

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN PARKİNSON
HASTALARININ NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE HİPOKAMPAL
VOLÜMLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Demet Yıldız

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2008

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN PARKİNSON
HASTALARININ NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE HİPOKAMPAL
VOLÜMLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Demet Yıldız

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii-iv
GİRİŞ.....	1-14
GEREÇ ve YÖNTEM.....	15-20
BULGULAR.....	21-39
TARTIŞMA.....	40-53
KAYNAKLAR.....	54-68
TEŞEKKÜR	69
ÖZGEÇMİŞ	70

ÖZET

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde izlenen İdiopatik Parkinson hastalığı tanılı 33 hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubu alındı. Olguların kognitif fonksiyonları MMSE testi ile değerlendirilerek; parkinson hastaları kognitif fonksiyonları normal ve MCI şeklinde 2 gruba ayrıldı ve glukoz, hemoglobin, TSH, kolesterol, homosistein, Vit B12, folik asit değerleri incelendi. Beck depresyon testi ile depresyon dışlandı.

Olgulara psikolog tarafından modifiye edilmiş Wechsler bellek ölçeği, Luria çizim testi, Raven's Test(RSPM), Stroop, RUFF şekil ve KAS kelime akıcılığı, Trail A ve B, İleri ve geri sayı tekrarı testleri uygulanmıştır.

Tüm olguların bilateral hipokampal volümleri ölçüldü. Çalışmamızda parkinson hastalarında kognitif yıkımın derecesi ile hipokampal etkilenmenin şiddetini tayin etmeye çalıştık.

Hipokampal hacimlerde gruplar arasında fark saptanmasa da parkinson grubunda mental kontrol testleri kötüleşti; sağ ve sol hipokampal volümlerde azalma; parkinson MCI grubunda, sayı ileri testindeki performans artışıyla sağ hipokampal volumde artış saptandı.

Düşünce akışı, planlama, sözel ve görsel bellek, Trail A ve sayı geri testinde MCI grubunda belirgin her iki parkinson grubunda, kontrollere göre kötü performans saptandı.

Oryantasyon, mental kontrol, soyut düşünme, mantıksal bellek ve vizüospasyal testlerde kontrol grubu ile MCI grubu arasında anlamlı fark saptandı.

Luria çizim testi, stroop, düşünce akışı, planlama, RAVEN testinde MCI grubunda diğer iki gruba göre kötü performans görüldü.

MMSE skorlarıyla bellek testlerinin korelasyon göstermesi nedeniyle PH'da demans gruplandırmasında ve MCI tanısında MMSE testinin kullanılabilirliği; öte yandan MMSE skoru normal olan Parkinson hastalarında sözel-görsel bellek, düşünce akışı ve planlama testlerinde kontrol grubu ile fark saptanması PH'da sublinik gelişen MCI'in saptanmasında nöropsikolojik testlerin önemini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hafif kognitif bozukluğu, Parkinson hastalığı, nöropsikolojik testler ve hipokampal volüm

SUMMARY

The assessment of hippocampal volumes, neuropsychological tests in parkinson disease with and without mild cognitive impairment and to compare with healthy control group

33 patients with idiopathic parkinson diagnosis and 16 healthy people, that are being followed by the Neuroscience Department of Medical Faculty of Uludağ University, were taken in this study, cognitive function of cases were evaluated with MMSE test. All cases with parkinson disease were divided into 2 groups according to the cognitive function; normal and MCI. Glucose, hemoglobin, TSH, cholesterol, homosistein, Vit B12, folic acid evaluations were examined. The depression were excluded by Beck depression test.

Wechsler memory scale, Luria drawing test, Raven's test (RSPM), Stroop, RUFF form and KAS word fluency, Trail A and B, forward and back number repetition tests, which are modified by psychologist, were applied to the cases.

Bilateral hippocampal volumes were measured in all cases, we tried to assign cognitive destruction rank and hippocampal effect intensity at the patients with parkinson disease.

Although any difference couldn't be found between these groups at hippocampal volumes while the mental control tests are getting worse at parkinson group; we saw the reduction at the right and left hippocampal volumes; also at parkinson MCI group, right hippocampal volume increase were established with performance increase at number forward test.

The bad performance were established at the both parkinson groups than the control group but MCI group had worse performance by memory flowing, planning, verbal and visual memory, Trial A and number back tests.

Significant difference were established between control and MCI groups by orientation, mental control, abstract thinking, logical memory and vizsüospasyal tests.

The bad performance had been seen at MCI group when we compared with the other two groups by Luria drawing test, stroop, memory flowing, planning and RAVEN tests.

It shows us that we can use MMSE test at MCI diagnose and demantia grouping in parkinson disease because of the correlation of MMSE scores and the other memory tests. However the differences found between parkinson

patients, which had normal MMSE scores, and control group by audio-visual memory, mental fluency and planning tests. These tests shown us the importance of neuropsychologic tests while establishing subclinical developing MCI at parkinson disease .

Key Words: Mild kognitive impairment, Parkinson Disease, neuropsychological test and hippocampal volume

GİRİŞ

Parkinson hastalığı 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmış olup; klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi akinezi ve postüral anormalliklerle birlikte (1) depresyon, bilişsel işlev bozukluğu ve psikoz gibi harekete ilişkin olmayan semptomlarla karakterizedir.

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de genel olarak parkinsonizm yıllık insidansı 4,5 -21/100.000; prevelans ise 18-328/100.000 arasında değişmektedir (2,3).

Orhangazi ilçesinde 40 yaş üstü hastalarda yapılan çalışmada Parkinson Prevelansı %2,3 saptandı (4).

Hastalığın motor ve non motor semptomlarının varlığı ve ağırlığı çeşitli skalalar kullanılarak değerlendirilmektedir. Parkinson hastalığının şiddetini tanımlamada Hoehn ve Yahr skalası kullanılır. Bu skala Parkinson hastalığının dört evreye ayırmaktadır (5)(ek:1). En sık kullanılan araştırma ölçeği, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme ölçeğidir (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS). Bu skalada puanlar 0 ile 4 arasındadır. Mental aktivite, günlük yaşam etkinlikleri ve motor fonksiyon için alt grup skorları toplanarak sonuca varılacağı gibi total skorda değerlendirilebilir (6).

Parkinson hastalığı (PH) bir motor sistem bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Fakat motor semptomatolojiye ek olarak nöropsikiyatrik ve non motor bulguları içeren kompleks bozukluklar tanımlanmıştır. Kognitif disfonksiyon ve demans, psikoz, halüsinasyonlar, depresyon, anksiyete, apati/abuli gibi duyu durum bozuklukları, uyku bozuklukları, yorgunluk,

otonomik disfonksiyon, ağrı gibi bozukluklar bazı hastalarda motor semptomlardan önce başlayabilir(7).

Motor dışı fonksiyonlar arasında otonom disfonksiyonun önemli bir yeri vardır. Gastrointestinal, kardiyovasküler, ürogenital, sudomotor, termoregülatuvar bozukluklar ve pupil anomalilikleri gibi otonom tutulum sıklığı %14-80 arasında değişmektedir. İnsomni, hipersomni, REM davranış bozukluğu, uykuda periyodik bacak hareketleri gibi uyku bozuklukları %60-86 oranında görülmektedir (8,9,10).

Depresyon, bilişsel işlev bozukluğu ve psikoz gibi harekete ilişkin olmayan semptomlar ancak yakın zamanda tedavinin bir parçası olarak görülmeye başlamıştır. Demans parkinson hastalığında çok yaygındır. 1992 yılında yapılan bir çalışmada prevalansı %41 olarak bulunmuştur (11). Benzer şekilde 1988 yılında yayınlanan ve 27 büyük merkezde yapılan bir meta-analizde de ortalama prevalans %41 olarak bulunmuştur (12).

Prospektif bir çalışmada ise Parkinson hastalarında demans insidansı 95-107/1000 bulunmuştur (13). Mayeux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Parkinson hastalarındaki kümülatif riski 85 yaşında %65 bulunmuştur (14).

Demansı olan Parkinson hastalarında mortalite riski deması olmayanlara göre daha fazladır. Mindham ve arkadaşlarının yaptığı 3 yıllık izlem çalışmasında başlangıçta demansı olmayan hastaların %87'si sağ kalırken demansı olanların ancak %13'ü sağ kalabilmiştir (15).

Parkinson hastalarında demans gelişme sıklığı normal yaşlı popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Aarsland ve arkadaşları parkinson hastalarında olmayanlara göre 6 kat daha fazla demans gelişme riski saptanmışlar ve yaş, başlangıç yaşı, Hoehn& Yahr skor >2, MMSE (Minimental stage examinasion- Minimental test) skorunun <29 demans gelişiminde prediktif faktör olarak saptanmıştır (16). Bununla birlikte Hughes ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık prospektif çalışmada hastalığın başlangıç yaşı ile demans arasında ilişki saptamamışlardır (7). Hobson ve

arkadaşlarının yaptığı 4 yıllık bir takip çalışmasında parkinsonlu hastaların %35'inde demans ve %9,4'ünde Hafif kognitif bozukluk (HKB-MCI-Mild kognitive impairment) gelişmiş; ileri yaş, hastalığın başlangıç yaşının ileri olması, parkinson hastalığı semptom süresinin uzunluğu, halüsinasyonların varlığı hafıza ve dil fonksiyon bozukluğu demans gelişiminde prediktif faktör olarak saptanmıştır ($p < 0,05$)(18).

Genetik Parkinson hastalarında demans gelişimi için risk faktörü olabilir. Parkinson demanslı hastaların ailelerinde Alzheimer demans (AD) gelişimi normal kişilerle karşılaştırıldığında üç kat fazladır (19).

Birkaç prospektif çalışmada demansı olmayan Parkinson hastalarında eksekütif fonksiyonlarda bozulma ve hafıza defisitleri bildirilmiştir. Nöropsikolojik test bataryası verbal, non verbal hafıza oryantasyon, dil ve visüospasyal yeteneği içeren Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada verbal hafıza ve eksekütif fonksiyonlardaki bozukluğun parkinson hastalarında demans gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (20).

Hasta yaşı, hastalık süresi, hastalığın evresi demans oluşumundan sorumlu faktörlerdir. A arslan ve arkadaşları yaptıkları topluma dayalı prospektif çalışmada 9 yıllık takip sonunda başlangıçta %26 olan demans sıklığının 4 yılın sonunda %52 ve 8 yılın sonunda %78 oranında saptanmış ve PH'da ortalama demans gelişim süresi 14 yıl olarak bulunmuştur (21).

PH demansında AD'nın aksine yüksek eğitim düzeyinin demansa karşı koruyucu olmadığı bildirilmiştir (22). Bradimiminin hakim olduğu atipik motor prezentasyonlu hastalar, erken otonom disfonksiyon, Leva dopaya kötü yanıtı olan hastalarda demans gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (23). Motor semptomların şiddeti ile demans gelişmesi arasındaki bağlantı da üzerinde çok çalışılmış ve değişik yorumlar getirilmiş bir konudur. Mortimer ve arkadaşları süre gerektirmeyen testlerde bradikinezinin kognitif testlerde kötü performans ile korele olduğunu ve tremoru ön planda olan hastaların test performansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (18). Gowdon ve arkadaşları da yaptıkları prospektif çalışmada benzer bir ilişki saptamışlar.

Bradikinezi ve rijiditenin kognitif bozulmanın en iyi prediktörleri olduğunu ve artan hastalık evresi ile demans gelişme frekansında arttığını göstermişlerdir (24). Marder ve arkadaşları özellikle ağır ekstrapramidal belirtileri olan hastaların anlamlı olarak daha yüksek demans geliştirme riskine sahip olduklarını belirtmektedirler (25).

Klinik bulgular

Parkinson hastalığı santral, periferik ve enterik sinir sistemini etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığında rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru ve postural insitabilite gibi klasik semptomların yanında depresyon, otonom disfonksiyon, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyon gibi non motor semptomlar hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Demans önceden edinilmiş mental yeteneklerin, bireyin yaşı ve sosyokültürel zemini ile uyumsuz biçimde ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesini engel olacak düzeyde ilerleyici bozulmasıdır (26). Parkinson hastalarında kognitif işlev bozuklukları sıklıkla yürüme, postür ve konuşma bozuklukları gibi motor belirtilerin ağırlaştığı ve L-DOPA'ya yanıtın azaldığı dönemde ortaya çıkar (19). Parkinson hastalarında motor yavaşlamadan bağımsız olarak çalışma hafızasında bozulma gözlenmiştir (27). Bazı çalışmalar Parkinson hastalarında kognitif bozukluğun erken bulgularının demans gelişimi için yüksek risk faktörü olduğunu göstermiştir (13,14). Predominant motor semptomu tremor olan parkinson hastalarında kognitif disfonksiyon postural insitabilite ve yürüme bozukluğu baskın semptom olan parkinson hastalarına göre daha azdır (28,29).

Yürütücü işlevler amaca yönelik davranışların beklenti, planlama, başlatma ve monitorizasyonuna yönelik yetenekleri içeren heterojen bir grup kognitif işlevdir. Yürütücü işlevlerde bozukluk parkinson hastalarının günlük aktivitelerinde önemli sorunlara yol açmakta ve kognitif bozulmanın en erken belirtilerinden biri olabilmektedir (30).

Parkinson demanslı hastalar AD'na göre görsel uzaysal işlevlerde daha ağır bozukluk gösterirler. Görsel yapılandırma ile birlikte muhtemelen görsel bellek de bozulur ve buna bağlı olarak görsel uzaysal analiz ve yönelim etkilenir (31,32). Bellek bozukluğu AD'na göre daha hafif etkilenmiştir. Bellek testlerinde yeni bilgileri öğrenme ve özellikle yeni bilgileri çağırma daha belirgin bozukluk saptanır. En tipik özellik ipucu verildiğinde bellek performansının düzelmesidir. Dikkat ve uyanıklık Lewy cisimcikli demanstakine benzer şekilde etkilenmiştir ve dalgalanma gösterir. Reaksiyon süresi uzamıştır ve dikkat yeni uyarana yönlilemez (33).

Parkinson hastalığında depresyon %12-90 arasında bildirilmiştir (34). PH'da depresyon ve demans kompleks bir ilişki içindedir ve yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde depresyon mutlaka araştırılmalıdır. Parkinson hastalarında depresyon, komorbid patoloji veya kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın etyolojisinde yer alabilir.

Hafif kognitif bozukluk (HKB-MCI-Mild kognitive impairment)

HKB normal yaşlanma olayının getirdiği bilişsel değişiklikler ile AH gibi demansiyel sendromların sebep olduğu bilişsel değişiklikler arasında düzeylerde, hafif ancak tespit edilebilir aşamadaki bilişsel fonksiyonlar yetersizliğidir. Demans ve normal yaşlanma arasında bir geçiş zonu olarak kabul edilebilir (35). Bu hastalar hafıza testlerinin Alzheimer hastalarına benzer performansta yaparlar ancak diğer kognitif testleri ve günlük yaşam aktivite testlerini normal bireylere benzer performansta gerçekleştirirler (36).

En sık görülen başlangıç belirtisi unutkanlıktır. Petersen ve arkadaşları (1997) ilk tanımlamalarında HKB kliniği için şu kriterleri önermişlerdir (37)

1-Unutkanlıkla ilgili yakınmalar

2-Normal günlük yaşam aktiviteleri

3-Kelime testleri ile gösterilebilen normal genel entelektüel fonksiyonlar

4-Bilişsel testlerle gösterilen anormal hafıza fonksiyonları

5-Demans yokluğu

HKB'lı kişilerde demans riski artmıştır. 1999 yılında HKB, hafif AD ve sağlıklı kontrol gruplarının nöropsikolojik testlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada HKBI ile kontrol grubu arasında primer farkın hafıza alanında olduğu; longitudinal performanslarının kontrol grubuna göre daha kötü; hafif AH'na göre daha hızlı olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yıllık demansa dönüşüm oranı %6-15 arasında bulunmuştur (38).

Yaşlı kişilerde normal fizyolojik süreçle demans olgularındaki patolojilerde klinik ayırım yapılabilmektedir. Ayrıca bazı araştırmacılar yaşlanma ile meydana gelen beyin fonksiyonlarındaki fizyolojik gerilemelerin demans olguları ile ayırımında güçlüklerle karşılaşmaktadırlar (39,40). Bazı çalışmalarda MMSE puanınının 24 'ün altında olması HKB tanısında yol gösterici olarak kabul edilmiştir (41). Petersen ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde HKB'lu hastaların demans gelişimi açısından izlenmesi gerektiği; kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde MMSE klinisyene yararlı bilgiler sağladığı saptanmıştır (38).

HKB subgruplarının kabul edilmiş sınıflaması henüz yapılamamıştır.

1-Amnestik HKB

2-Birden çok alan bozukluğu olan HKB

3-Hafıza dışı tek alan bozukluğu olan HKB olmak üzere 3 tip tanımlanmıştır (39,40).

Amnestik tip HKB AD'ın prodromal dönemini oluşturmaktadır ve AD'ına dönüşümün en yüksek olduğu grubu teşkil eder (42).

Busse ve arkadaşlarının 75 yaş üstü HKB 'lu kişilerin 6 yıl süre ile izlendiği bir çalışmada tek alan HKB 'un birden çok alan tutulumu olan HKB 'dan; hafıza dışı tek alan bozukluğu olan HKB'un MCI'in ise amnestik HKB 'dan daha sık olduğu saptanmıştır. Non amnestik birden çok alan tutulumlu

HKB'un Alzheimer dışı demansa dönüşümünün daha sık olduğu saptanmıştır. Diğer tiplerde kognitif yetmezliğin mekanizması farklı olabilir ve vasküler demans, lewy cisimcikli demans gibi Alzheimer dışı hastalıklarla ilişkili olabilir; fakat bu veri ile ilişkili kanıtlar sınırlıdır (43).

Hafıza dışı tek alan bozukluğu olan HKB amnestik HKB 'ya benzer, eksekütif fonksiyon, dil, visüospasyal fonksiyon gibi hafıza dışı tek bir alanın bozukluğu ile karakterizedir. Etkilenen alana bağlı olarak bu alt gruptaki HKB olan hastalar frontotemporal demans, primer progresif afazi ya da Lewy cisimcikli demansa ilerleyebilir. Sıklıkla bu hastalar vasküler ve ya Alzheimer demansa ilerler. Sınırlı sayıda hastada bu bulgular normal yaşlanma sürecini yansıtabilir (44).

Parkinson hastalarındaki HKB subgruplarının belirlenip demansa dönüşüm oranlarının araştırıldığı Carmen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 yıllık bir izlem sonrasında HKB'lu parkinson olgularının normal kognitif profili olan olgulara göre daha yüksek oranda demansa dönüştüğü, hafıza dışı tek alan HKB ve multiple alan tutulumlu HKB'un demans gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuş. Amnestik HKB grubunda demansa dönüşümde anlamlı ilişki saptanmamıştır (45).

Kognitif yetmezlik demansı olmayan Parkinson hastalarında bile sıklıkla ve farklı kognitif profiller ile karşımıza gelebilir. Foltynie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı almış parkinson hastalarının %11'de spesifik frontostriatal tip defisit, %8'de spesifik temporal tip defisit, %18'de de her iki alanda defisit saptanmıştır (46).

Janvin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada demansı olmayan 103 parkinson hastası 38 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Hastalara MMSE, demans ratind skala ve nöropsikoljik test bataryası kullanılmış. Demansı olmayan parkinson hastalarının %50'den fazlasında kognitif yetmezlik bulguları saptanmış. 27 hasta demans tanısı almış, 42 hasta HKB tanısı almış. Hastaların %20'sinde hafıza defisiti belirginken %30 'unda eksekütif fonksiyonlarda hakim, %50'sinde global kognitif yetmezlik

saptanmış. HKB'lu hastaların daha yaşlı olduğu, parkinson hastalığının daha geç yaşta başladığı ve daha şiddetli motor semptomların olduğu görülmüştür (47).

Louis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafif kognitif işaretler ve özellikle rijitenin amnestik HKB ile ilişkili olduğu ve hafif parkinsoniyen belirtiler ve HKB 'un benzer patogenezinin olduğunun söylenebileceği sonucuna varmışlardır (48).

HKB'lu hastalardaki motor disfonksiyonun AH'na dönüşüm riskini araştıran bir çalışmada alt ekstremit motor disfonksiyon, bradikinezi ve parkinsoniyen yürüyüşün AH gelişimi için 2-3 kat daha riskli olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalarındaki motor performans örneğin bradikinezi ve parkinson tarzı yürüyüşün HKB 'dan demansa progresyonda anlamlı olduğu bulunmuştur (49).

HKB -Epidemiyoloji

Amnestik HKB prevalansı yaşlı popülasyonda %2-6 arasında bulunmuştur. Yaşlı popülasyonda yıllık insidansı %8-16 arasındadır (55,64). Newyork'ta yapılan bir çalışmada 2-3 yıl içinde HKB'lu hastaların %40'tan fazlasının normale döndüğü saptanmış (50).

Manly ve arkadaşlarının yaptığı 60 yaş üstü 1315 kişinin incelendiği bir çalışmada amnestik HKB sıklığını %5, diğer HKB tiplerini %2,1 ile 6,2 arasında bulmuşlardır. 75 yaş üstü kişilerde ve eğitim süresi 9 yıldan az olanlarda HKB sıklığını daha fazla saptamışlardır. Apolipoprotein E4 aleli amnestik tip HKB'lu hastalarda daha fazla bulunmuştur (51). Krisio ve arkadaşlarının yaptığı demansa dönüşte risk faktörlerinin saptanmasının amaçlandığı bir çalışmada yaşın demansa, apolipoprotein E4 alelinin amnestik HKB ya da demansa; 12 yıldan fazla eğitimin Mix tip HKB 'a dönüşebileceğini göstermişlerdir (52). Yine başka bir çalışmada artmış

beyaz cevher hiperintensitesi ve apolipoprotein E4 varlığının HKB için risk faktörü olduğunu saptamışlar ve artmış ortalama kan basıncının tedavisi ile beyaz cevher anomalilerinin ve HKB'nun erken ve efektif tedavisinin olabileceğini söylemişlerdir (53).

Lopez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HKB prevalansını %19 85 yaş üstünde %29 olduğunu saptamışlardır. Amnestik tip HKB'nun prevalansını %6, multiple alan tutulumunun olduğu HKB'un prevalansını %16 olarak bulmuşlardır (54).

HKB hastalarının takibinde seri nöropsikolojik testler değerli bilgiler sağlar. Kognitif fonksiyonlardaki değişim grup karşılaştırmalarından daha sensitiftir (55,56).

Eğitim seviyesi test performansının en önemli modalitelerinden biridir. Birçok takip çalışmasında bu bulgular desteklenmiştir (56,57,58,59). Yaş, eğitim ve MMSE skorundan bağımsız olarak hastaların kendi bildirdikleri ve sorgulanarak saptanan fonksiyonel defisitlerinin AH'na ilerleyen HKB hastalarında ilerlemeyenlere göre daha belirgindir (60).

Takip çalışmalarında kognitif ölçümlerin önemi gösterilmiştir. Fakat demans için pozitif prediktif değeri %30 düzeyinde, bunun yanında negatif prediktif değeri %90 bulunmuştur (59).

Nöropatoloji

Parkinson hastalığı morfolojik olarak substansia nigra pars kompakta ve diğer subkortikal nükleuslarda lewy cisimcikleri ve distrofik lewy nöritlerinin varlığı ile karakterizedir. Substansia nigradaki hücre kaybı ile ilişkili olarak striatal dopamin eksikliği hastalığın şiddeti ve süresinde önemlidir. Morfolojik lezyon patern farklılıkları 2 farklı klinik subtip göstermiştir. Akinetik rijit formda substansia nigra ventro lateral parçasında daha şiddetli hücre kaybı mevcuttur. Motor semptomlar GABAerjik indirek motor yolun aşırı aktivitesi

sonucu glutaminerjik talamo kortikal yol inhibisyonu ve kortikal aktivasyonda azalma ile ilişkilidir. Tremor dominant tipte ise talamomotor ve serebellar projeksiyonların hiperaktivitesi mevcuttur ve dorsolateral striatal matrikse ve ventro medial talamusa projekte olan medial substansia nigra pars kompaktada ve retrorubal A 8 alanında daha şiddetli hücre kaybı gösterilmiştir (61).

Parkinson hastalığı demansının altında yatan nöropatolojik temelleri henüz tam açığa kavuşmamıştır. MR ve nöropatolojik çalışmalar demansı olan parkinson hastalarında olmayan hastalara göre daha belirgin global beyin atrofisini göstermişlerdir (62). Bir MR çalışmasında bu değişiklikler limbik, paralimbik yapılar ve özellikle anterior singulat girusta daha belirgin bulunmuştur (63).

Nöropatolojik evrelemede Lewy cisimleri ilk olarak olfaktör sistem ve alt beyin sapını tutar ve daha sonra üst beyin sapı ve kortekse yayılır. Hastalığın evresi ile motor semptomların ve demansın şiddeti koreledir (64).

Nörotransmitter

Postmortem nöropatolojik çalışmalar ve PET kullanımı parkinson hastalığındaki ana fizyopatolojik mekanizmanın nigriostriatal dopamin kaybı olduğunu göstermişlerdir (65,66). Nigriostriatal dopaminerjik sistem frontostriatal devrenin bir parçasıdır (67). Dopaminerjik disfonksiyonun neden olduğu kognitif semptomatoloji frontal lezyonlu kişilerdeki semptomatolojiye benzer (8,9). Kognitif defisit esas olarak hafıza, vizuyospasyal ve eksekütif fonksiyonları etkiler (66,68,69,70). Serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik sistem gibi diğer nörokimyasal sistemler parkinson hastalığında ve kognitif disfonksiyonda etkilidir (65,66,69,70).

Pres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kognitif disfonksiyonlu parkinson hastalarında dopaminerjik kaybın rol olabileceği öne sürülmüş (71). Başka bir çalışmada dopaminerjik tedavinin kognitif performans üzerine hafif ve heterojen etkileri olduğu ve erken dönemde kısa süreli hafızayı iyileştirebildiği gösterilmiştir (27). Bununla beraber Morisson ve arkadaşları

orta- şiddetli parkinson hastalarında L- Dopa tedavisini kognitif fonksiyonlar üzerine etkili bulmamışlardır (72). Kolinerjik sistem kognitif defisitli parkinson demans hastalarında daha önemli olabilir. Alzheimer hastalarında olduğu gibi Meynert'in bazal çakırdeğindeki kolinerjik nöron kaybı ve korteksteki kolinerjik aktivitede azalma parkinson demanslı hastalarda da gösterilmiştir (73-76).

Bohnen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parkinson demanslı hastalarda kortikal kolinerjik denervasyonu dikkat ve eksekütif fonksiyonları inceleyen testlerdeki performans azlığı ile ilişkili bulunmuştur (76).

Nöropsikolojik testler:

Amerikan nöroloji cemiyeti kognitif fonksiyonların değerlendirmesinde ve izleminde pratik uygulanabilir klavuz yayınlamıştır (77). Kognitif fonksiyonlarda azalmadan şüphelenilen olgularda nöropsikolojik testler ve mini mental testlerle kognitif fonksiyonların izlemi önerilmiştir. Nöropsikolojik testler hafıza kaybının objektif ölçümün içerirler (44). Ayrıca bu testler komorbit veya etyolojik faktör olarak depresyonun tanısında yararlıdırlar. HKB tanısı alan hastalarda nöropsikolojik testlerle en az yılda bir kez monitörizasyon önerilmektedir (77,78). Testlerdeki düzelme nörodejeneratif hastalıları ekarte ettirirken azalma tanıyı destekler. AD ve HKB tanısında tek başına nöropsikolojik testler kullanılmamalıdır, klinik değerlendirme ön plandadır (79).

HKB tanısında genel kabul görmemekle birlikte klinik demans raiting skala (CDRS), Mini Mental test skalası (MMSE) kullanılmıştır. MMSE'de 24/30 puan bazı araştırmacılar tarafından HKB tanısında kullanılmıştır. Fakat bu bulguların birçok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir (80).

Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda hafıza, dikkat, dil, vizüospasyal yetenek ve psikomotor hız gibi multipl kognitif alanı ölçen Wechsler hafıza skalası, Kalifornia kelime öğrenme testi, Mattis Demans

Rating skalası, Wisconsin Kart eşleştirme testi, Trail making A, Boston isimlendirme testi ve verbal akıcılığı ölçen nöropsikolojik testler kullanılmıştır (81,82).

Parkinson demansta depresyon değerlendirilmesinde farklı testler kullanılabilir. (The Beck Depression Inventory, Depression Rating Scale, the Montgomery Asberg Depression Rating scale gibi)(83-86).

Parkinson demans tanısında nöropsikoloji, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin spesifik bir bulgusu yoktur. Bazı nöropsikolojik testlerle AH ve Parkinson demansın ayırımı yapılabilir de spesifitesi belirlenmemiştir (87).

MMSE demans tanısında klinik pratikte sık kullanılan bir testtir (88-89). Bu testte oryantasyon, tekrarlama, dikkat, hesaplama, dil manupasyonu ve konstrüksiyonel praksi değerlendirilir. Total maksimum puan 30'dur ve genellikle 24 puan ve altı demans veya deliryumu destekler. Mini mental testin Kut -of değerinin 24 puan olarak belirlendiği büyük popülasyon bazlı bir çalışmada sensitivitesi %87, spesifitesi %82 olarak bulunmuştur (90). Buna rağmen hafif demans için bu test nonspesifiktir ve test skoru yaş, eğitim, dil, motor ve görsel fonksiyon bozukluklarından etkilenebilir (91). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki MMSE'nin demans tanısında yeterlilik ve yetersizlik ayırımında yüksek prediktif değere sahiptir. (yüksek skor>23, düşük skor<19). Ara skorlar daha detaylı yeterlilik araştırmasını gerektirirler (92,93).

Nörogörüntüleme

Volümetrik MR analizleri bölgesel serebral atrofiyi kantitatif olarak gösterir. Parkinson hastalarında hipokampal volüm kaybı ilk olarak postmortem çalışmalarda gösterilmiştir (94,95). MRI'nın kullanıma girmesi ile demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında hipokampal atrofi gösterilmiştir (96,97).

Hipokampal volüm ölçüm çalışmaları Alzheimer hastalarında daha sıklıkla araştırılmıştır. Patolojik çalışmalar Alzheimer hastalarında en önemli ve erken ciddi değişimin medial temporal lopta saptamıştır. Nörogörüntüleme

çalışmaları bu bölgedeki anormalliklerin HKB'dan AD'na geçişte prediktif değeri olabileceği konusunda odaklanmıştır. Volüm kaybı veya beyin atrofisi AD riski olan hastalarda MR görüntülenmesi ile erken dönemde saptanabilir. (98).

Temporal lob atrofisi prelinik Alzheimer hastalığı (AH) için spesifik bir markır olabilir. Amnestik HKB ve AH'da temporal lob atrofisi görülebilirken, görüntüleme bulguları normal sağlıklı bireylerdeki gibi, birden çok alan bozukluğu olan HKB 'da da normal olabilir (99).

Korf ve arkadaşları yaptığı çalışmada medial temporal lob atrofisinin volümetrik MR ile gösterilmesinin HKB'un demansa dönüşümünde prediktif bir değeri olduğu ve bunun yaş, cinsiyet, eğitim MMSE skoru, hipertansiyon varlığı, depresyon, ApoE4 aleli ve beyaz cevher hiperintensitesinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (100).

Decarli ve arkadaşlarının 52 HKB 'lu hastanın 3 yıl içinde demansa gelişimini inceledikleri bir çalışmada HKB'lu hastalarda %50'si semptomatik olan %44 oranında MR'larında enfakt saptanmış. Hastaların %33'ü demansa ilerlemiş ve %37,8'inde enfarkt saptanmış. Klinik ve MR ölçümlerinden demansa dönüşümde sadece hipokampal volum ölçümlerinde; nöropsikolojik ölçümlerden de hafıza ve ekzekütif fonksiyonlarda anlamlı ilişki bulunmuş. APOE genotipi, serebrovasküler risk faktörleri, klinik strok ve lakün varlığı, beyaz cevher hiperintensitesinin progresyonda prediktif değeri olmadığı gösterilmiş (101). Yine 90 HKB'lu hastanın 2 yıl boyunca takip edildiği benzer bir çalışmada %32,2 oranın da demansa dönüşüm izlenmiş ve bu oranın yaş ve temporal lob ölçümü ile ilişkili olduğu fakat cinsiyet, eğitim ve APOE4 genotipi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (102).

Ray ve arkadaşlarının yaptığı difüzyon MR tekniği ile HKB'lu hastaları normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; HKB'lu hastaların hafıza defisitleri ile korele olarak corpus kallosum, hipokampus ve temporal lobun gri cevherinde yüksek ADC ölçümleri saptanmıştır. Bu değişiklikler kognitif fonksiyonlardaki azalmadan 2 yıl önce saptanabilmiştir. Benzer

olarak amnestik HKB olgularında difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye hipokampusta ölçülen yüksek bazal difüzyon katsayısının demans ilerlemede prediktif değeri gösterilmiştir. Bununla birlikte bu konuda çelişkili sonuçlar veren çalışmalar bildirilmiştir. Bu metod klinik pratikte kullanımı için yeterli kanıtı sahip değildir (103,104).

Parkinson hastalarında yapılan volümetrik çalışmalar ise HKB ve Alzheimer hastalarına göre sınırlıdır. Burton ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kognitif yetmezliği olmayan Parkinson hastalarında frontal lobda gri madde volüm kaybı saptanmışlar ve Parkinson demanslı kişilerde ise volüm kaybının temporal paryetal ve subkortikal alanlara uzandığını göstermişlerdir (105).

Emma ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada beyin atrofi oranının parkinson demanslı kişilerde artmış olmasına karşı kontrol grubu ile parkinson hastaları arasında bir fark izlenmemiştir. Atrofinin oranı ile demansın şiddeti ve yaş arasında bir korelasyon saptanmamıştır (106). Longitudinal çalışmalar parkinson hastalığının progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bir çalışmada yıllık beyin volüm kaybı Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüş; bu değişiklikler kognitif yetmezlikle korele bulunmuştur (107).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvurup İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 33 hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubu alındı. Olguların kognitif fonksiyonları mini mental durum muayene testi ile değerlendirilerek; parkinson hastaları kognitif fonksiyonları normal ve hafif kognitif bozukluğu (HKB-MCI-Mild Cognitive İmpairment) olan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cins ve eğitim düzeyleri değerlendirmedeki ana demografik özellikler olarak belirlenmiştir. Hastalıkla ilişkili değişkenlikler olarak PH'nın başlangıç yaşı, hastalık süresi, kognitif değerlendirme yapıldığı sıradaki hastalık evresi (Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre) ve UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) skoru, başlangıç tarafı ve başlangıç şekli değerlendirmeye alındı.

Hastalarda demansa neden olabilecek nedenler ve risk faktörleri açısından glukoz, hemoglobin, TSH, kolesterol, homosistein, Vit B12, folik asit değerleri incelendi. Tüm hastalar geriatrik depresyon ölçeği ile depresyon dışlanarak çalışmaya alındı.

Nöropsikolojik değerlendirme

Nöropsikoloji bedenin konjenital, travmatik, tümoral ve enfeksiyöz hasarları sonucu zihinde bilişsel süreç ve davranışlarda oluşan değişikliklerle ilgilenir. Beyni tutan hastalıklarla zihinsel ve davranışsal olayların ilişkilerinin ortaya konmasını içeren faaliyetler bütününe ise nöropsikolojik değerlendirme

denir. Nöropsikolojik değerlendirme öncelikle beyinsel hasarın zihinsel değişiklikle olan ilişkisine duyarlı psikometrik araçların kullanımı yolu ile yapılır. Nöropsikolojik testlerden tanı koyma, hastanın izlenmesi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve rehabilitasyonda yararlanılmaktadır.

Çalışmamızda tüm olgulara uzman bir psikolog tarafından Tablo 1 ve 2' de içeriği görülen ve yaklaşık 2 saat süren testler uygulanmıştır ve olgular geriatrik depresyon ölçeği ile değerlendirilip depresyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hastalarda ayrıca frontal lobe fonksiyonlarını incelemeye yönelik;

1.RUFF şekil akıcılığı testi

2.KAS kelime akıcılığı testi,

3.Trail A ve Trail B testi hız ve dikkati ölçmeye yönelik

4.İleri ve geri sayı tekrarı dikkati ölçmeye yönelik testlerde uygulanmıştır.

Tablo 1:nöropsikolojik testler ve incelediği fonksiyonlar

TEST	İNCELEDİĞİ FONKSİYON
Sözel bellek süreçleri testi	Sözel bellek
Wechsler Memory Scale (WMS) VI. alt test ve gecikmeli hatırlama	Görsel bellek
(WMS)I,II	Kişisel aktüel bilgiler ve oryantasyon
WMS IV alt test A hikâyesi, B hikâyesi	Sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesi(Mantıksal bellek)
WMSIII	Mental kontrol
WMS V alt test	Dikkat
Wechsler Adult intelligence scale(WAIS sözel alt testler)	Yargılama ve soyut düşünme, aritmetik yetenek
Wechsler Adult intelligence scale(WAIS-R)küp desen alt testi	Viziospasyal beceri
Luria alternan çizim testi	Kategori değiştirme, perseverasyon
Raven's standart Progressive Matrices test(RSPM)	Düzenli doğru düşünme, akıl yürütme yeteneğinin ölçümü
Stroop	Cevap inhibisyonu ve kategori değiştirme(bilgi işlem hızı)

Tablo 2:Nöropsikolojik testler ve ilgili olduğu beyin alanları

Test adı	İlgili olduğu beyin alanı	Ölçtüğü bilişsel özellik/süreç
Stroop testi	Frontal lop	Odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızı
Wechsler bellek ölçeği	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Dikkat, konsantrasyon, sözel bellek, görsel bellek anlık bellek, gecikmeli bellek
Sayı dizisi öğrenme	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Öğrenme, kısa süreli bellek
Raven	Sağ hemisfer, paryetal lop, yaygın beyin alanları	Görsel mekansal algılama, kategori değiştirebilme çalışma belleği, soyutlama ve irdeleme, genel yetenek

Volümetrik MR incelemesinde MR değerlendirme ve hipokampus ölçüm protokolü:

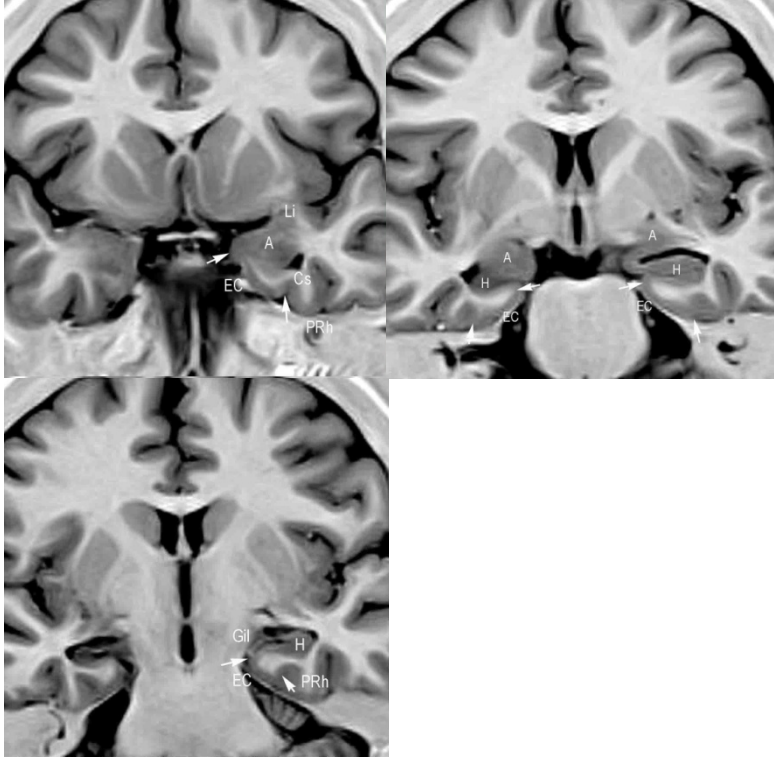
Çalışma 1.5 T süper-iletken cihazda ve sirküler şekilli polarize kafa sargısı kullanılarak yapıldı (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen). Rutin MR incelemede aksial düzlemde T1 (TR/TE 570/15) ve T2-ağırlıklı fast spin eko (FSE) (TR/TE 5400/99) ile sagittal düzlemde T2-ağırlıklı FSE çalışıldı. Limbik yapıları değerlendirmek için, hipokampus uzun eksenine dik planda T2 FSE inceleme yapıldı. Hipokampus hacim ölçümü için 3B MP-RAGE sekansı kullanıldı (TR=9.7, TE=4, FOV=240, kesit kalınlığı=1 mm, matriks= 192x256).

Morfometrik değerlendirme

MR'de elde edilen görüntüler Leonarda iş istasyonuna aktarıldı. Yüksek çözünürlüklü 3B MP-RAGE görüntülere, ilk önce üç düzlemde (aksiyal, koronal ve sagittal olarak) anatomik segmentasyon yaptırılarak, kesitlerden kaynaklanan anatomik deformasyonlar düzeltildi. Ardından hipokampüs eksenine dik olacak şekilde hipokampal bölgeler iş istasyonunda en az iki kat büyütüldü. Hipokampüs sınırlarının çiziminde Watson ve arkadaşlarının tanımladığı sınırlar temel alındı. Hipokampüs ön sınırının amigdala ile ayrımı alveus ve unkal reses ile yapıldı. Üst sınır koroid pleksusun görülmesi, dış sınır temporal horn, iç sınır perimezensefalik sisterna, arka sınır fornixin krusu ve alt sınır subikulumun görülmesi ile yapıldı. Hipokampüs toplam hacmi, tüm kesitlerden ölçülen toplam hipokampüs alanı ile kesit kalınlığının çarpımından elde edildi. Hipokampüs hacmindeki bireysel farklılıkları düzeltmek için orta hattın intrakranial alan ölçümleri yapıldı.

$$\text{Düzeltilmiş hacim} = \frac{(\text{Kontrol olguların ortalama intrakranial alanı} \times \text{hipokampüs hacmi})}{\text{hastanın intrakranial alanı}}$$

Hasta olguların sağ ve sol hipokampüs mutlak hacimleri, sağ ve sol hacim farkları kontrol grubun değerleriyle karşılaştırıldı.



Resim : Normal hipokampüs ve limbik sistem anatomisi. İlk resim amigdala-hipokampüs başı düzeyinden geçen kesiti, orta resimde sağ da amigdala-hipokampüs, solda hipokampüs başından geçen kesiti göstermektedir. Son şekil ise hipokampüs gövdesinden geçmektedir. A: amigdala, H: hipokampüs, Li: limen insula; EC: entorhinal korteks, PRh: perihinal korteks, Cs: kolleteral sulkus, oklar: entorinal korteks anatomisi

Kullanılan İstatiksel yöntemler:

İki grup karşılaştırmada Mann-Whitney Test tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Üç grup karşılaştırmada Kruskal-Wallis Test, tek yönlü varyans analizi, ANOVA kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisherin keskin Kikare testi kullanıldı. Değişkenler arası karşılaştırmada değişkenin yapısına göre Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Değişkenlik ölçümlerinden ortalama ve standart sapmaları alındı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel program olarak SPSS 13.0 paket program uygulandı.

BULGULAR

Demografik bulgular:

Çalışmaya katılan 49 hastanın 22'si kadındı. Parkinson normal grubunda yaş ortalaması 61, Parkinson-HKB grubunda 65,4, Kontrol grubunda ise 58 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3: Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı

	Tüm hastalar (n=49)	Parkinson normal (n=14)	HKB (n=19)	Kontrol (n=16)
yaş	62,0±9,6	61±10,4	65,4±8,4	58±7,25
cinsiyet(K/E)	22/27	6/8	7/12	9/7

Eğitim durumunun gruplar arası karşılaştırılmasında ilköğrenim ve yüksek öğrenim şeklinde iki gruba ayrıldı. İstatistik test olarak Pearson ki-kare ve fisherin keskin ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4: Olguların gruplar arası eğitim düzeyleri

Eğitim durumu	TÜM HASTALAR (n=49)	Parkinson normal (n=14)	HKB (n=19)	KONTROL (n=16)
İlköğretim	31 (%64)	7 (%50)	16 (%84)	8 (%50)
Yüksek öğrenim	18 (%36)	7 (%50)	3 (%16)	8 (%50)

Tablo 5: Parkinsonlu olguların UPDRS skorları ve hastalığın başlangıç yeri ve şekline göre dağılımı

	Toplam parkinsonlu Hastalar (n=33)	Parkinson normal (n=14)	HKB (n=19)
Başlangıç yaşı	57 ± 10	55 ± 10	59 ± 10
UPDRSM	2,3 ± 1,3	2,1 ± 1	2,5 ± 1,4
UPDRSGYA	7,1 ± 4,2	7 ± 3	7,1 ± 5,1
UPDRSMotorM	12 ± 6,9	10,6 ± 5,4	12,8 ± 7,9
Başlangıç yeri (sağ/sol)	18/15	11/3	7/12
Başlangıç şekli; (Tremor / Bradikinezi)	18/15	8/6	10/9

(UPDRSM: Mental Mood, GYA: Günlük yaşam aktivitesi, Motor M: Motor muayene)

Gruplar arasında olguların UPDRS skorları ve hastalığın başlangıç yeri ve şekli açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: Parkinsonlu olguların Hoehn Yahr evrelerine göre dağılımı

Hoehn-Yahr Evre	Toplam parkinsonlu Hastalar(n=33)	Parkinson normal (n=14)	HKB (n=19)
1	8 (%24)	3(%22)	5 (%26)
2	19(%58)	10(%71)	9 (%47)
3	6 (%18)	1(%7)	5 (%27)

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı Parkinson normal grubunda 55; P-HKB grubunda 59 idi. Hoehn-Yahr sklasına göre tüm hastaların %24 Evre 1, %58'si Evre 2, %18'si Evre 3 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda ortalama UPDRS Mental Mood puanı 2,3, günlük yaşam aktivitesi 7,1, motor muayenesi puanı 12,1 olarak saptandı. 18 hastada hastalığın başlangıç şekli tremordu. İki grup arasında sadece başlangıç yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Parkinson normal grubun 11'ü sağ, 3 'ü sol taraf başlangıçlı idi. (P= 0,005)

Tablo 7: Laborotuar değerlerinin gruplar arası dağılımı

	TÜM HASTALAR (n=49)	Parkinson (n=14)	HKB-parkinson (n=19)	KONTROL (n=16)
Glukoz	105 ± 25	106 ± 33	104 ± 18	106 ± 25
Hemoglobin	13,3 ± 2,3	12,4 ± 3,6	13,5 ± 1,7	13,6 ± 0,9
TSH	1,5 ± 1,7	2 ± 2,8	1,2 ± 0,6	14 ± 0,8
Total Kolesterol	198 ± 42	192 ± 42	190 ± 32	217 ± 54
HDL Kolesterol	51 ± 8	50 ± 8	40 ± 9	53 ± 6
LDL Kolesterol	129 ± 38	120 ± 30	122 ± 35	147 ± 42
Trigliserit	132 ± 77	127 ± 69	124 ± 67	151 ± 58
Homosistein	13,1 ± 5	13,7 ± 6	14,2 ± 4,3	10,5 ± 3,1
Folik Asit	8,9 ± 3,9	9,6 ± 4,7	8,7 ± 4,2	8 ± 2,5
Vit B 12	264 ± 177	257 ± 231	227 ± 87	230 ± 153

Tüm hastalarda ortalama homosistein düzeyi 13,1, demansı olmayan parkinson grubunda 13,7, MCI'lı olan Parkinson grubunda 14,2, Kontrol grubunda ise 10,5 olarak saptandı. MCI'lı olan ve olmayan parkinson gruplarındaki homosistein yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 8: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

Kognitif Alan	Grup	Normal (n, %)	Hafif Bozuk (n, %)	Orta derecede bozuk	İleri derecede bozuk
Kişisel-aktüel bilgiler	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	14 (%100)	-	-	-
	P- HKB	19(%100)	-	-	-
Oryantasyon	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	14 (%100)	-	-	-
	P- HKB	15 (%78)	3 (%15)	1 (%5)	-
Sözel bellek Ö	Kontrol	10 (%63)	5 (%31)	1 (%6)	-
	PN	4(%29)	8(%57)	2 (% 14)	-
	P- HKB	-	5 (%26)	11 (%58)	3 (%16)
Sözel bellek GH	Kontrol	4 (%25)	11(%69)	1(%6)	-
	PN	3 (%21)	8 (%58)	3 (%21)	-
	P- HKB	-	4 (%21)	12 (%63)	3 (%16)
Sözel bellek TO	Kontrol	13(%81)	2 (%13)	1(%6)	-
	PN	7 (%50)	5 (%38)	2(%12)	-
	P- HKB	4 (%21)	2 (%11)	10 (%53)	3 (%56)
Görsel bellek	Kontrol	15 (%94)	-	1(%6)	-
	PN	7 (%50)	2 (%14)	4 (%29)	1(%7)
	P- HKB	-	1 (%5)	11 (%58)	7 (%37)
Mantıksal bellek	Kontrol	15 (%93)	1 (%7)	-	-
	PN	9(%64)	4 (%29)	1 (%7)	-
	P- HKB	7 (%37)	6 (%32)	5 (%26)	1 (%5)
Mental kontrol	Kontrol	9(%56)	7 (%44)	-	-
	PN	11 (%79)	1(%7)	1 (%7)	1 (%7)
	P-HKB	2 (%11)	9 (%47)	8 (%42)	-
Dikkat	Kontrol	4 (%25)	67(%44)	5 (%31)	-
	PN	4 (%29)	6 (%43)	4(%29)	-
	P- HKB	2 (%11)	5 (%26)	9 (%47)	3 (%16)
Düşünce akışı	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	8(%57)	5 (%36)	1 (%7)	-
	P- HKB	7 (%37)	9 (%47)	2 (%11)	1 (%5)
Yargılama	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	14 (%100)	-	-	-
	P- HKB	19 (%100)	-	-	-
Soyut düşünme	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	14 (%94)	1 (%6)	-	-
	P- HKB	2 (%11)	14 (%74)	2 (%11)	1 (%5)
Aritmetik yetenek	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	14 (%100)	-	-	-
	P- HKB	16 (%84)	2 (%11)	1 (%5)	-
Planlama	Kontrol	16(%100)	-	-	-
	PN	10 (%72)	1 (%7)	3 (%21)	-
	P- HKB	8 (%42)	-	11 (%58)	-
Vizüospasyal fonksyonlar	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	12 (%86)	2 (%14)	-	-
	P- HKB	9 (%47)	2 (%11)	8 (%42)	-
RAVEN	Kontrol	16 (%100)	-	-	-
	PN	8 (%51)	2 (%14)	4(%29)	-
	P- HKB	2 (%11)	2 (%11)	13 (%67)	2 (%11)
STROOP	Kontrol	15(%94)	1 (%6)	-	-
	PN	9 (%64)	1 (%7)	4 (%29)	-
	P- HKB	4 (%21)	-	7 (%37)	8 (%42)
Luria çizim	Kontrol	15 (%94)	1(%6)	-	-
	PN	9(%64)	1(%7)	4 (%29)	-
	P- HKB	2 (%11)	2 (%11)	15 (%78)	-

Kişisel aktüel bilgilerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Oryantasyon açısından kontrol ve HKB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (P=0,039)

Sözel bellek testlerinde üç grup arasında anlamlı fark vardı. $p=0.00025$, SBO'da kontrol grubu ile HKB grubu (P=0,0004) ve HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında (P=0,024) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sözel bellek gecikmiş hatırlamada kontrol grubu ile HKB grubu arasında $p=0,035$; sözel bellek öğrenmede kontrol grubu ile HKB grubu arasında anlamlı fark saptandı (P=0,001).

Görsel bellek testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu (P<0,0001); kontrol grubu ile HKB'ü olmayan parkinson grubu (P=0,012), HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında (P<0,0001) anlamlı fark saptandı.

Mantıksal bellek testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu arasında (P=0,0018) anlamlı fark saptandı.

Mental kontrol testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu (P=0,011); HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında (P<0,0001) anlamlı fark saptandı.

Dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yargılama ve aritmetik yetenek testlerinde tüm gruplar normal olarak değerlendirildi.

Düşünce akışında kontrol grubu ile HKB olmayan parkinson grubu (P=0,005); Kontrol grubu ile HKB grubu arasında (P<0,0001) anlamlı fark saptandı

Soyut düşünme testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu (P<0,0001); HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında (P<0,0001) anlamlı fark saptandı.

Visüoyospasyal testlerde kontrol grubu ile HKB grubu (P<0,0001) anlamlı fark saptandı.

Planlama testlerinde kontrol grubu ile HKB'u olmayan ($P<0,0001$) ve HKB'lu parkinson grubu arasında anlamlı fark saptandı ($P=0,037$).

RAVEN testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu ($P<0,0001$); HKB'ğu olan ve olmayan parkinson grupları arasında ($P<0,0001$), HKB'ğu olmayan Parkinson grubu ile kontrol grubu arasında ($P=0,005$) anlamlı fark saptandı.

STROOP testlerinde HKB'ğu olan ve olmayan parkinson grupları arasında ($p=0,031$) ve kontrol grubu ile HKB grubu arasında anlamlı fark saptandı ($P<0,0001$).

Luria çizim testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu ($P<0,00001$); HKB'ğu olan ve olmayan parkinson grupları arasında ($P=0,002$) anlamlı fark saptandı.

Tablo9: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	Parkinson normal (n=14)	HKB (n=19)	KONTROL (n=16)
Genel S	45 ± 16	31 ± 18	60 ± 23
Genel P	15 ± 14	10 ± 11	12 ± 10
Genel H	0.7 ± 1,67	1 ± 1,2	0.006 ± 0,25

RUFF şekil akıcılığı testinde doğru yapılan şekil sayısında (Genel S) kontrol grubu ile HKB grubu arasında $p<0,0001$ ve HKB'u olmayan parkinson grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,007$). Hata sayısında (Genel H) gruplar hata yapanlar ve yapmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ile HKB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($P=0,0029$)

Tablo 10: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	Parkinson normal (n=18)	HKB (n=19)	KONTROL (n=14)
KASK	29 ± 11	19 ± 6	34 ± 13
KAST	3 ± 3	2 ± 2	1 ± 1
KASH	1 ± 1,5	2,6 ± 2,6	0,56 ± 1

Kelime akıcılığı testindeki kelime sayısında (KASK) kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($p=0,001$) ve HKB'ü olmayan parkinson grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

Kelime akıcılığı testindeki hata sayısında (KASH) kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($P=0,003$), HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında ($P=0,035$) anlamlı fark vardı.

Tablo 11: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	Parkinson normal (n=18)	HKB (n=19)	KONTROL (n=14)
TrialA süre	67 ± 33	114 ± 43	53 ± 18
TrialB süre	204 ± 133	318 ± 252	127 ± 45
TrialA hata	0,67 ± 1,6	0,4 ± 0,6	0,06 ± 0,25
TrialB hata	0,94 ± 1,12	2,57 ± 1,6	2,63 ± 2,09
Sayı ileri	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
Sayı geri	4 ± 1	3 ± 1	4 ± 1
MMSE	27 ± 1	22 ± 1	28 ± 1

Dikkat ve hız fonksiyonlarını değerlendiren Trail A süre kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($p<0,0001$) ve HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

Trail B süre kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($p<0,0001$); grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. ($p=0,003$)

Trail B hata kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($p=0,017$) HKB'ğu olmayan parkinson grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,004$).

Sayı geri kontrol grubu ile HKB grubu arasında anlamlı fark vardı. ($p=0,004$) MMSE arasında kontrol grubu ile HKB grubu arasında ($p<0,0001$), HKB'ğu olmayan parkinson grubu ile kontrol grubu arasında ve HKB'ğu olan ve olmayan parkinson grupları arasında anlamlı fark vardı. ($p<0,0001$)

Tablo12: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	HKB-PH	HKB -K	PH-K	Hemisfer
Oryantasyon		P=0,039		
Sözel bellek	P=0,024	P=0,0004		Sol temp
Görsel bl.	P<0,0001	P<0,0001	P=0,012	Sağ temp
Mantıksal bl		P=0,0018		Sol front.
Mental kont.	P<0,0001	P=0,011		frontal
Düşünce ak.		P<0,0001	P=0,005	Sol frontal
Soyut düşn.	P<0,0001	P<0,0001		frontal

Tablo13: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	HKB -PH	HKB -K	PH-K	Hemisfer
Visüosps		P<0,0001		Frontal
Planlama		P=0,037	P<0,0001	Frontal
RAVEN	P<0,0001	P<0,0001	P=0.005	Frontal
STROOP	p=0,031	P<0,0001		Frontal
Luria	P=0,002	P<0,00001		Frontal
GenelS,H	P=0,007		P<0,0001	Frontal
GenelH		p=0,0029		
KASK		p=0,001	p=0,002	
KASK-H	P=0,035	P=0,003		Frontal
Trail Asüre	P<0,002	P<0,0001		Frontal
Trail B süre	p=0,003	p<0,0001		
Trail B hata		p=0,017	p=0,004	
Sayı geri		p=0,004		Frontal

Tablo 14: Olgular arası sağ ve sol hipokampal volüm değerlerinin karşılaştırılması

	Parkinson normal (n=18)	HKB (n=19)	KONTROL (n=14)
Sağ hipokampal volüm	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,35 ± 0,3
Sol hipokampal volüm	3,35 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,4

Gruplar arası karşılaştırmada hipokampal volümler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15: Normal kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin hipokampal volüm ve nöropsikolojik testler üzerine etkisi

	SBTO	Genel P	Trail B süre	Sayı ileri	Trail A hata	Sağ hipokampal volüm	Sol hipokampal volüm	KASH	MMSE
TSH	-0,636 P=0,036								
Hb		-0,616 P=0,043			0,749 P=0,008	0,697 P=0,025	0,677 P=0,031		
TG			0,624 P=0,040	-0,782 P=0,004					
FA	0,672 P=0,04								
Homosistein								0,635 P=0,036	-0,673 P=0,023
Vit B12				0,648 P=0,031					

Normal kontrol grubunda sözel bellek testlerindeki performans düştükçe TSH düzeyinde düşme, hb düzeyi arttıkça RUFF şekil akıcılığı testindeki genel tekrar sayısında azalma ve sağ, sol hipokampal volumler arasında artış. TG düzeyi arttıkça; Trail B testi süresinde uzama sayı ileri testi ile bozulma, ; Homosistein düzeyi arttıkça kelime akıcılığı testindeki hata sayısında artış ve MMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Tablo 16: Normal kontrol grubunda Nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon.

	Genel S	dikkat	eğitim	Mental kontrol	Genel P
Trail A süre	-0,647 P=0,031				
Sayı ileri		-0,754 P=0,007			
Sayı geri			0,613 P=0,045	-0,632 P=0,039	
MMSE		0,686 P=0,020	-0,656 P=0,028		0,686 P=0,020

Eğitim düzeyi arttıkça ile MMSE skorunda azalma ve sayı geri testinde daha iyi performans görüldü. MMSE skoru arttıkça dikkat testlerinde kötüleşme, RUFF şekil akıcılığı testindeki genel tekrar sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi.

Tablo 17: Normal kontrol grubunda Nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon ve hipokampal volümlere etkileri

	Trail B hata	KASK	Sayı ileri	Trail Asüre	KASH	Sağ hipokampal volum	Sol hipokampal volum	MMSE
Trail A süre	0,751 P=0,008	-0,755 P=0,005	-0,666 P=0,025					
Trail B süre	0,788 P=0,005	-0,604 P=0,029		0,783 P=,004				
Trail A hata					0,671 P=0,024			
KAS T						-0,081 P=0,004	-0,83 P=0,002	
Sayı geri				-0,666 P=0,025				0,618 P=0,043

Normal kontrol grubunda kelime akıcılığı testindeki tekrar sayısı arttıkça sağ ve sol hipokampal volumlerde azalma izlendi. MMSE skoru arttıkça sayı geri testinde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi performans saptandı.

Tablo 18: Parkinson grubunda HDL'nin hipokampal volume nöropsikolojik testler üzerine etkisi;

	TrailA süre	TrailB süre	TrailA hata	Sağ Hip.V	Sol Hip V
HDL	-0,674 P=0,008	-0,701 P=0,005	0,572 P=0,003	0,718 P=0,012	0,855 P=0,03

Parkinson grubunda HDL düzeyi arttıkça sağ ve sol hipokampal volümlerde artış ve Trail A ve B testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi performans gözlemlendi

Tablo 19: Parkinson grubunda yaş ve labarotuar değerlerinin nöropsikolojik testler üzerine etkisi;

	Mental kontrol	Mental mood	dikkat	Mantıksal bellek	Visuosps.	RAEN	KASH	KASK
Yaş	-0,543 P=0,045							
TSH		-0,575 P=0,031						
Kolesterol			-0,549 p=0,042					
HDL	-0,545 P=0,044		0,535 P=0,049	-0,542 P=0,045	-0,537 P=0,048			
LDL			0,570 P=0,033					
Folik asit						0,537 P=0,048	0,689 P=0,096	0,533 P=0,05

Yaş artışı ile mental kontrol testlerinde, TSH artışı ile mental mood testlerinde, kolesterol düzeyi arştı ile dikkat testlerinde kötüleşme; HDL düzeyi arttıkça mental kontrol, mantıksal bellek, visüospasyal fonksiyonlarda iyileşme; dikkat testlerinde kötüleşme; LDL düzeyi arttıkça, dikkat testlerinde kötüleşme; folik asit düzeyi arttıkça RAVEN, kelime akıcılığı testindeki hata ve kelime sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi.

Tablo 20: Parkinson grubunda Nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon

	TrailBsüre	TrailAhta	TrailBhta	KASK	KAST	Sayıleri	TrailAsüre
TrailAsüre	0,623 P=0,017	-0,715 P=0,004	-0,547 P=0,04			0,723 P=0,003	
TrailBsüre		0,614 P=0,019					
TrailAhta			0,826 P<0,001	-0,704 p=0,005		-0,804 p=0,001	
TrailBhta				-0,689 p=0,006	0,645 P=0,013	-0,784 P=0,001	
KASK		-0,704 p=0,005				0,578 P=0,033	
KAST			0,645 P=0,013			-0,569 P=0,034	
Sayıleri							0,723 P=0,003

Tablo21:Parkinson grubunda Nöropsikolojik testler ve evre, eğitim düzeyi

	eğitim	evre	GenelS	Mantıksal bellek	Görsel bellek	Motor muayene	Visiosp.	Planlama	RAEN
TrailAsüre	0,670 P=0,009	0,613 P=0,02							
TrailBsüre			-0,727 P=0,003	0,573 P=0,032					
TrailAhata				0,540 P=0,046					
TrailBhata					0,809 P<0,0001				
KASK						0,538 P=0,047			
KASH									0,589 P=0,027
MMSE	0,649 P=0,012						-0,544 P=0,044		
SBO			-0,628 P=0,016						
SBT			-0,684 P=0,007					0,632 P=0,015	
Genel P								0,668 P=0,009	0,574 P=0,032
eğitim				0,548 P=0,043					
Visiosp.				0,548 P=0,043					
Planlama									0,730 P=0,003
Loria			-0,684 P=0,007						

Parkinson grubunda eğitim düzeyi arttıkça Trail A sürede ve MMSE skorunda artış; mantıksal bellek testlerinde iyileşme, Hoehn-Yahr evresi arttıkça Trail A testlerindeki sürede uzama, eğitim düzeyi arttıkça MMSE skorunda artış, MMSE skoru arttıkça visüospasyal fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olan iyileşme izlendi.

Tablo22:Parkinson grubunda Mental kontrol ile hipokampal volümler arası koreleasyon

	Sağ hipokampal volüm	Sol hipokampal volüm
Mental kontrol	-0,725 P=0,027	-0,725 P=0,027

Mental kontrol testleri kötüleştikçe; sağ ve sol hipokampal volümlerde istatistiksel olarak anlamlı olan azalma izlendi.

Tablo23:Parkinson HKB grubunda yaş ve labarotuar değerlerinin nöropsikolojik testler üzerine etkisi

	TrailAsüre	TrailBsüre	TrailAhata	TrailBhata	MMSE	Başlangıç yaşı	Genel S	dikkat
Yaş	0,582 P=0,009	0,505 P=0,027				0,930 P<0,0001	-0,654 P=0,002	-0,486 P=0,035
Başlangıç yaşı	0,494 P=0,031	0,468 P=0,043					0,623 P=0,004	0,518 P=0,023
LDL			0,472 P=0,041					
TG				0,483 P=0,036				
Homosistein	0,625 P=0,004							
Folik asit					-0,566 P=0,011			

Parkinson HKB grubunda hastanın yaşı arttıkça Trail A ve B testlerindeki süre uzunluğunda artış; RUFF şekil akıcılığı testindeki şekil sayısında azalma ve dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kötüleşme izlendi.

Hastalığın başlangıç yaşı arttıkça Trail A ve B testlerindeki süre uzunluğunda artış, RUFF şekil akıcılığı testindeki şekil sayısında artma ve dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kötüleşme izlendi.

LDL ve TG düzeyi arttıkça Trail A testindeki hata sayısında artış, homosistein düzeyi arttıkça Trail A testindeki süre uzunluğunda artış; folik asit düzeyi arttıkça MMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma saptandı.

Tablo24:Parkinson HKB grubunda labarotuar değerlerinin nöropsikolojik testler ve UPDRS skoru arasındaki korelasyon

	Genel P	Dikkat	Düşünce akışı	Visuosp.	planlama	Luria	GYA	Motor muayne	SBT
TSH	-0,494 P=0,032	-0,457 P=0,04	0,561 P=0,012						
Hb				0,578 P=0,009					
LDL					-0,477 P=0,039				
Vit B12						0,470 p=0,042			
Folik asit							0,470 P=0,042	0,462 P=0,046	0,495 P=0,031

Parkinson HKB grubunda TSH düzeyinde artış ile RUFF şekil akıl testindeki tekrar sayısında azalma ve dikkat testlerinde iyileşme, düşünce akışı testlerinde kötüleşme; hb düzeyi artışı ile beraber visüospasyal fonksiyonlar arasında kötüleşme; LDL düzeyi arttıkça planlama testlerinde iyileşme; Vit.

B12 düzeyi arttıkça Luria çizim testlerinde kötüleşme; Folik asit düzeyi arttıkça UPDRS skorundaki günlük yaşam aktivitesi skorlarında artış ve motor muayene ve sözel bellek testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan kötüleşme saptandı.

Tablo25:Parkinson HKB grubunda eğitim düzeyi ve hastalık evresinin nöropsikolojik testler üzerine etkisi

	Mantıksal bellek	Soyut düşünme	dikkat	STROOP
Eğitim	-0,603 P=0,009	-0,584 P=0,009		
Evre			-0,473 P=0,041	
Motor muayene				-0,484 P=0,036

Parkinson HKB grubunda eğitim düzeyi arttıkça mantıksal bellek ve soyut düşünme testlerinde iyileşme, hastalığın Hoehn-Yahr evresi arttıkça dikkat testlerinde iyileşme; UPDRS'deki motor muayene kötüleştikçe STROOP testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan iyileşme saptandı.

Parkinson HKB grubunda Trail A testindeki hata sayısı arttıkça sağ ve sol hipokampal volümlerde artış, sayı ileri testindeki performanstaki iyileştikçe, sağ hipokampal volumde artış, sözel bellek testleri kötüleştikçe sağ ve sol hipokampal volümlerde artış, mantıksal bellek ve düşünce akışı testleri kötüleştikçe sağ hipokampal volümde istatistiksel olarak anlamlı olarak artış saptandı.

Tablo 26: Parkinson- HKB grubunda Nöropsikolojik testler ve hipokampal volümler arasındaki korelasyon

	TrailBsüre	TrailBhata	Sayıileri	Sayıgeri	KASH	Genel S	Genel P	SağHip.V	SolHip.V
TrailAsüre	0,619 P=0,005					-0,488 P=0,034			
TrailBsüre		0,551 P=0,015				-0,513 P=0,025			
TrailAhata								0,667 P=0,009	0,608 P=0,021
TrailBhata	0,551 P=0,015			-0,477 P=0,039					
KASK			0,511 P=0,025			0,549 P=0,015	0,587 P=0,008		
KAST					0,641 P=0,003		0,540 P=0,017		
Sayı ileri								0,542 P=0,045	
Mental kontrol		0,516 P=0,024							
SBTO								0,669 P=0,009	0,669 P=0,009
Mantıksal bellek								0,549 P=0,042	
Düşünce akışı								0,537 P=0,048	
planlama	0,487 P=0,035		-0,510 P=0,216			-0,469 P=0,043			
dikkat						-0,472 P=0,041			
RAVEN							0,458 P=0,049		
Sol hip.v								0,974 P<0,0001	

TARTIŞMA

Bazı alışmalar parkinson hastalarında kognitif bozukluğun erken bulgularının demans gelişimi için yüksek risk faktörü olduğunu göstermiştir (108,109,110). Fakat bu erken bulguların prognostik nemi Alzheimer ve HKB'da olduğu gibi belirgin şekilde tanımlanmamıştır (73). Eğitim seviyesi HKB grubunda test performansının en önemli modalitelerinden biridir. Birçok takip çalışmasında bu bulgular desteklenmiştir (56-59). Çalışmamızda gruplar arasında eğitim düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Nöropsikolojik testler demansa gidişin belirlenmesinde ve frontal lob disfonksiyonunun hasta asemptomatik evrede iken saptanmasında önemli yardımcı tanı yöntemlerinden biridir (30, 108, 109, 110). Yeni tanı almış parkinson hastalarında kognitif fonksiyon sıklığı ve paterninin araştırıldığı başka bir çalışmada %24 oranında kognitif disfonksiyon saptanmış olup; en belirgin bozulma, eksekütif fonksiyon, hafıza ve psikomotor hızda bulunmuştur (111).

Bizim alışmamızda da hem Parkinson hem de HKB grubunda sözel, görsel, mantıksal bellek gibi temporal lob ve mental kontrol, düşünce akışı, soyut düşünme, visyospasyal fonksiyonlar, planlama, RAVEN, STROOP, RUFF, Luria izim testleri gibi frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren testlerde istatikselsel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Parkinson hastalarında kognitif yetmezliğin erken bulguları eksekütif disfonksiyon ve visyospasyal bozukluktur (111). Eksekütif disfonksiyonda dikkat ve planlama defisitleri belirgindir (112). Hastalarda demans gelişmeden önce nöropsikolojik testlerle kognitif defisit saptanabilmektedir. Çalışmamızda HKB olan ve olmayan parkinson guruplarında kontrol grubuna göre frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren düşünce akışı ve özellikle eksekütif fonksiyonlarda etkin olan planlama testlerinde daha kötü performans saptandı.

Erken Parkinson hastalarında hafıza testlerinde performans bozukluğu şeklinde kognitif yetmezlik gösterilmiştir (114,115,116). Demansı olmayan PH'da bile belleğin bazı komponentlerinin bozuk olduğuna ilişkin çok sayıda yayın mevcuttur. Bellek yeteneklerinde disosiyasyon, yeni bilginin depolanıp konsolide edilebilmesinde bozukluk, bellek depolarının fonksiyonel kullanımında bozukluk olmasına karşı kayıt yeteneğinin korunmuş olduğu saptanmıştır. Alzheimer hastalarında hafıza defisiti belirginken parkinson demansında visüoperspektif, visüokonstrüktif, dikkat defisitleri belirgindir (117,118,119,120).

Çalışmamızda MMSE skoru 24 puanın üstünde olan parkinson normal grubunda da sözel bellek, görsel bellek, düşünce akışı ve planlama testlerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptandı. İdiyopatik parkinson hastalarda demans olmaksızın bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi hem sözel hem de görsel bellekte izole defisitler saptandığını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (117,118,119,121).

Woods ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demans kriterlerini karşılamayan 18 parkinson hastası normal kontrol grubu ile karşılaştırılmış. parkinson demansı olmayan grupta Wechler hafıza skalasında kelime listesi öğrenme ve tanımlamada ve tekrarlamada hatalar, Kalifornia kelime öğrenme testi, Wisconsin kart sıralama testinde hatalar izlenmiş. Bu sonuçlar hafif frontal ve eksekütif disfonksiyonun parkinson hastalarında demans için risk faktörü olarak belirlenmesinde prognostik olarak değerli olabileceğini ve demansın prodrom döneminde bir delil olabileceğini göstermiştir. (122)

Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demansı olmayan Parkinson hastalarında da nonverbal kısa süreli tanıma hafızasında bozukluk tanımlanmıştır ve bu da bilateral frontal lob disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (123).

AH, parkinson demanslı hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada epizodik ve semantik hafıza testlerinde AH'da PH'dan daha fazla sayıda hata yaptıkları saptanmış. Bu sonuçlar AH ve parkinson

hastalarındaki hafıza defisitlerinin farklı paternde olduğunu desteklemiştir (117).

Çalışmamızda sol temporal lob fonksiyonlarını değerlendiren sözel bellek testlerinde literatürle benzer şekilde üç grup arasında anlamlı fark vardı. Sözel bellek testlerinde HKB grubunda kontrol grubuna ve HKB'ğu olmayan parkinson grubuna göre öğrenmede zorluk; sözel bellek testlerinden tanıma ve gecikmiş hatırlamada HKB grubunda kontrol grubuna göre bozukluklar saptandı. Sol temporal lob fonksiyonlarını değerlendiren görsel bellek testlerinde kontrol grubu ile HKB ve HKB'ğu olmayan parkinson grubu ve her iki parkinson grubu arasında anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda HKB'da belirgin her iki Parkinson grubunda da bellek defisitleri saptanmıştır. Hughes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi Wechler belek skalası kullanılmış ve ortalama 3,5 yıllık bir takip süresi sonrasında bellek testlerinin demasin gelişiminde önemli bir prediktif değeri olmadığını göstermişlerdir (124).

Huber ve arkadaşları demanslı IPH'lıları demansı olmayan hastalardan ayırt edebilmek için bellek işlevlerinin değerlendirmenin uygun olup olmadığını araştırmışlar. Anlık belleğin entelektüel yıkımın düzeyi ile ilişkisiz olarak korunmuş olduğunu, yakın belleğin parkinsonlu tüm hastalarda bozuk olduğunu, entelektüel yıkımın artışı ile daha da bozulduğunu uzak belleğin ise yalnızca anlamlı entelektüel yıkımı olan hastalarda bozulduğunu saptamışlardır (125).

Muslimovic ve arkadaşlarını yaptığı 115 yeni tanı almış parkinson hastasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı bir çalışmada eksekütif fonksiyon, hafıza ve psikomotor hız başa olmak üzere hastaların %24'ü en az 3 nörofizyolojik testte başarısız performans göstermişlerdir (111). Bizim çalışmamızda da dikkat ve hız fonksiyonlarını değerlendiren Trail A testini HKB'ğu olan ve olmayan parkinson gurubundaki hastalar kontrol grubuna göre daha uzun sürede tamamladılar ve daha fazla oranda hata yaptıkları görüldü. Benzer şekilde psikomotor hız, dikkat ve belleğin beraber

değerlendirildiği sayı geri testinde HKB grubu kontrol grubuna göre kötü performans gösterdi.

Parkinson hastalarında yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki visüospasyal fonksiyonlarda bozulma diğer demansalara göre daha fazla ve erken dönemde oluşabilmektedir (30,113). Çalışmamızda orientasyon değerlendirmesinde ve sol frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren mantıksal bellek testlerinde ve visüospasyal testlerde kontrol grubu ile HKB grubu arasında anlamlı fark saptandı. Levin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da parkinson hastalarında görsel ayırtılma ve seçme, şekil yerleştirme ve akıldan nesne düzenleme desen tamamlama yüz tanıma, spasyal yönelim, yapılandırma praksişi, desen kopyalama gibi işlevlerde başarısız bulunmuşlardır (30).

Frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren mental kontrol, soyut düşünme testlerinde kontrol grubu ile HKB grubu; HKB'ü olan ve olmayan parkinson grupları arasında anlamlı fark saptandı. Dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yargılama ve aritmetik yetenek testlerinde tüm gruplar normal olarak değerlendirildi.

Frontal lob fonksiyonlarından kategori değiştirme, perseverasyonun değerlendirildiği Luria alternan çizim testi ve görsel mekansal algılama, kategori değiştirebilme çalışma belleği, soyutlama ve irdeleme, genel yetenek, akıl yürütme yeteneğinin ölçüldüğü ve sağ hemisfer, paryetal lob, yaygın beyin alanlarının beraber değerlendirildiği RAVEN testinde HKB grubu; HKB'ü olmayan parkinson grubu ve kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdi.

Girotti ve arkadaşları vizüospasyal analiz, motor kontrol ve dikkat testlerini diğer kognitif alanlara göre belirgin biçimde bozuk saptamışlardı (126). Bizim çalışmamızda Wechler hafıza testinde değerlendirilen dikkat testlerinde gruplar arasında fark saptanmasa da dikkat ve hız fonksiyonlarını değerlendiren Trail A, Trail B, RUFF şekil akıcılığı ve kelime akıcılığı testlerini HKB'ü olan ve olmayan parkinson gurubundaki hastaların kontrol grubuna

göre daha uzun sürede tamamladıkları ve daha fazla oranda hata yaptıkları görüldü.

Frontal lob fonksiyonlarından cevap inhibisyonu, kategori değiştirme, bilgi işlem hızı, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç gibi bilişsel özelliklerin incelendiği STROOP testlerinde HKB grubunda HKB olmayan parkinson grubu ve kontrol grubuna göre daha kötü performans izlendi.

Yapılan çalışmalarda predominant motor semptomu tremor olan parkinson hastalarında kognitif disfonksiyonun postural instabilite ve yürüme bozukluğu baskın semptom olan parkinson hastalarına göre daha az olduğu gösterilmiştir (28,29). Bizim çalışmamızda ise başlangıç semptomu olarak tremor ve bradikinezi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Jacobs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hangi kognitif bozuklukların IPH'da prelinik demansı gösterdiği araştırılmıştır. Başlangıçta demansı olmayan IPH'lı hastalar popülasyon bazlı longitudinal bir epidemiyolojik çalışmanın parçası olarak standart bir nöropsikolojik batarya ile değerlendirilmişler ve nöropsikolojik testlerdeki bazal skorlarla ilişkili olarak demans ortaya çıkarmasının relatif riski araştırılmıştır. Buna göre harf ve kategori akıcılığı yani sözel akıcılık IPH'da demans ortaya çıkarmasıyla anlamlı ve bağımsız olarak ilişki bulunmuş; buna karşın bellek, yönelim, adlandırma, soyut algılama ve yapılandırma becerisi işlevleri ise demansın anlamlı prediktörleri olarak saptanmamıştır. Ancak çalışmada IPH'da demans ortaya çıkmadan bozuk olduğu bilinen yürütücü işlevler değerlendirilmemiştir (127).

Bizim çalışmamızda da başlıca frontal lob fonksiyonlarından olan odaklanmış dikkat, konsantrasyon ve bilgi işlem hızını değerlendirdiğimiz RUFF şekil akıcılığı testinde doğru yapılan şekil sayısında kontrol grubu ile HKB grubu arasında ve HKB'şu olmayan parkinson grubu ile kontrol grubu

arasında anlamlı fark vardı. Kontrol grubu ile HKB grubu arasında hata yapma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Birçok çalışmada frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren kelime akıcılık testlerinin demans gelişiminde prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (128,129). Bizim çalışmamızda da kelime akıcılığı testinde üretilen kelime sayısının her iki parkinson grubunda da kontrol grubuna göre daha az olduğu, hata sayısının ise daha fazla olduğu saptandı.

Normal parkinson grubunda da sözel akıcılık testlerinde bozuklukların saptanması parkinson hastalarında sublinik gelişen HKB'un saptanmasında nörofizyolojik testlerin ne kadar önemli olduğunu; parkinson hastalarının unutkanlık şikayeti olmasa da özellikle frontal fonksiyon bozukluğunu ortaya koymada nöropsikolojik testlerle değerlendirilmenin erken evrede kognitif yetmezlik saptanabileceğini düşünülmüştür.

Amerikan nöroloji akademisi demanslı nöroloji hastalarında hipotiroidi ve vit B12 eksikliği açısından incelenmesini önermektedir (130). Çalışmamızda demansa neden olabilecek tiroid fonksiyon testleri, vit B12 ve folik asit düzeyleri incelenerek anormal düzeyler saptanan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubunda homosistein düzeyi arttıkça kelime akıcılığı testindeki hata sayısında artış ve MMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Normal kontrol grubunda sözel bellek testlerindeki performans düştükçe, TSH düzeyinde düşme; hb düzeyi arttıkça RUFF şekil akıcılığı testindeki genel tekrar sayısında azalma ve sağ, sol hipokampal volumler arasında artış; TG düzeyi arttıkça, Trail B testi süresinde uzama ile sayı ileri testinde bozulma; homosistein düzeyi arttıkça kelime akıcılığı testindeki hata sayısı ve MMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Parkinson grubunda HDL düzeyi arttıkça sağ ve sol hipokampal volümlerde artış ve Trail A ve B testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi performans gözlemlendi.

Yaş artışı ile mental kontrol testlerinde kötüleşme; TSH artışı ile mental mood testlerinde kötüleşme; kolesterol düzeyi arştı ile dikkat testlerinde kötüleşme; HDL düzeyi arttıkça mental kontrol, mantıksal bellek, visüospasyal fonksiyonlarda iyileşme ile dikkat testlerinde kötüleşme; LDL düzeyi arttıkça, dikkat testlerinde kötüleşme; Folik asit düzeyi arttıkça RAVEN, kelime akıcılığı testindeki hata ve kelime sayısında istatikselsel olarak anlamlı olan artış izlendi.

HKB grubunda LDL ve TG düzeyi arttıkça Trail A testindeki hata sayısında artış, homosistein düzeyi arttıkça Trail A testindeki süre uzunluğunda artış; Folik asit düzeyi arttıkça MMSE skorunda istatikselsel olarak anlamlı olarak azalma saptandı.

Parkinson HKB grubunda TSH düzeyinde artış ile RUFF şekil akıcılığı testindeki tekrar sayısında azalma ve dikkat testlerinde iyileşme, düşünce akışı testlerinde kötüleşme; hb düzeyi artışı ile beraber visüospasyal fonksiyonlar arasında kötüleşme; LDL düzeyi arttıkça planlama testlerinde iyileşme; Vit. B12 düzeyi arttıkça Luria çizim testlerinde kötüleşme; folik asit düzeyi arttıkça UPDRS skorundaki günlük yaşam aktivitesi skorlarında artış ve motor muayene ve sözel bellek testlerinde istatikselsel olarak anlamlı olan kötüleşme saptandı.

Normal yaşlanma ile birlikte hipokampal volumdeki normal azalma nedeni ile yaş spesifik kriterlere ihtiyaç vardır. Yaşlı ve genç tüm Alzheimer hastalarında anormal hipokampal atrofi mevcuttur (127). Çalışmamızda hipokampal volümler hesaplanırken hipokampüs hacmindeki bireysel farklılıkları düzeltmek için orta hattan intrakranial alan ölçümleri yapıldı ve düzeltilmiş hacimleri hesaplandı. Hasta olguların sağ ve sol hipokampüs mutlak hacimleri, sağ ve sol hacim farkları kontrol grubun değerleriyle karşılaştırıldı. HKB grubunda kontrol grubu ve parkinsonlu bireylere göre istatikselsel olarak anlamlı olmayan volüm kaybı saptandı.

Uzun süreli takip çalışmalarında demans gelişen ve demans gelişmeyen olgularda hipokampal volumdeki değişiklikler kognitif fonksiyonlardaki azalma

ile korele bulunmuştur (131-133). Mungas ve arkadaşlarını yaptığı çok merkezli bir çalışmada volumetrik MR ile hipokampal, kortikal gri cevher ve laküner volümler ölçülmüş ve ortalama 3,4 yılda bir MR ölçümleri tekrarlanmış. Hafıza defisiti hipokampal volum ile eksekütif fonksiyonlarda multiple beyin komponentleri ile ilişkili bulunmuştur (133). Stoub ve arkadaşlarının yaptığı 23 HKB olan 58 olgudan oluşan çalışmada, 14 hastada 5 yıllık takip sonrasında demans gelişmiş. AH gelişiminde HKB'ün prediktif değeri olduğu saptanmış. Bunun yanında entorhinal volümün yeni tanı AH'da prediktif değere sahip olduğunu; fakat hipokampal volüm ve atrofisinin AH gelişimi için prediktif değere sahip olmadığını saptamışlardır (134). Jack ve arkadaşları yaptıkları prospektif, MR görüntülemesi çalışmalarında; tüm beyin, ventrikül ve hipokampal atrofisinin AH'na progresyonda prognostik önemi olduğunu göstermişlerdir (135).

Geroldi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HKB tanılı hastalarda demansa progresyonda ve ya iyileşmede volumetrik MR ile değerlendirilen medial temporal lob atrofisinin prediktif değeri gösterilmiştir (136).

Bell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HKB'lu hastalarda kontrol grubuna göre bilateral orta temporal girus ve hipokampus volümlerinde azalma ile birlikte amnestik HKB'lu hastalardaki sol entorhinal korteks inferior parietal lob kaybının multiple kognitif alanın tutulduğu HKB'a göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Multiple alan tutulumlu HKB'da ise sağ inferior frontal girus, sağ orta temporal girus ve bilateral süperior temporalde daha belirgin atrofi bulunmuştur. Bu bulgular HKB subgruplarında farklı beyin bölgelerinin etkilendiğini öne süren hipotezi desteklemektedir (137).

Apostolova ve arkadaşları HKB tanılı 20 hastayı 3 yıl boyunca klinik ve nörofizyolojik testlerle incelemişler ve AH'na dönüşen HKB hastalarında dönüşmeyen HKB hastalarına göre sol ve sağ hipokampal volümlerde sırasıyla %9 ve %13 atrofi saptamışlardır. İyileşme görülen HKB hastalarında ise hipokampal volüm; progresyon gösteren HKB hastalarına göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular HKB hastalarında hipokampal volümün AH'na progresyonda önemini göstermiştir (138).

Becker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AD'lı ve amnestik HKB'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre hipokampal atrofi saptanırken; multiple alan tutulumlu HKB'da sağlıklı kontrollere göre fark saptanmamıştır (140). Burger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar temporal lob atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (99). Bizim olgularımızda dikkat, planlama ve visüospasyal fonksiyon gibi frontal lob tutulumu ve sözel bellek, görsel bellek gibi temporal lob tutulumu ile uyumlu bulgular saptandığından multiple alan tutulumlu HKB grubuna girmektedir ve Becker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi HKB grubunda kontrol grubuna göre hipokampal atrofi saptanmadı.

Yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde AD riski olan HKB hastalarında hipokampal volüm normal popülasyonla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır (141). Ayrıca HKB hastalarında hipokampal atrofisinin nöropsikolojik testlerden bağımsız olarak demans gelişiminde prediktif değeri gösterilmiştir (142). Hafif-orta alzheimer hastalarında daha belirgin olarak normal yaşlı popülasyonla karşılaştırıldığında %25-40 oranında atrofi bildirilmiştir (143).

Parkinson hastalarında hipokampal atrofisinin araştırıldığı iki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında da hipokampal atrofi bildirilmiştir (144-145). Almeida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AD'larda total beyin ve kaudat volümü kontrol ve parkinson hastalarına göre azalmış saptanmış. kaudat volüm ve tüm beyin volümünde kontrol, parkinson ve parkinson demans grubunda anlamlı fark saptanmamış. Kaudat volüm ile global kognitif fonksiyon, eksekütif performans ve işlem hızı arasında bir ilişki saptanmamıştır (146). Medial temporal lob atrofisi (MTA) demansı olan parkinson hastalarında olmayanlara göre belirgin değildir. MTA AH'da ve daha az olarak LBD'ta gösterilmiştir (147). Voxel bazlı morfometrik MR kullanılması ile hipokampus, talamus ve anterior singulat girusların parkinson hastalığı demansında etkilendiği saptanmıştır (148). Bizim çalışmamızda ise gruplar

arasında hipokampal volümler arasında fark saptanmaması volüm hesaplanırken düzeltilmiş hacminin alınması nedeni ile olabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında hipokampal volümler arasında fark olmasa da hipokampal volümlerle nöropsikolojik testler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı.

Normal kontrol grubunda kelime akıcılığı testindeki tekrar sayısı artıktıkça sağ ve sol hipokampal volümlerde azalma izlendi.

HKB olmayan parkinson grubunda mental kontrol testleri kötüleştikçe; sağ ve sol hipokampal volümlerde istatistiksel olarak anlamlı olan azalma izlendi.

Parkinson HKB grubunda sayı ileri testindeki performanstaki iyileştikçe, sağ hipokampal volumde artış saptandı.

Visser ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık takip çalışmasında HKB hastalarını AH'na progresyonunda ileri yaşı prognostik faktör olarak saptamışlardır. Bu çalışmada HKB'lu genç hastalarda AH gelişimi oldukça düşük saptamışlardır (139). Longitudinal çalışmalarda yaş ve hastalığın şiddeti ile demans gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (16, 17, 25, 149-152). Bizim çalışmamızda da parkinson HKB grubunda hastanın yaşı arttıkça Trail A ve B testlerindeki süre uzunluğunda artış; RUFF şekil akıcılığı testindeki şekil sayısında azalma ve dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kötüleşme izlendi.

Hastalığın başlangıç yaşı arttıkça Trail A ve B testlerindeki süre uzunluğunda artış, RUFF şekil akıcılığı testindeki şekil sayısında azalma ve dikkat testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kötüleşme izlendi.

Parkinson hastalarındaki kognitif fonksiyonların incelendiği birçok çalışmada kognitif yetmezliğin ölçümünde MMSE kullanılmıştır (153). MMSE PH'da daha az oranda etkilenen temporal oryantasyon ve dil gibi alanları inceler (154). Bizim çalışmamızda hasta gruplarını belirlenirken MMSE skorunu baz aldık ve kontrol grubunda eğitim düzeyi arttıkça ile MMSE skorunda azalma ve sayı geri testinde daha iyi performans görüldü.

MMSE skoru arttıkça dikkat testlerinde kötüleşme, RUFF şekil akıcılığı testindeki genel tekrar sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. Parkinson grubunda MMSE skoru arttıkça visüospasyal fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olan iyileşme izlendi. Mauro ve arkadaşlarının yaptığı Parkinson hastalarında kognitif yetmezliğin değerlendirildiği bir çalışmada bizimle uyumlu olarak kelime akıcılığı, kategori akıcılığı ve saat çizme testlerinin MMSE skoru ile korele olduğu saptanmıştır (155).

Bizim çalışmamızda da MMSE skorlarıyla bellek testlerinin korelasyon göstermesi nedeni ile parkinson hastalarında da demans gruplandırmasında MMSE testinin kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Öte yandan MMSE skoru normal olan parkinson hastalarında da sözel bellek, görsel bellek, düşünce akışı ve planlama testlerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanması kognitif disfonksiyonun saptanmasında ileri evre testlerle saptanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda parkinson grubunda Hoehn-Yahr evresi arttıkça Trail A testlerindeki sürede istatistiksel olarak anlamlı bir uzama izlendi. Mauro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da ise visüospasyal defisit ile Hoehn Yahr evresi ve UPDRS skoru arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bunun nedeni her iki çalışmada kullanılan test bataryası farklılığından kaynaklanıyor olabilir (155).

D Verbaan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parkinson hastalarında kontrol gruplarına göre hafıza ve eksekütif fonksiyonlarda daha düşük skorlar elde edilmiş. Şiddetli kognitif yetmezlik motor, otonomik, depresif ve psikotik alanlarda bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Postüral insitabilite ve yürüyüş bozukluğu olan hastalarda tremor dominant olanlara göre daha fazla kognitif disfonksiyon saptanmıştır (156). 2 yıllık bir takip çalışmasında benzer şekilde postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğunun parkinson hastaların hızlı oranda kognitif yetmezlik gelişmesi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda hastalar daha çok erken evrede olduğundan postural insitabilite ve belrigin yürüyüş bozukluğu izlenmemiştir.

Parkinson demans, lewy bady demans, AD ve progresif supranükleer palsili(PSP) hastaların özellikle eksekütif disfonksiyona duyarlı Demans rating skala kullanılarak yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada kognitif defisitlerin farklı profillerde olduğu ortaya konmuştur (157). AD 'lı hastalarda lewy cisimcikli ve parkinson hastalarına göre daha belirgin hafıza defisiti görülürken; PSP'li hastalarda daha iyi performans görülmüş. Benzer başka bir çalışmada hastalığın başlangıç döneminde psikozla ilişkili kognitif yetmezlik görülmesi Lewy cisimcikli demansta daha sıklıkla görülürken; Parkinson demans ve lewy cisimcikli demansta Alzheimer demanslı hastalara göre dikkat fonksiyonları daha kötüyken, hafıza testleri daha iyi bulunmuştur. Parkinson demans ve Lewy cisimcikli demans arasında nörofizyolojik testlerde anlamlı fark bulunmamıştır (113).

Pillon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada parkinson hastalarında görülen demansta temel olarak eksekütif, visüospasyal fonksiyonlarda serbest çağırmanın etkilendiği hafıza defisiti saptanmıştır (158). Bizim çalışmamızda da görsel bellek testlerinde, düşünce akışında, planlama testlerinde ve frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren RAVEN testlerinde, Trail B süresinde ve hata sayısında kontrol grubu ile normal grup; visüospasyal bozukluklarda kontrol grubu ile HKB grubu arasında anlamlı fark saptandı.

2 yıldan uzun süreli parkinson tanısı almış, hastaların %36'sında MMSE ve birkaç farklı testle kognitif yetmezlik saptanmıştır. Parkinsonlu hastalarda kognitif defisitlerin hastaların erken evresinde saptanabileceğini göstermiştir (159) Bizim çalışmamızda da gruplar MMSE skoruna göre oluşturulmuş olup HKB grubunda diğer testlerde HKB'ğu olmayan parkinson grubuna göre özellikle frontal lob fonksiyonlarının incelendiği testlerde daha belirgin kognitif defisit izlenmiştir.

Peran ve arkadaşları demansı olmayan diğer performansları kontrol grubu ile aynı olan parkinson hastalarında kelime üretme görevinde bozukluk saptanmıştır (160). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kelime akıcılığı

testinde üretilen kelime sayısında kontrol grubu ile HKB grubu arasında ve parkinson normal grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı.

Gelecekte bu testler yeterli düzeyde spesifik bulunursa AH erken dönemde tanınıp tedavi stratejisi hastalık evresine göre belirlenebilir (161).

Sonuçlar

1.Normal Parkinson grubunda da sözel bellek, görsel bellek, düşünce akışı, planlama ve sözel akıcılık testlerinde bozuklukların saptanması parkinson hastalarında subklinik gelişen HKB'ğün saptanmasında nöropsikolojik testlerin ne kadar önemli olduğunu; parkinson hastalarının unutkanlık şikayeti olmasa da ayrıntılı nörofizyolojik testlerle değerlendirildiğinde kognitif yetmezlik saptanabileceği düşünülmüştür.

2.MMSE skorlarıyla bellek testlerinin korelasyon göstermesi nedeni ile parkinson hastalarında da demans gruplandırmasında MMSE testinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

3. Çalışmamızda parkinson grubunda Hoehn-Yahr evresi arttıkça Trail A testlerindeki sürede istatistiksel olarak anlamlı bir uzama izlenmesi hastalığın evresinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olabileceğini göstermiştir.

4.Hastalığın başlangıç yaşı arttıkça dikkat fonksiyonlarında kötüleşme saptandı.

5. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hipokampal volümler arasında fark saptanmaması volüm hesaplanırken düzeltilmiş hacminin alınması nedeni ile olabilir.

6. Bizim olgularımız dikkat, planlama ve visüo spasyal fonksiyon gibi frontal lob tutulumu ve sözel bellek, görsel bellek gibi temporal lob tutulumu ile uyumlu bulgular saptandığından multiple alan tutulumlu HKB grubuna girmekteydi. Literatürde de bizimle benzer şekilde multiple alan tutulumlu HKB'da hipokampal volümlerin kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür.

7.Hipokampal volümler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da normal kontrol grubunda hb düzeyi arttıkça sağ ve sol hipokampal volumler arasında artış; kelime akıcılığı testindeki tekrar sayısı artıkça sağ ve sol hipokampal volumlerde azalma izlendi. MCI olmayan Parkinson grubunda mental kontrol testleri kötüleştikçe; sağ ve sol hipokampal volumlerde istatistiksel olarak anlamlı olan azalma izlendi. Parkinson HKB grubunda sayı ileri testindeki performanstaki iyileştikçe, sağ hipokampal volumde artış saptanması hipokampal volümler ile özellikle frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren testler arasında parkinson hastalarında bir ilişki olduğunu gösterebilir.

EKLER

Hoehn-Yahr skalası hastalığı 5 evreye ayırmaktadır (70):

-Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik.

-Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve

genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postürel anormallikler.

-Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

-Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar.

-Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

KAYNALAR

1. Adams and Victor's principles of Neurology kısım 14-915
2. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease Parkinsonism relat Disord. 1997;3:175-186
3. Tanner CM, Hubble JP, Chan P Epidemiology and genetics of Parkinson's Disease.In: Watts RL, Koller WC, eds.Movement Disorders: Neurologic Principles and practice, McGraw-Hill, 1997 :137-52
4. Erer S., Zarifoğlu, Epidemiology of parkinson. Movement disorder Society's 11th International Congress of Parkinson's Disease and movement disorders in Istanbul, Turkey on June 7, 2007.
5. Hoehn, MM, Yahr, MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17:427.
6. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinsons disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Golsteins M (eds). Recent developments in Parkinsons disease, vol 2, Florham Park, NJ, Macmillan Health Care Informations, 1987:153-164.
7. Langston, JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. Ann Neurol 2006; 59:591.
8. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. J Neurol. 2003 Feb;250 Suppl 1:128-30.
9. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. Mov Disord. 1990;5(4):280-5.
10. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 1998 Nov;13(6):895-9.
11. Mayeux, R, Denaro, J, Hemenegildo, N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. Arch Neurol 1992; 49:492.

12. Cummings, JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1:24.
13. Hobson, P, Meara, J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19:1043.
14. Mayeaux R, Chen J, Mirabello E, An estimate of, the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease *Neurology* 1990;40:1513-7
15. Mindham RH, Ahmed SW, Clough CG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):969-74.
16. Aarsland, D, Andersen, K, Larsen, JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56:730.
17. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1596-602.
18. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease *Neurology*. 1982 Feb;32(2):133-7
19. Marder, K, Tang, MX, Alfaró, B, et al. Risk of Alzheimer's disease in relatives of Parkinson's disease patients with and without dementia. *Neurology* 1999; 52:719-20.
20. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002 Nov;17(6):1221-621.
21. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):387-92.
22. Pai MC, Chan SH. Education and cognitive decline in Parkinson's disease: a study of 102 patients. *Acta Neurol Scand*. 2001 Apr;103(4):243-7
23. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996 Jun;53(6):538-4
24. Growdon JH, Corkin S, Rosen TJ, Distinctive aspects of cognitive dysfunction in Parkinson's disease *Adv Neurol*. 1990;53:365-76

25. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R., The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease Arch Neurol. 1995 Jul;52(7):695-701.
26. Mesulam MMJAMA. Dementia: its definition, differential diagnosis, and subtypes 1985 May 3;253(17):2559-61.
27. Marini, P, Ramat, S, Ginestroni, A, Paganini, M. Deficit of short-term memory in newly diagnosed untreated parkinsonian patients: reversal after L-dopa therapy. Neurol Sci 2003; 24:184.
28. Burn, DJ, Rowan, EN, Allan, LM, et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:585.
29. Burn, DJ, Rowan, EN, Minett, T, et al. Extrapyrmidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. Mov Disord 2003; 18:884.
30. Levin, BE, Llabre, MM, Reisman, S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Neurology 1991; 41:365.
31. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R, Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease, Arch Neurol. 1993 Oct;50(10):1040-5
32. Huber SJ, Shuttleworth EC, Freidenberg DL Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Arch Neurol. 1989 Dec;46(12):1287-91
33. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M.. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. Neurology. 2002 Dec 10;59(11):1714-20
34. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. Am J Psychiatry. 1992 Apr;149(4):443-54
35. Voisin, T, Touchon, J, Vellas, B. Mild cognitive impairment: a nosological entity?. Curr Opin Neurol 2003; 16 Suppl 2:S43.
36. Grossberg GT, Desai AK Management of Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Apr;58(4):331-53
37. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr. 1997;9 Suppl 1:65-9.

38. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8
39. Ritchie, K, Artero, S, Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56:37.
40. Fisk, JD, Merry, HR, Rockwood, K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 61:1179.
41. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment *Lancet Neurol*. 2003 Jan;2(1):15-21
42. Morris, JC, Storandt, M, Miller, JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397.
43. Busse, A, Hensel, A, Guhne, U, et al. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67:2176.
44. Petersen, RC. Conceptual overview. In: *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*, Petersen, RC (Ed), Oxford University Press, New York 2003. p.1.
45. Carmen Cristea Janvin, M Psych,¹ Jan Petter Larsen, MD, PhD,² Dag Aarsland, Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Progression to Dementia *Movement Disorders* Vol. 21, No. 9, 2006, pp. 1343–1349
46. Foltynie, T, Brayne, CE, Robbins, TW, Barker, RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127:550.
47. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(3):126-31.
48. Louis, ED. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 2005; 64:1157.
49. Aggarwal, NT, Wilson, RS, Beck, TL, et al. Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1763.
50. Larrieu, S, Letenneur, L, Orgogozo, JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59:1594

51. Manly, JJ, Bell-McGinty, S, Tang, MX, et al. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol* 2005; 62:1739.
52. Kryscio, RJ, Schmitt, FA, Salazar, JC, et al. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006; 66:828.
53. DeCarli, C, Miller, BL, Swan, GE, et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58:643.
54. Lopez, OL, Jagust, WJ, DeKosky, ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; 60:1385.
55. Riemenschneider, M, Lautenschlager, N, Wagenpfeil, S, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 59:1729.
56. Chen, P, Ratcliff, G, Belle, SH, et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55:1847.
57. Peres, K, Chrysostome, V, Fabrigoule, C, et al. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology* 2006; 67:461.
58. Morris, JC, Storandt, M, Miller, JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397.,49-51
59. Aggarwal, NT, Wilson, RS, Beck, TL, et al. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1479.
60. Tabert, MH, Albert, SM, Borukhova-Milov, L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58:758.
61. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2002;(62):347-76.
62. Burton, EJ, McKeith, IG, Burn, DJ, O'brien, JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2005; 20:1571.

63. Nagano-Saito, A, Washimi, Y, Arahata, Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:224.
64. Braak, H, Rub, U, Jansen Steur, EN, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:1404.
65. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997 Jan;244(1):2-8
66. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2003 Sep;18 Suppl 6:S63-71
67. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
68. Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci*. 1990 Jan;13(1):21-9.
69. Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm*. 2004 Oct;111(10-11):1287-301. Epub 2004 Jul 7
70. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004 Dec;10(6):525-37
71. Press, DZ, Mechanic, DJ, Tarsy, D, Manoach, DS. Cognitive slowing in Parkinson's disease resolves after practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:524
72. Morrison, CE, Borod, JC, Brin, MF, et al. Effects of levodopa on cognitive functioning in moderate-to-severe Parkinson's disease (MSPD). *J Neural Transm* 2004; 111:1333.
73. Perry, EK, Curtis, M, Dick, DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:413.
74. Mattila, PM, Roytta, M, Lonnberg, P, et al. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102:160.
75. Bohnen, NI, Kaufer, DI, Ivanco, LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60:1745.

76. Bohnen, NI, Kaufer, DI, Hendrickson, R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253:242.
77. Petersen, RC, Stevens, JC, Ganguli, M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1133.
78. Johnson, KA, Moran, EK, Becker, JA, et al. Single photon emission computed tomography perfusion differences in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:240.
79. Jagust, W, Gitcho, A, Sun, F, et al. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Ann Neurol* 2006; 59:673.
80. Li, G, Sokal, I, Quinn, JF, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology* 2007; 69:631.
81. Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*. 1995 Dec;52(12):1164-9.
82. Woods SP, Tröster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jan;9(1):17-24.
83. Miyasaki, JM, Shannon, K, Voon, V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:996.
84. 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. *Mov Disord* 2000; 15:1221
85. Leentjens, AF, Verhey, FR, Lousberg, R, et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:644.
86. Naarding, P, Leentjens, AF, van Kooten, F, Verhey, FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:329.

87. Bak, TH, Crawford, LM, Hearn, VC, et al. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 2005; 11:268.
88. Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189.
89. Tangalos, EG, Smith, GE, Ivnik, RJ, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: Clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:829.
90. Crum, RM, Anthony, JC, Bassett, SS, Folstein, MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269:2386.
91. Freidl, W, Schmidt, R, Stronegger, WJ, et al. Mini-Mental State Examination: Influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:73.
92. Karlawish, JH, Casarett, DJ, James, BD, et al. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. *Neurology* 2005; 64:1514.
93. Pruchno, RA, Smyer, MA, Rose, MS, et al. Competence of long-term care residents to participate in decisions about their medical care: a brief, objective assessment. *Gerontologist* 1995; 35:622.
94. De Wells SE, Hedley-Whyte T, Growdon JH. Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1989 Sep;26(3):309-20
95. Cordato NJ, Halliday GM, Harding AJ, Hely MA, Morris JG. Regional brain atrophy in progressive supranuclear palsy and Lewy body disease. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):718-28
96. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, Soininen H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):678-81.
97. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):784-90

98. Maruyama, M, Matsui, T, Tanji, H, et al. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: Implications for 2 major pathways. *Arch Neurol* 2004; 61:716
99. Buerger, K, Ewers, M, Andreasen, N, et al. Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study. *Neurology* 2005; 65:150263
100. Korf, ES, Wahlund, LO, Visser, PJ, Scheltens, P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63:94.
101. DeCarli, C, Mungas, D, Harvey, D, et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004; 63:220
102. Amieva, H, Letenneur, L, Dartigues, JF, et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:87.
103. DeCarli C, Frisoni, GB, Clark, CM, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007; 64:108.
104. Ray, KM, Wang, H, Chu, Y, et al. Mild cognitive impairment: apparent diffusion coefficient in regional gray matter and white matter structures. *Radiology* 2006; 241:197.
105. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4):791-800. Epub 2004 Jan 28
106. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord*. 2005 Dec;20(12):1571-6
107. Hu MT, White SJ, Chaudhuri KR, Morris RG, Bydder GM, Brooks DJ. Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *J Neural Transm*. 2001;108(5):571-80
108. Uc, EY, Rizzo, M, Anderson, SW, et al. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005; 65:1907.

109. Bronnick, K, Ehrt, U, Emre, M, et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1136.
110. Emre, M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:399.
111. Muslimovic, D, Post, B, Speelman, JD, Schmand, B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239.
112. Raskin, SA, Borod, JC, Tweedy, J. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychol Rev* 1990; 1:185.
113. Stern, Y, Richards, M, Sano, M, Mayeux, R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:1040.
114. Hietanen M, Teravainen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986;73:151–159.
115. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:557–561.
116. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome." *Brain Cogn* 1990;13:211–232.
117. Eeva-Liisa Helkala, Veikko Laulumaa, Hilikka Soininen and Paavo J. Riekkinen Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia *Neuropsychologia*;27:1241-48.
118. Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1992 May;10(2):471-85
119. Sagar HJ, Cohen NJ, Sullivan EV, Corkin S, Growdon JH. Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain.* 1988 Feb;111 (Pt 1):185-206.
120. E, Marder, K, Bell, KL, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004; 19:60.
121. Freedman M, Rivoira P, Butters N, Sax DS, Feldman RG;Retrograde amnesia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1984 May;11(2):297-301.
122. Woods SP, Tröster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003 Jan;9(1):17-24.

123. Sullivan EV, Sagar HJ. Nonverbal recognition and recency discrimination deficits in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain*. 1989 Dec;112 (Pt 6):1503-17.
124. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
125. Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW., Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1986 Oct;43(10):987-90.
126. Girotti F, Soliveri P, Carella F, Piccolo I, Caffarra P, Musicco M, Caraceni T. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Dec;51(12):1498-502
127. Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R, Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):546-7.
128. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:1691–1696.
129. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:178–183.
130. Knopman, DS, DeKosky, ST, Cummings, JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143.
131. Van de, Pol LA, Hensel, A, Barkhof, F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006; 66:236
132. Killiany, RJ, Gomez-Isla, T, Moss, M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430.
133. Mungas, D, Harvey, D, Reed, BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005; 65:565.
134. Stoub, TR, Bulgakova, M, Leurgans, S, et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005; 64:1520.

135. Jack, CR Jr, Shiung, MM, Weigand, SD, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005; 65:1227.
136. Geroldi, C, Rossi, R, Calvagna, C, et al. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1219.
137. Bell-McGinty, S, Lopez, OL, Meltzer, CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62:1393-7
138. Apostolova, LG, Dutton, RA, Dinov, ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006; 63:693.
139. Visser, PJ, Kester, A, Jolles, J, Verhey, F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006; 67:1201.
140. Becker, JT, Davis, SW, Hayashi, KM, et al. Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006; 63:97.
141. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):786-94
142. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1397-403
143. Lehéricy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, Dubois B, Marsault C. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 May;15(5):929-37
144. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, Soininen H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):678-81,
145. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):784-90

146. Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, et al. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16:57-63
147. Tam C, Burton E, McKeith I, et al. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 64:861–865.
148. Summerfield C, Junque C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005; 62:281–285.
149. Elizan TS, Sroka H, Maker H, Smith H, Yahr MD. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. Variables associated with its occurrence in 203 patients. *J Neural Transm* 1986;65:285–302.
150. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology* 1990;40:1222–1224.
151. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JI, Spokes EG. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:566–571.
152. Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1690–1692.
153. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427–1432.
154. Jefferson AL, Cosentino SA, Ball SK, et al. Errors produced on the minimal mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:311–20.
155. Mauro R, Piovezan, Helio A.G. Teive, Cognitive function assesment in idiopathic parkinson's disease, *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-A):942-946
156. D Verbaan, J Marinus, M Visser, S M van Rooden, A M Stiggelbout, H A M, Cognitive impairment in Parkinson's disease; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78;1182-1187
157. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, et al. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy

bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1215-1220.

158. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, editors. *Handbook of neuropsychology*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Sciences BV; 2001. pp. 311-371.

159. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127:1-11

160. Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord on line* 2006; 24 April Vol. 21, No. 8, 2006, pp. 1123–1130

161. Adak, S, Illouz, K, Gorman, W, et al. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63:108

.
. .
. .
. .

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve desteklerinin benden esirgemeyen başta tez danışmanım Prof Dr. Mehmet ZARİFOğLU'na ihtisasım sũresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ana bilim dalı başkanımız Prof Dr Ömer Faruk TURAN, Prof. Dr. İbrahim BORA, Prof. Dr.Mustafa BAKAR, Doç.Dr Necdet KARLI, Uzm. Dr. Sevda ERER ve Uzm. Dr. Özlem TAŐKAPILIOđLU'na, çalışmamda çok bũyũk emeği olan sayın Doç. Dr Bahattin HAKYEMEZ ve Uzm. Psikolog Nevin Tũrkeř'e TEŞEKKÜR EDERİM. Ayrıca değerli asistan arkadaşlarıma, bũlũmũmũz çalışanlarına beni her zaman destekleyen sevgili anneme, babama, kardeşime, her zaman yanımda olup sonsuz destek sağlayan sevgili eşim Abdũlmecit Yıldız'a ve çalışmalarımın bitmesini sabırsızlıkla bekleyen kızım Elif Yıldız'a teőeekkũr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Osmangazi ilkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Süleyman Çelebi Lisesi'nde yaptım. 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesinde başladığım tıp eğitimimi 2001 yılında tamamladım. Kasım 2002 TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Evli ve bir çocuk annesiyim.