryptophan depletion on cognition, memory and motor performance in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006;248(1-2):259-65.
64. Scholtissen B, Verhey FR, Adam JJ, Weber W, Leentjens AF. Challenging the serotonergic system in Parkinson disease patients: effects on cognition, mood, and motor performance. *Clinical neuropharmacology*. 2006;29(5):276-85.
65. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(8):1077-92.
66. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006;248(1-2):151-7.
67. Shattuck DW, Leahy RM. BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. *Medical image analysis*. 2002;6(2):129-42.

68. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.



69. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(5):579-84.
70. Sohn YH, Kim JS. The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei medical journal*. 1998;39(1):50-5.
71. Solla P, Cannas A, Floris GL, Orofino G, Costantino E, Boi A, et al. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(4):1009-13.
72. Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, Maillard P, Crivello F, Tavernier B, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Annals of neurology*. 2009;65(6):706-15.
73. Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, Kostic VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2013;260(1):131-7.
74. Stern MB, Hurting HI. The clinical characteristics of Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: a diagnosis and assessment. In editors. *The comprehensive management of Parkinson's disease*. New York, PMA. 1988; 17-50.
75. Taylor JP, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(12):1318-23.
76. Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, et al. Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(2):571-6.
77. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Human molecular genetics*. 2007;16 Spec No. 2:R183-94.

78. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta neurologica Scandinavica*. 2002;105(6):417-26.
79. Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013;128(3):153-9.
80. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(10):2712-9.
81. van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(1):89-95.
82. Venkatraman VK, Aizenstein H, Guralnik J, Newman AB, Glynn NW, Taylor C, et al. Executive control function, brain activation and white matter hyperintensities in older adults. *NeuroImage*. 2010;49(4):3436-42.
83. Vogels OJ, Zijlmans JC, van't Hof MA, Thijssen HO, Horstink MW. MR volume estimation of subcortical brain lesions and ventricular cerebrospinal fluid: a simple and accurate stereologic method. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1995;16(7):1441-5.
84. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009;45(1 Suppl):S173-86.
85. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2006;67(12):2192-8.

EKLER

EK 1. Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Yerel Tıbbi Etik Komitesinden Alınan Etik Kurul Çalışma Onayı.

academisch ziekenhuis
Maastricht

P. Debyelaan 25
postbus 5800
6202 AZ Maastricht

telefoon 043-387 65 43
telefax 043-387 78 78



Dr. P. Aalten
Psychiatrie en Neuropsychologie
Dr. Tanslaan 12
UM

afdeling **Medisch Ethische Commissie azM/UM**
uw kenmerk
ons kenmerk
doorkiesnummer MEC 09-3-038.7/ivb
datum 043-387 6009
22 oktober 2009
secretariaat.mec@mumc.nl
www.azm.nl/info/azMorganisatie/MEC

Betref: **Positief besluit NL25214.068.09 / MEC 09-3-038**
ABR versie 02
Titel: Novel diagnostic approaches for the diagnosis of Alzheimer's Disease: Technology Assessment and Clinical Effectiveness
Acroniem: LeARN
Verrichter: academisch ziekenhuis Maastricht (azM)
Hoofdonderzoeker: Prof. dr. F.R.J. Verhey
Indiener: Dr. P. Aalten

Geachte dr. Aalten,

De Medisch Ethische Commissie azM/UM heeft bovengenoemd onderzoeksvorstel in volledige vorm op 24-06-2009 ontvangen. Op grond van artikel 2, tweede lid onder a van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) heeft zij het onderzoeksvorstel in haar vergadering van 08-07-2009 besproken, in aanwezigheid van alle volgens de WMO verplichte disciplines. De samenstelling van de Medisch Ethische Commissie azM/UM is vermeld in bijlage 1. Bij schrijven d.d. 15-07-2009 werden door de commissie vragen aan u gesteld. Deze vragen heeft u beantwoord bij schrijven d.d. 31-07-2009 (ontvangen op 04-08-2009), dat door de commissie werd besproken op 12-08-2009. Op 13-10-2009 ontving de commissie aanvullende informatie. Op 14-10-2009 oordeelde de commissie dat alle vragen naar tevredenheid zijn beantwoord.

besluit

Hierbij bericht ik u dat de Medisch Ethische Commissie azM/UM **positief** oordeelt, oordeelt op het gestelde onder artikel 3 van de WMO, over de uitvoering van bovengenoemd onderzoeksvorstel. Naar mening van de commissie voldoet het onderzoeksvorstel aan de in de WMO gestelde voorwaarden, de bepalingen uit het CH-GCP richtsnoer (voor zover relevant) en de Verklaring van Helsinki. De commissie is tot het oordeel gekomen dat het aannemelijk is geworden dat het onderzoek een bijdrage levert aan nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap, dat het belang van het onderzoek in evenredige verhouding staat tot de risico's en het risico voor de proefpersonen, dat er aan alle overige in art. 3 WMO genoemde voorwaarden is voldaan en dat er sprake is van een zorgvuldige informed consentprocedure.

Documenten

De commissie heeft de volgende documenten in haar beoordeling betrokken:

- A1: aanbiedingsbrief d.d. 22-06-2009;
- B1: ABR-formulier versie 02;
- C1: onderzoeksprotocol versie d.d. 30-07-2009;
- E1: proefpersoneninformatie versie d.d. juli 2009 (inclusief de verzekeringsinformatie over de wijze waarop de verzekering ex artikel 7 lid 1 WMO voor de in het Maastricht UMC+ geïnccludeerde proefpersonen is geregeld);
- E2: toestemmingsverklaringen voor patiënt, mantelzorger en wettelijk vertegenwoordiger, versie d.d. juli 2009;
- E2: formulier voor intrekken eerder verleende toestemming, versie d.d. juli 2009;
- F1: de vragenlijsten LeARN HTA deel, aangeboden bij brief d.d. 31-07-2009;
- H1: curriculum vitae van de onafhankelijke arts dr. M.P.J. van Boxtel;
- H2: curriculum vitae (en publicatielijst) van de hoofdonderzoeker in het Maastricht UMC+ Prof. dr. F.R.J. Verhey;
- I1: lijst deelnemende centra met hoofdonderzoeker aangeboden bij brief d.d. 22-06-2009;
- K3: onderzoekscontract LeARN 2008166 CTMM d.d. 12-09-2008 voor alle deelnemende centra;
- K3: statement behorend bij CTMM contract, ontvangen op 13-10-2009.

Verzekering

Als opdrachtgever van dit onderzoek heeft het azM bij de verzekeraar Marketform/Lloyd's London een WMO-verzekering afgesloten.

De aansprakelijkheidsverzekering van het azM, afgesloten bij verzekeraar Marketform/Lloyd's London, is op dit onderzoek van toepassing voor de in het azM geïnccludeerde proefpersonen.

De andere participerende centra dienen zelf zorg te dragen voor een adequate proefpersonenverzekering voor de patiënten die in het betreffende centrum worden geïnccludeerd.

Uitvoering onderzoek

Aangezien voor de uitvoering van deze studie azM-patiënten worden ingesloten dan wel van faciliteiten van het azM gebruik wordt gemaakt, is het onderzoeker eerst toegestaan *-na ontvangst van een expliciet goedkeuringsbesluit van de Raad van Bestuur van het azM-* te starten met deze studie.

Het positief besluit betreft momenteel uitvoering in het Maastricht UMC+, hoofdonderzoeker prof. dr. F.R.J. Verhey.

Alvorens andere centra kunnen participeren aan dit onderzoek, dienen de Raden van Bestuur/Directies van deze centra advies uit te brengen over de lokale uitvoerbaarheid aldaar en dient de MEC azM/UM de deelname van deze centra vervolgens bij amendement te accorderen.

Verplichtingen

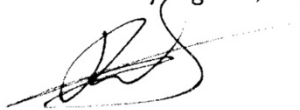
U dient de commissie melding te doen van onderstaande aspecten (voor uitgebreide informatie verwijzen we u naar bijlage 2 en onze website):

1. melding start- en einddatum onderzoek;
2. voortgangsrapportage: het positief besluit is geldig tot **22-10-2010**;
3. SAE's en een voor de proefpersonen in noemenswaardige mate ongunstiger verloop van het onderzoek dan in het protocol voorzien;
4. amendementen;
5. voortijdige beëindiging onderzoek met vermelding van redenen;
6. eindrapportage met resultaten en conclusies.

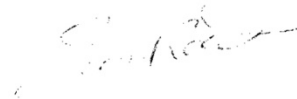
Beroep

Op grond van artikel 23 van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) kan een ieder wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken tegen dit besluit beroep instellen binnen zes weken na de dag waarop het besluit bekend is gemaakt. Het beroepschrift dient de belanghebbende te richten aan de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), adres: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH 's-Gravenhage.

Met vriendelijke groet, namens de Medisch Ethische Commissie azM/UM,



mevr. mr. R.C.W. van Gils,
ambtelijk secretaris



mevr. dr. E.P.M. van Raak,
vice-voorzitter

Cc: CCMO (digitaal)

Clinical Trial Center Maastricht

Prof. dr. F.R.J. Verhey, Psychiatrie en Neuropsychologie, Dr. Tanslaan 12, UM

**Bijlage 1 behorende bij het positief besluit inzake MEC 09-3-038
Samenstelling Medisch Ethische Commissie azM/UM per 01-03-2009**

Artsen

- Mw. dr. C.E.M. de Die-Smulders klinisch geneticus (*voorzitter*)
- Dr. J.P. Kooman internist/nefroloog (*vice-voorzitter*)
- Dr. W.J.M. Gerver kinderarts
- Dr. G.V.A. van Ommen cardioloog
- Mw. dr. J.J.M.H. Strik psychiater
- Mw. dr. L.J. Boersma radiotherapeut/oncoloog –
plaatsvervangend lid
- Dr. J.P.M. Offermans gynaecoloog – *plaatsvervangend lid*

Ziekenhuisapothekers / klinisch farmacologen

- Dr. L.M.L. Stolk ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog
- Dr. G.R.M.M. Haenen klinisch farmacoloog/toxicoloog
- Prof. dr. C. Neef ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog/
hoogleraar – *plaatsvervangend lid*

Methodologen

- Dr. ir. P.C. Dagnelie methodoloog/universitair hoofddocent
epidemiologie/ voedingskundige
- Mw. dr. E.P.M. van Raak methodoloog/arts-epidemioloog
- Prof. dr. M.H. Prins methodoloog/hogleraar epidemiologie/
arts – *plaatsvervangend lid*
- Dr. J.B. Staal methodoloog/universitair docent
epidemiologie – *plaatsvervangend lid*

Ethici

- Dr. R. Berghmans ethicus/filosoof
- Mw. dr. C. Widdershoven-Heerding ethicus /filosoof
- Dr. R.H. Houtepen ethicus/filosoof- *plaatsvervangend lid*

Juristen

- Mw. mr. dr. W. Kieboom (gezondheids)jurist
- Mw. mr. R. Talma (gezondheids)jurist
- Mr. J.M.G. Smeets (gezondheids)jurist

Proefpersonenleden

- Mw. I. Swane-van Gelein Vitringa proefpersonenlid
- Mw. drs. barones J.M. van Voorst tot
Voorst- Bloys van Treslong proefpersonenlid
- Mw. M. Raven-van Buggenum proefpersonenlid – *plaatsvervangend lid*

Overige leden

- Dr. P.R.J. Falger medisch psycholoog
- Dr. P.J.M. Portegijs universitair docent huisartsgeneeskunde
- Dr. J. Plat universitair docent voedingskunde
- Dr. R. van Diest universitair hoofddocent psychiatrie en
neuropsychologie – *plaatsvervangend lid*

Bijlage 2 behorende bij het positief besluit inzake MEC 09-3-038

Verplichtingen onderzoekers

1. *Melding startdatum*: de commissie dient op de hoogte te worden gebracht van de startdatum van het onderzoek (datum inclusie eerste proefpersoon). Het positief besluit verliest zijn geldigheid, als met het uitvoeren van het onderzoek niet is begonnen, binnen een jaar nadat dit besluit is genomen.
2. *Herbeoordeling na 1 jaar / voortgangsrapportage*: een positief besluit van de commissie is slechts een jaar geldig (gerekend vanaf de dagtekening van het positief besluit). U dient jaarlijks verlenging van het positief besluit te vragen voor studies die een langere looptijd hebben dan één jaar. Bij het verzoek tot herbeoordeling dient u tevens een voortgangsrapportage over de studie in te leveren, om de commissie op de hoogte te van de uitvoering van de studie. Hierbij dient onder meer het aantal proefpersonen dat aan het onderzoek heeft deelgenomen te worden gemeld. Tevens dient u *aan het eind van het kalenderjaar* aan de commissie opgave te doen van het daadwerkelijk aantal geïnccludeerde proefpersonen in dat jaar, ten behoeve van de dekking van de proefpersonenverzekering van het azM.
3. *SAE's en nadere beoordeling*: SAE's zijn ernstige ongewenste voorvallen en dienen aan de commissie te worden gemeld via een SAE-meldformulier. Daarnaast dient u een nadere beoordeling aan de commissie te vragen indien het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de patiënt of gezonde proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien.
4. *Amendementen*: elke wijziging van het protocol dient aan de commissie te worden gemeld, met vermelding van de reden van de wijziging en toezending van de aangepaste documenten.
5. *Voortijdige beëindiging studie*: indien uw onderzoek voortijdig beëindigd wordt, dient u dit binnen 15 dagen te melden aan de commissie, met opgave van de redenen voor de voortijdige beëindiging van het onderzoek.
6. *Einde studie/opgave aantal deelnemers*: de commissie dient op de hoogte te worden gebracht van de einddatum van het onderzoek (datum laatste meting bij de laatste proefpersoon). Ook dient opgave gedaan te worden van het daadwerkelijk aantal proefpersonen dat aan de gehele studie heeft deelgenomen.
7. *Eindrapportage*: tenslotte dient u een eindrapportage aan de commissie aan te leveren met de resultaten en conclusies van de studie en alle publicaties.

EK 2. Standardize Mini Mental Durum Test (MMSE)

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçı ()
Hangi gündeyiz ()

- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

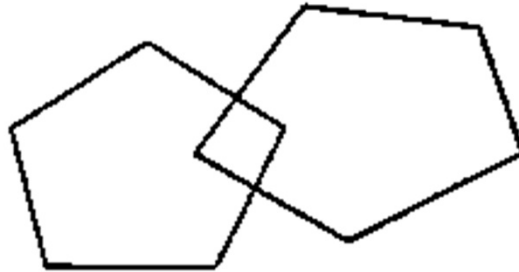
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



BAŞLANGIÇ

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınmazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçimde de iç içe geçmiş iki beşgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

UYGULAMA

1. SMMT "Sizce bazı sorular sormak ve çözümler için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun kınlık tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeyle bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirlenmiş şekliyle sorulması gereklidir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılacağı boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşme talimatı bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında, görüşme "Teşekkürler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenliliği arttırmak, hastanın yeterince kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenir.

YÖNELİM

1. Hangi günde bulunduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşme cevabının doğruluğunu değerlendirilmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

KAYIT HAFIZASI

1. Görüşme hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeli tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrar gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

DIKKAT ve HESAP

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesini ister.

HATIRLAMA

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsenmez.

LİSAN TESTLERİ

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlenin tekrarı istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelime kelimesine tekrara puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlenin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. (Toplam puan 1)
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (nondominant) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşme kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmektir.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir. (Toplam puan 1)
5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbiri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir. (Toplam 1 puan)

EK 3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD)

Hastanın Adı, Soyadı:		Tarih:	
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:		Değerlendirici:	

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM		*****

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

EK 4. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık halüsinasyon ya da hezeyanlar, iç görü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli halüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0 semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İççe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

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

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
- 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
- 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yardım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Baş edebilme

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile baş edebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile baş edemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

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

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

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

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Ilımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.

3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.

4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal

1- Minimal hipomimi, normal olabilir (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- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlüklerle gerçekleştirilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. EI 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 art arda 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 duraklamalı 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- Yavaşdır; 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 erektpostür.

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

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

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

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

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

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

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

0- Normal.

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

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

- 0- Yoktur
- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı 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.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

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

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

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

- 0- Özürlülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürlülük
- 2- Orta derecede özürlülük
- 3- Ağır derecede özürlülük
- 4- Tamamen

34. Ağır Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağırlıdır?

- 0- Ağır diskinezi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Yoktur

1- Günün %1-25'i

2- Günün %26-50'si

3- Günün %51-75'i

4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mert Nahir

Doğum Yeri: Samsun-Çarşamba

Doğum Tarihi: 01.12.1990

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Resim-iş Öğretmenliği (2007)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

E-posta: mert.nahir@gmail.com

