

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMANSI OLAN VE OLMAYAN İDİYOPATİK  
PARKİNSON HASTALARINDAKİ METABOLİK  
FARKLILIKLARIN FDG-PET/BT KULLANILARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.MERYEM BAKIR  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. SİBEL ALTINAYAR**

**MALATYA-2014**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	28
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ.....	51
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Parkinsonizm sınıflaması.....	4
<b>Tablo 2.</b> Parkinson Hastalığı riskiyle ilişkili bulunan faktörler .....	5
<b>Tablo 3.</b> PARK genleri .....	7
<b>Tablo 4.</b> Parkinson Hastalığı patolojik evreleri.....	10
<b>Tablo 5.</b> UK Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	11
<b>Tablo 6.</b> İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda görülen motor olmayan belirtiler	15
<b>Tablo 7.</b> Parkinson Hastalığı Demansı için risk faktörleri1 .....	17
<b>Tablo 8.</b> Alzheimer hastalığı ile kıyaslandığında Parkinson Hastalığı Demansının kognitif özellikleri.....	19
<b>Tablo 9.</b> Parkinson Hastalığı Demansının Özellikleri.....	22
<b>Tablo 10.</b> Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri.....	24
<b>Tablo 11.</b> İncelenen ROI alanları.....	35
<b>Tablo 12.</b> Demografik Bulgular.....	39
<b>Tablo 13.</b> Ana beyin bölgelerindeki FDG tutulumları.....	40
<b>Tablo 14.</b> Bazal gangliyonların FDG tutulumlarının talamusa oranları.....	41
<b>Tablo 15.</b> Seçilen ROI'lerdeki FDG tutulumları.....	42

## KISALTMALAR

<b>BPHDÖ</b>	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
<b>COMT</b>	: Katekol-O-Metil Transferaz
<b>ET</b>	: Esansiyel Tremor
<b>FDG</b>	: 18F-2-Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz
<b>HYE</b>	: Hoehn Yahr Evrelemesi
<b>IKB</b>	: Ilımlı Kognitif Bozukluğu
<b>İPH</b>	: İdiyopatik Parkinson Hastalığı
<b>KMDT</b>	: Kısa Mental Durum Testi
<b>LCD</b>	: Lewy Cisimcikli Demans
<b>MAO-B</b>	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü-B
<b>MPTP</b>	: 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridin
<b>MR</b>	: Magnetik Rezonans
<b>MSA</b>	: Multisistem Atrofi
<b>PET</b>	: Positron Emission Tomography
<b>PHD</b>	: Parkinson Hastalığı Demansı
<b>PHKP</b>	: Parkinson Hastalığı ile ilişkili kognitif patern
<b>PHP</b>	: Parkinson hastalığı ile ilişkili olan patern
<b>PSP</b>	: Progresif Supranükleer Palsi
<b>ROI</b>	: Region of Interest
<b>SNe</b>	: Substansiya Nigra Pars Kompakta
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Computed Tomography
<b>UKPHTBB</b>	: UK Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası
<b>WBÖ</b>	: Wechsler Bellek Ölçeği

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), klinik olarak bradikinezi, rigidite, istirahat tremoru ve postural instabilite ile karakterize olan ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, nöropatoloji ve yapılan görüntülemelerden elde edilen bilgiler sonunda, İPH'nin bir prodromal fazı olduğu gösterilmiştir. Motor bulgulardan önceki prodromal dönemde başlayan patolojik değişiklikler koku alma, otonomik tutulum (enterik ve santral sinir sistemindeki) ve depresyonla ilişkili bulgular vermektedir (1). Hastalık süreci ilerledikçe, nöropatolojik değişiklikler beyinsapı ve kortikal yapılara ulaşarak İPH kliniğini ortaya koymaktadır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın kliniğini motor bulguların yanısıra motor olmayan bulgular oluşturmaktadır. Motor olmayan bulgulardan biri olan demans İPH'lerde %40'a varan oranlarda bulunabilmektedir ve sağlıklı bireylere oranla İPH'lerde demans riski altı kat daha fazladır (2).

Demans, hastanın yaşamı ve evde verilen bakım hizmetinin kalitesini azaltan önemli bir risk faktörüdür. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda görülen demansın karakteristik özelliği ilerleyici bir yürütücü işlev kaybı olmasıdır. Bununla birlikte dikkat bozuklukları ve kognitif fluktuasyonlar da oldukça sık görülür. Demansa sıklıkla psikotik belirtiler eşlik edebilmektedir. Demansın patogenezinde, kortikal ve subkortikal değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Nukleus kaudatus ve mezokortikal alanlardaki (substansiya nigra ve ventral tegmentumdan gelen projeksiyonların dejenerasyonu) dopaminerjik eksiklik ve korteksteki kolinerjik kayıp (Meynert'in nukleus bazalisinden gelen projeksiyonların dejenerasyonu) ile birlikte Alzheimer tipi patoloji ve kortikal Lewy cisimcikleri demansın altında yatan

nöropatolojik süreçleri oluşturmaktadır. Demansı olmayan İPH'lerde de yürütücü işlev bozukluğu görülür ancak demansı olan İPH'lerdeki yürütücü işlev kaybı daha ağırdır (3).

Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısına yönelik birçok yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerden biri de 18F-2-Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'tir. Bir glikoz analogu olan FDG'nin nöronal dokudaki tutulum oranları, o dokudaki sinaptik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklarda, farklı beyin bölgeleri dejenerasyona uğradığı için bu hastalıklara spesifik metabolik özellikler belirlenebilmektedir.

Parkinson hastalığında, FDG-PET ile yapılan çalışmalarda, pallidotalamik ve pontin bölgelerde artmış, kortikal motor alanlarda azalmış aktivite ile karakterize bir metabolik patern olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalığıyla ilişkili bu paternin, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) motor skorlarıyla ve tedaviye verilen klinik yanıt ile korele olduğu saptanmıştır. Aynı yöntemler kullanılarak tanımlanan Parkinson hastalığı ile ilişkili kognitif patern ise, frontal ve parietal asosiasyon alanlarında azalmış, serebellar vermis ve dentat nükleuslarda ise göreceli olarak artmış metabolizma ile karakterizedir. Bu kognitif paternin, İPH'de kognitif fonksiyonları ölçebilen prediktif bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (4).

Bu tez çalışmasında demansı olan ve olmayan İPH hastalarının FDG-PET görüntülemeleri yapılarak, lokal beyin metabolizması açısından iki grup arasındaki farklılıkları belirleyebilmek amaçlanmıştır. Bu metabolik özellikleri tanımlayabilmek, İPH'de demansın objektif bir şekilde değerlendirilmesi ve belki de kognitif fonksiyon bozukluğunun, klinik olarak ortaya çıkmadan önce tespit edilebilmesine yardımcı olabilecektir. Böyle bir öngörü oluşturabilmek, hastaların takip ve tedavi süreçlerine önemli katkılar sağlayabilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), sinsi başlayan ve yavaş progresyon gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural dengesizlik ile karakterize olan hastalıkta, tipik motor belirtilerin yanısıra motor olmayan belirtiler de mevcuttur. Kesin olarak İPH tanısını koyduran herhangi bir test olmadığı için hastalığın tanısı klinik kriterlere dayanmaktadır (5).

Parkinsonizm tablolarının en sık görülen formu İPH'dir. Parkinsonizm nedenlerinin yaklaşık %75- 80'ini İPH olguları oluşturmaktadır (6).

Bugün için parkinsonizm terimi ; istirahat tremoru, rigidite, bradikinezi, postural reflekslerin kaybına ilaveten boyun, gövde ve ekstremitelerde fleksiyon posturu, donma fenomeni bulgularının kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (en az biri istirahat tremoru ya da bradikinezi olmalıdır). Parkinsonizmin dört ana kategoriye ayrıldığı sınıflama Tablo 1'de sunulmuştur. Semptomların asimetric başlaması, istirahat tremorunun olması, uygun levodopa tedavisine anlamlı klinik yanıtın varlığı daha çok İPH düşündüreren etkenlerdir (7).

**Tablo 1.** Parkinsonizm sınıflaması

---

***Primer Parkinsonizm (Parkinson Hastalığı)***

Sporadik

Hereditör

***Sekonder Parkinsonizm***

İlaçlar

Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler)

Dopamin deposunu boşaltanlar (reserpin, tetraabenazin)

Postensefalitik

Toksinler: Mn, CO, MPTP, Siyanid

Vasküler

Beyin tümörleri

Kafa travması

Normal basınçlı hidrosefali

***Parkinson Plus Sendromları***

Progressif supranükleer palsi

Multisistem atrofi

Kortikobazal dejenerasyon

Guam'ın parkinson-demans-ALS kompleksi

Progressif pallidal atrofi

Lewy cisimcikli demans

***Hereditör Hastalıklar***

Alzheimer hastalığı

Wilson hastalığı

Huntington hastalığı

Frontotemporal demans

X'e bağlı distoni-parkinsonizm (Lubag)

---

## 2.2. Epidemiyoloji

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın nedenleri hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Major gen mutasyonlarının tüm vakaların küçük bir kısmından sorumlu olduğu ve birçok vakada genetik olmayan faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve hücre içi proteinlerin yıkım mekanizmalarında bozukluk bulunduğu ve sporadik vakalarda bu süreçlerin genetik olmayan faktörlerle tetiklendiği görüşü hakimdir (8). İdiyopatik Parkinson Hastalığı ile ilişkili bulunan faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (9).

**Tablo 2.** Parkinson Hastalığı riskiyle ilişkili bulunan faktörler

---

### **Direk olarak ilişkili olan faktörler**

Yaş  
Erkek cinsiyet  
Beyaz ırk  
Kuyu suyu kullanımı  
Diyet: hayvansal yağlar, süt, demir  
Obezite  
Histerektomi ve/veya suplemler östrojen  
REM uyku bozukluğu  
Fiziksel ve emosyonel stres  
Ailede Parkinson Hastalığı öyküsü  
Kırsal yaşam  
Pestisitler  
Çiftçilik  
Öğretmen/sağlık çalışanı  
Metaller

### **Koruyucu faktörler**

Sigara/tütün  
Kafein  
Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç kullanımı  
Alkol  
Yoğun fizik aktivite

---

### **2.2.1. İnsidans ve prevalans**

2006 yılında Lonneke ve ark. tarafından yapılan gözden geçirme çalışmasında standardize insidans oranları yıllık 8-18/100 000 olarak bildirilmiştir (8). Kuzey Amerika ve Avrupa'daki medikal merkezlerden elde edilen tahmini prevalans değerleri 100-200/100 000 olgu aralığındadır ve gelişmekte olan ülkelerde bu değerlerden onda bir kadar daha düşük olduğu bildirilmiştir (9). Yaş ilerledikçe insidans ve prevalans değerleri artış gösterir. 60 yaş üstündeki populasyonun yaklaşık %1'ini etkiler (8). Türkiye'de yapılan bölgesel bir çalışmada prevalans değeri 111/100 000 olarak bildirilmiştir (10).

Yapılan çalışmalar hastalığın erkeklerde kadınlardan daha sık olduğunu göstermiştir. Kuzey Kaliforniya'da, yeni tanı almış 588 İPH'de insidans değeri, erkeklerde 19/100 000, kadınlarda 9.9/100 000 bulunmuştur (11).

Dorsey ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 yaşın üstündeki İdiyopatik Parkinson Hastalarının sayısının 2005 yılında 4.1-4.6 milyon aralığında olduğu ve 2030 yılında bu sayının ikiye katlanarak 8.7-9.3 milyon arasında olacağı hesaplanmıştır (12).

### **2.2.2. Yaş**

Yaş, İPH insidansı için en önemli faktörlerden birisidir. Yapılan tüm çalışmalarda hastalığın 50 yaşından önce çok nadir olduğu ve birçok toplumda insidansın altıncı dekatdan sekizinci dekada doğru artış gösterdiği bulunmuştur (9). Tüm hastaların % 5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir ve bu durum "Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı" olarak tanımlanmaktadır (13). 20 yaşından önce başlayan hasta grubu ise "Juvenil Parkinsonizm" adını alır.

### **2.2.3. Risk Faktörleri**

#### ***Genetik Faktörler***

İdiyopatik Parkinson Hastalığı genel olarak sporadik ve ailesel olarak iki gruba ayrılabilir. Ailesel İPH tanımlaması her zaman genetik etiyolojiye karşılık gelmez, aile bireylerinin uzun süre aynı çevresel faktörlere maruz kalmaları nedeniyle bu hastalığı

geliştirdikleri düşünülebilir (14). İPH olgularının %85'i sporadik, %10-15'i aileseldir ve %5'i tek gene bağlı (Mendelian kalıtım) bozukluklardan kaynaklanır (15).

Ailesel formların birçoğu İPH için atipik özellikler gösterir; bunlar arasında genç yaşta başlangıç, distoni veya erken dönemde demans varlığı sayılabilir (8).

Mendelian kalıtım ile İPH'ye neden olduğu bilinen genler ve genetik lokus bölgeleri Tablo 3'te sunulmuştur (16,17).

**Tablo 3.** PARK genleri

Lokus	Gen	Kalıtım	Klinik prezentasyon	Patoloji
İyi tanımlanmış genler				
PARK1/4	SNCA	OD	Tipik parkinsonizmle birlikte erken başlangıç, hızlı progresyon ve bazen demans varlığı	Lewy cisimcikleri
PARK2	Parkin	OR	Erken başlangıçlı parkinsonizmle birlikte çok yavaş progresyon, uykudan fayda ve bazen distoni	Genellikle Lewy cisimcikleri yok
PARK6	PINK-1	OR	Erken başlangıçlı parkinsonizmle birlikte yavaş progresyon	Bilinmiyor
PARK7	DJ-1	OR	Parkin mutasyonu ile benzer	Bilinmiyor
PARK8	LRRK-2	OD	Tipik parkinsonizm (inkomplet penetrans)	Genellikle Lewy cisimcikleri, bazen yumaklar
PARK9	ATP13A2	OR	Erken başlangıçlı parkinsonizmle birlikte piramidal bulgular, demans ve bakış felci	Bilinmiyor
PARK14	PLAG2G5	OR	Erişkin başlangıçlı parkinsonizmle birlikte distoni ve piramidal bulgular	Lewy cisimcikleri
Varsayılan genler				
PARK3	Bilinmiyor	OD	Geç başlangıçlı parkinsonizm	
PARK5	UCHL1	OD	Geç başlangıçlı parkinsonizm	
PARK10	Bilinmiyor	Net değil	Geç başlangıçlı parkinsonizm	
PARK11	GIGYF2	OD	Geç başlangıçlı parkinsonizm	
PARK13	Omi/HTRA2	Net değil	Net değil	
PARK15	FBXO7	OR	Erken başlangıçlı parkinsonizmle birlikte piramidal tutulum	

OD: Otozomal Dominant , OR: Otozomal Resesif

(Cheon ve ark.'nın Parkinson Hastalığı'nın genetiği-klinik bir perspektif isimli derleme makalesinden alıntılanmıştır).

Alfa sinüklein, genetik geçişli İPH'de ilk bulunan gendir. Lewy cisimciklerinin ana komponentini  $\alpha$ -sinükleinin oluşturması, proteinin İPH'deki önemini vurgulamaktadır.

Alfa-sinüklein proteininin normal fonksiyonu hala net olarak bilinmemektedir. Sinükleinin, lipid membranlara bağlanabilme ve lipid tabakaların şekillerini düzenleme özelliği vardır. Bu proteinin, nörotransmitter taşıyan veziküllerin akson boyunca iletiminde rol aldığı düşünülmektedir. Veziküllere bağlı durumdayken  $\alpha$ -heliks yapısındadır. Gen mutasyonu olduğunda, proteinin  $\alpha$ -heliks yapısı bozulur ve  $\beta$  tabaka konformasyonu oluşur.  $\beta$  tabaka yapısının agregat oluşturmaya uygun olduğu bilinmektedir (18, 14). Artmış  $\alpha$ -sinüklein ekspresyonu, hastalığın başlangıç yaşını düşürmektedir (18).

Parkin mutasyonu, ilk olarak Japonya'daki genç başlangıçlı ailesel parkinsonizm hastalarında tanımlanmıştır ve otozomal resesif juvenil parkinsonizmin en sık nedenidir (16). Parkin disfonksiyonu, hem ailesel hem de sporadik Parkinson hastalığı patogenezinde yer alır. Parkin aktivitesinin kaybı nöronların sitotoksositeye daha hassas hale gelmesine yol açar. Bu sitotoksite proteozom inhibisyonu, mutant  $\alpha$ -sinüklein ya da siklin E'nin ubikuitin'e bağlanamaması sonucu oluşabilir (ubikuitin-proteozom kompleksi hücre içi proteinlerin yıkımında, Siklin E proteini ise nöronal apoptoziste rol oynar). Sonuç olarak parkin disfonksiyonu hücre ölümüne sebep olabilir (17).

### ***Çevresel Risk Faktörleri***

Birçok insanda, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile kontamine olmuş ilaçların intravenöz enjeksiyonu sonrası tipik Parkinson hastalığı bulguları geliştiği ve MPTP'nin selektif olarak Substansiya Nigra'daki dopaminerjik hücrelere zarar verdiği 1983 yılında bulunmuştur. Bu buluştan sonra çevresel toksinlerin, İPH gelişimi için risk faktörü olabileceği hipotezi kurulmuştur (8, 9).

Substansiya Nigra'da birikim ve oksidatif stres yoluyla demir, manganez, bakır, kurşun, amalgam, alüminyum, çinko gibi ağır metallerin İPH için risk faktörü olduğu hipotezi ileri sürülmüştür (8).

Çeşitli çalışmalarla kırsal yaşam, çiftçilik, kuyu suyu kullanımı, pestisit maruziyetinin İPH riskini artırabildiği gösterilmiştir (8,9,19).

### ***Esansiyel Tremor***

Esansiyel tremor (ET) hastalarının %19'unda istirahat tremoru ve rigidite görülebilmektedir. ET hastalarında zamanla İPH gelişebildiği bilinmektedir. Yapılan vaka kontrol çalışmaları ve genetik epidemiyolojik çalışmalar ET'nin İPH için bir risk olduğunu göstermektedir. İdiyopatik Parkinson Hastalarının %5.9 - 7.1'inin, hastalık başlangıcından 3-5 yıl önce ET tanısı aldığı tespit edilmiştir. (20).

2008 yılında yapılan bir çalışma Esansiyel Tremor'un İPH riskini 4 kat kadar artırdığını göstermiştir (21). Ancak hastaların hangi mekanizmayla İPH'ye dönüştüğü bilinmemektedir.

#### **2.2.4. Koruyucu Faktörler**

Birçok epidemiyolojik çalışma sigara kullanımının İPH riskini azalttığını göstermiştir. Yapılan bir metaanalizde sigaranın İPH riskini %40 azalttığı bildirilmiştir (9).

Kahve ve kafein tüketimi ile İPH arasında ters ve doza bağımlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22).

### **2.3. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Nöropatolojisi**

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda striatal dopamin eksikliğiyle sonuçlanan Substansiya Nigra'nın pars kompakta (SNc) bölümündeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu söz konusudur. Bu nöronal kayıpla birlikte SNc 'deki glial hücrelerde artış ve normalde dopaminerjik hücrelerde bulunan nöromelanin pigmentinde azalma mevcuttur. Hayatta kalan hücrelerin birçoğunda Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri bulunur (7).

Substansiya Nigra'daki dejenerasyon ileri evrelere ulaştığında hastalık kendisini klinik olarak gösterir. Dopaminerjik nöronların %60-65'inin kaybı sonucu striatal dopamin seviyesinin %80-85 azalmasıyla hastalık semptomatik hale gelir. Hastalığın altında yatan patolojik sürecin postmortem tanısı için hücresel yolaklardaki Lewy nöritleri ve nöronal perikaryadaki Lewy cisimciklerinin gösterilmesi gerekir. Bu cisimciklerin ana bileşenini normal bir presinaptik protein olan  $\alpha$ -sinüklein oluşturur.

Lewy cisimcikleri  $\alpha$ -sinüklein'le birlikte fosforile nörofilamentler, ubikuitin ve anormal proteinlerin yıkımı için gerekli bir ısı şok proteini de içerir (23).

Substansiya Nigra'nın pars kompakta bölümünde ciddi nöromelanin kaybıyla birlikte olan spesifik hasarlanmanın İPH'nin en önemli bulgusu olduğu düşünülmektedir ancak nigral hasarlanma geniş bir ekstranigral patolojiyle birlikte . Bu patoloji dorsal glossofarengeal ve vagal motor çekirdekler, intermedial retiküler zon, rafe sistem ve retiküler formasyonun bazı subnükleusları, seruleus-subseruleus kompleksi, bazal önbeyin magnosellüler nükleusları, talamus ve amigdala'nın çok sayıda subnükleuslarını da içerir (23,24).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar Parkinson hastalığına ait ilk değişikliklerin olfaktor bulbus ve beyin sapı yapılarından başladığını, daha sonra SNc'ye yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde kortikal yapılara ulaştığını göstermektedir (23,24).

Braak ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalık 6 patolojik evreye ayrılmıştır. Bu evreleme ve etkilenen beyin bölgeleri Tablo 4'te özetlenmiştir (23).

**Tablo 4.** Parkinson Hastalığı patolojik evreleri

---

Evre 1	Dorsal IX/X motor nükleus ve/veya intermedial reticuler zonda lezyonlar
Evre 2	Evre 1 patolojisine ek olarak kaudal rafe nükleusları, magnosellüler retiküler nükleus ve seruleus-subseruleus kompleksinde lezyonlar
Evre 3	Evre 2 patolojisine ek olarak orta beyin, özellikle de substansiya nigra pars kompakta lezyonları
Evre 4	Evre 3 patolojisine ek olarak prosensefalik lezyonlar. Kortikal tutulum temporal mezokorteks ve allokortekse sınırlıdır. Neokorteks etkilenmemiştir.
Evre 5	Evre 4 patolojisine ek olarak neokorteksin sensorial asosiasyon alanları ve prefrontal neokortekste lezyonlar
Evre 6	Evre 5 patolojisine ek olarak neokorteksin duysal asosiasyon alanları ve premotor alanlarda lezyonlar, sıklıkla primer duysal alanlar ve primer motor alanda ılımlı değişiklikler

---

## 2.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi ve postural dengesizlik olmak üzere dört kardinal özelliği bulunur (25). Sinsi bir başlangıç gösteren hastalığın semptomları başlangıçta tek taraflıyken zamanla vücudun diğer yarısında da görülmeye başlar. Son yıllara kadar motor sistem hastalığı olarak ele alınırken, artık motor ve motor olmayan (otonom, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutulum bulguları ile daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

Hastalığın tanısında altın standart hala nörolojik muayenedir. Taniya yönelik geliştirilen klinik kriterlerden en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları "UK Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası (UKPHTBB)" klinik tanı kriterleridir (26) ve Tablo 5'de sunulmuştur.

### **Tablo 5. UK Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri**

#### **1. Basamak / Parkinsoniyen sendromun tanısı**

- i)** Bradikinezi (istemli harekete başlamakta yavaşlama, hareket hızının ve amplitüdünün tekrarlayan hareketlerde giderek azalması)
- ii)** Aşağıdakilerden en az birisinin bulunması
  - o Kas rijiditesi
  - o 4-6 Hz istirahat tremoru
  - o Birincil olarak görsel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

#### **2. Basamak / Parkinson Hastalığı için dışlama kriterleri**

- i)** Parkinsoniyen özelliklerin kademeli progresyon gösterdiği tekrarlayan inme öyküsü
- ii)** Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- iii)** Kesin tanı konmuş ensefalit öyküsü
- iv)** Okulojirik krizler
- v)** Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi bulunması
- vi)** Birden fazla akrabasının etkilenmiş olması
- vii)** Uzamış remisyon
- viii)** Üç yılın ardından belirtilerin hala tek taraflı olması

- ix) Supranükleer bakış felci
- x) Serebellar bulgular
- xi) Erken dönemde şiddetli otonomik tutulum
- xii) Erken dönemde bellek, dil ve praksi bozukluğunun eşlik ettiği ileri demans
- xiii) Babinski bulgusu
- xiv) Bilgisayarlı tomografi taramasında beyin tümörü veya kominikan hidrosefali saptanması
- xv) Yüksek dozlarda levodopa'ya negatif yanıt (malabsorbsiyon tanısı dışlanmış ise)
- xvi) MPTP maruziyeti

### **3. Basamak / Parkinson Hastalığı için destekleyici prospektif pozitif kriterler**

- i) Unilateral başlangıç
- ii) İstirahat tremoru varlığı
- iii) İlerleyici hastalık
- iv) Hastalığın başladığı tarafta daha çok olmak üzere dirençli asimetrik tutulum
- v) Levodopa'ya mükemmel (%70-100) yanıt
- vi) Levodopa'yla indüklenen ciddi kore
- vii) 5 yıl ve daha uzun süreli Levodopa yanıtı
- viii) 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

**Bradikinezi:** İdiyopatik Parkinson Hastalığı'ndaki bazal ganglion bozukluğunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. Bradikinezi ile striatal dopamin eksikliği arasında, İPH'nin diğer kardinal bulgularına kıyasla daha korele bir ilişki söz konusudur. Sıklıkla hipokinezi (hareketin fakirleşmesi), akinezi (hareketin yokluğu) ve bradikinezi birbirlerinin yerine kullanılır.

Bradikinezi, hareketlerde yavaşlama anlamına gelir. Hareketin başlatılmasında gecikme ve sürdürülmesinde yavaşlama şeklinde ortaya çıkar. Bradikinezinin diğer formları yakalama hareketinde gecikme, hareketin amplitüdünde düşme, tekrarlanan hareketlerin hızında azalma şeklindedir. Vücuttaki yavaşlık ve motor hareketlerdeki bozulmaya ek olarak tükürüğü yutamama nedeniyle salya akışı, monoton dizartri, yüz

ifadesinin bozulması (hipomimi) ve yürürken kol salınımında azalma ile de kendini gösterir (27).

Bradikineziyi değerlendirebilmek için hastadan ardısıra ve hızlı el (parmak vuruş, el açıp kapama, elin pronasyon ve supinasyon hareketi) ve topuk vurma hareketlerini yapması istenir ve bu sırada sadece hareketin yavaşlığı değil aynı zamanda amplitüd azalması olup olmadığı da gözlenir.

**Rijidite:** Hastanın ekstremitelerinde, boyun veya gövdesinin pasif hareketi sırasında, hekimin, her yöne ve tüm hareketin genliği boyunca hissettiği artmış dirençtir. Agonist ve antagonist kasların her ikisi de etkilenmiştir. Rijiditenin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak medulla spinalis ve beyin sapının da katıldığı yüksek kortikal devrelerin patofizyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Dopamin eksikliği ile rijidite arasında direkt bir ilişki yoktur (28).

Rijiditenin, ekstremitelerinin pasif hareketi boyunca kademeli olarak algılanması "dişli çark" olarak isimlendirilir ve altta yatan gözle görülen veya görülmeyen istirahat tremorunun da var olduğuna işaret eder (29). Rijidite sıklıkla boyun, gövde, dirsek ve dizlerde fleksiyona yol açan postural deformitelerle ilişkilidir. Bazı hastalarda artritle karışabilen ellerde ulnar deviasyon (striatal el) gelişebilir (27).

**Tremor:** İstirahat Tremoru sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olup "para sayma tremoru" ya da "hap yapar tarzda tremor" olarak adlandırılır. Sıklıkla elde, tek taraflı olarak başlar. Dudaklar, dil ve çenede de görülebilir. Ayaklarda pedala basar tarzdadır (29). Baş tremoru olan bir hastada Parkinson hastalığından çok esansiyel tremor ya da servikal distoni düşünülmelidir (25).

İstirahat tremoru hastaların yalnızca yarısında başlangıç semptomudur ve hastaların %15 kadarında hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmez. Genellikle tek taraflı, 4-6 Hz frekans aralığında ve hemen her zaman ekstremitelerde distalinde belirgindir. Karakteristik olarak aktivite sırasında ve uykuda kaybolur (25).

Birçok hastada istirahat tremoruyla aynı zamanda postural tremor da bulunur ve istirahat tremorundan daha belirgindir (30, 31). Parkinson hastalığında saptanan postural tremorun ayırt edici özelliği kolların öne doğru uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyelerle bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır ve bu fenomen "re-emergent" tremoru olarak adlandırılır (25).

**Postural İnstabilite:** Postural reflekslerin kaybına bağlı olarak ortaya çıkan postural instabilite genellikle İPH'nin ileri evrelerinde görülür. Çekme testi (hastanın omuzlarından tutularak hızlıca geriye veya ileriye doğru çekilmesi) ile retropulsiyon veya propulsiyon derecesi değerlendirilir. İki den fazla geriye doğru adım atılması patolojiktir (25).

Hastalık ilerledikçe denge bozukluğu ve düşmeler belirginleşerek, hasta ve hasta yakınlarının başta gelen yakınması haline gelirler. Hastalığın şiddeti ve süresi düşme riskini artırmaktadır (32).

Düşmelerin başlangıcı için uzun bir latans olması İPH'yi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırır. Yapılan bir çalışmada, semptomların başlangıcından ilk düşmeye kadar geçen zaman İPH'de 108 ay, PSP ve MSA hastalarında sırasıyla 16.8 ve 42 ay olarak saptanmıştır (33).

### **İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Motor Olmayan Belirtiler:**

Motor olmayan belirtiler bazen tanı konmadan önce ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe daha da artar. Hastalığın oluşturduğu özrürlük, yaşam kalitesini bozar ve yaşam beklentisinde kısaltmaya katkıda bulunur (34). Motor olmayan belirtiler sıklıkla yeterli tanı almaz ve uygun bir şekilde tedavi edilmezler.

Daha önce de bahsettiğimiz gibi, İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın altında yatan patoloji dopaminerjik nigrostriyatal sistemin ötesinde lokus seruleus, dorsal vagal nükleus, rafe nükleusları, hipotalamus, olfaktor tuberkul, limbik korteks ve neokorteks gibi motor kontrolle direkt ilişkili olmayan birçok alanı da kapsamaktadır. Parkinson hastalığı patolojisi aynı zamanda sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik efferentler ve barsakların miyenterik plexusunu içeren periferik otonom sistemde de görülmektedir (35,36). Bu nedenle hastaların büyük bir kısmının motor olmayan belirtilerden şikayet etmesi şaşırtıcı değildir.

Erken dönem motor olmayan belirtiler olfaktor defisit, REM uykusu davranış bozuklukları (rüyada konuşma, bağırma, sıçrama, çırpınma şeklinde hareketler) aşırı gündüz uykusu, depresyon, anksiyete, konstipasyon ve erektil disfonksiyondur. Bu belirtiler erken dönemde glossofarengeal ve vagal sinirlerin dorsal motor nükleusu ve anterior olfaktor nükleusta ki patolojik değişikliklerle birliktedir ve bu patolojik bulgular zamanla neokortekse doğru genişler (36). Erken dönemde spinal kord, kalp, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerdeki otonom nöronların da tutulduğu hipotezi

öne sürülmüştür (37). İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda kognitif, nöropsikiyatrik ve uyku anormalliklerine yol açan nöradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemlerinin de tutulduğu düşünülmektedir. Motor olmayan belirtiler Tablo 6'da gösterilmiştir (36).

**Tablo 6:** İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda görülen motor olmayan belirtiler

***Nöropsikiyatrik Semptomlar***

Depresyon, apati, anksiyete

Anhedoni

Dikkat eksikliği

Halusinasyon, illüzyon, deluzyonlar

Demans

Obsessif kompulsif davranışlar

Konfüzyon

Delirium (ilaca bağlı olabilir)

Panik atak

***Uyku Bozuklukları***

Huzursuz bacaklar ve periyodik ekstremitte hareketleri

REM uykusu davranış bozukluğu

Non-REM uykusuyla ilişkili hareket bozuklukları

Aşırı gündüz uykusu

Canlı rüyalar

İnsomnia

Uykuda solunum düzensizlikleri

***Otonomik Semptomlar***

Mesane işlev bozukluğu

- Urgency / Noktüri / Sık idrara çıkma

Terleme

Ortostatik hipotansiyon

Seksüel disfonksiyon

Göz kuruluğu

***Gastrointestinal Semptomlar***

Hipersalivasyon

Disfaji, tıkanma

Reflü, kusma

Konstipasyon

Fekal inkontinans

***Duysal Semptomlar***

Ađrı

Parestezi

Koku bozukluğu

***Diğer Semptomlar***

Yorgunluk

Diplopi

Bulanık görme

Sebore

Kilo kaybı / kilo artışı (ilaçla ilişkili olabilir)

---

## **2.5. Parkinson Hastalığı Demansı**

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın nonmotor bulgularından kognitif fonksiyon bozukluğu hafif dereceden ağır demans düzeyine kadar etkilenme gösterebilir. Hastaların önemli bir kısmında demans gelişir.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'ndaki demans prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılığın demansın tanımlanması, çalışma grubunun seçilmesi, elde edilen verilerin toplanması sırasında farklı yöntemlerin kullanılmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (38,39). Çalışmalarda kullanılan yöntemlerde çeşitlilik olmakla birlikte İPH'lerin %24-31'inde demans olduğu ve genel toplumdaki demansların %3-4'ünde Parkinson Hastalığı Demansı (PHD) bulunduğu düşünülmektedir (39).

Erken başlangıçlı İPH'lerde demans gelişmesi yaygın değildir. Bu hastalarda ancak yaş ilerledikçe demans ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle İPH'de görülen demansın yaşla ilişkili nöropatolojik süreçlerle potansiyalize edildiği düşünülmektedir (40).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda demans prevalansı 50 yaşın altında sıfırken 80 yaş üzeri hastalarda %69 saptanmıştır (38). Toplumun 65 yaş ve üzerindeki bireylerinde tahmin edilen PHD prevalansı %0.5'tir (39).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda normal popülasyona kıyasla, demans insidansı daha yüksektir. Demans insidansı, kontrollerle kıyaslandığında İPH'lerde 6 kat

daha fazla bulunmuştur (38,40). Başlangıçta demansı olmayan 83 hasta ve 50 kontrolle yapılan, 10 yıl ve 14 yıllık bir izlem çalışmasında kümülatif demans insidansı sırasıyla %38 ve %53 saptanmıştır (38).

İdiyopatik Parkinson Hastalarının yıllık yaklaşık %10'nunda demans gelişebileceği gösterilmiştir (41). İlimli kognitif bozukluğun prevalansı ise İPH'de %36, genel popülasyonda %10.7-16.8'dir (38).

### 2.5.1. Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı demansı ile ilişkili olduğu gösterilen faktörler Tablo 7'de sunulmuştur (38). Bunlar arasında en güçlü risk faktörleri ileri yaş, hastanın bradikinezik rijid formda olması ve başlangıçta ilimli kognitif bozukluk bulunmasıdır (38, 41).

**Tablo 7:** Parkinson Hastalığı Demansı için risk faktörleri

---

İleri yaş
Motor semptomların ileri yaşta başlaması
Erken dönemde levodopaya bağlı konfuzyon veya psikoz varlığı
Konuşma ve aksiyal etkilenmenin varlığı
Ciddi motor semptomlar (özellikle bradikinezi)
Kognitif testlerde bozulma (özellikle verbal akıcılıkta)
Depresyon
Sigara içme

---

### 2.5.2. Patofizyoloji

Parkinson hastalığı demansında subkortikal nükleusların dejenerasyonu (özellikle mediyal substansiya nigra), Alzheimer hastalığı patolojisi ve Lewy cisimcikleri patolojisi olmak üzere üç tip patoloji bildirilmiştir (42). Birçok çalışma PHD'de Alzheimer hastalığı patolojisinin, Alzheimer hastalığı tanısı için yetersiz ancak Parkinson hastalığında olandan daha fazla düzeyde bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte Alzheimer hastalığı patolojisi PHD'de önemli bir belirteç

olarak kullanılmamaktadır (43). Lewy cisimciği patolojisinin yoğunluğu PHD'deki kognitif bozulmanın önemli bir göstergesi olarak kabul edilir ve ayrıca hipokampal Lewy nöritleri ile kognitif bozukluğun ciddiyeti arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (40, 42, 43, 44 ).

Parkinson hastalığı demansında kolinerjik, dopaminerjik ve diğer monoaminerjik sistemler etkilenir. Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda erken dönemde Meynert'in nükleus bazalisinde kolinerjik kayıp görülür. Özellikle frontal ve temporalde olmak üzere kortikal kolin esteraz aktivitesi azalır. Striatofrontal dopaminerjik eksikliğin yürütücü işlevlerde kötüleşmeye neden olduğu düşünülmektedir. PHD'de ayrıca noradrenalin ve serotonin düzeylerinde de azalma olduğu bildirilmiştir (42, 43).

Parkinson hastalığı demans hastalarında kolinerjik eksiklik ; bellek, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu, dopaminerjik eksiklik ; yürütücü işlev bozukluğu, serotonerjik eksiklik ise afektif bozukluk ile ilişkili olabilir (42).

### **2.5.3. Klinik Özellikler**

Epidemiyolojik çalışmalar PHD'nin, motor semptomların başlangıcından yıllar sonra ortaya çıktığını göstermiştir. Parkinson hastalığı demansının başlangıcı sinsidir ve yavaş ilerleyici bir seyir gösteririr. Parkinson hastalığı başlangıcından demans gelişimine kadar geçen süre geniş bir çeşitlilik göstermekle beraber yaklaşık 10 yıldır. Bazı hastalarda kognitif bozukluk ve bunu izleyen demans, Parkinson hastalığı başlangıcından sonraki birkaç yıl içinde gelişirken bazılarında 20 yıl veya daha sonra gelişmektedir. Bu eşitliliğin sebebi altta yatan patolojinin tipi ve yaygınlığı olabilir (41).

Longitudinal bir çalışmada 2 yılın sonunda kısa mental durum testi (KMDT) skorunda ortalama 4.5 puan azalma olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde prospektif bir çalışmada 4 yıl süresince KMDT skorunda yıllık ortalama düşüşün demansı olmayan Parkinson hastalığı grubunda 1 puan, demansı olan Parkinson hastalığı grubunda 2.3 puan olduğu bulunmuştur (41, 45).

### Kognitif Özellikler

Parkinson hastalığı demansının ana kognitif özelliği belirgin yürütücü işlev bozukluğudur. Bununla beraber dikkat ve görsel mekansal işlevlerde bozulma, orta derecede bellek bozukluğu ve eşlik eden davranışsal semptomlar görülür. Alzheimer hastalığı ile kıyaslandığında PHD'nin ayırıcı kognitif özellikleri tablo 8'da özetlenmiştir (46).

**Tablo 8.** Alzheimer hastalığı ile kıyaslandığında Parkinson Hastalığı Demansının kognitif özellikleri

Kognitif Alan	Parkinson Hastalığı Demansı	Alzheimer Hastalığı
Dikkat	Belirgin bozuk, fluktuasyonlarla birlikte	Daha az bozuk, fluktuasyon genelde görülmez
Bellek	Daha az bozuk, Geri çağırma defisit	Ciddi derecede bozuk, belirgin depolama defisiti (çekirdek özellik)
Yürütücü İşlevler	Erken dönemde ve belirgin derecede bozuk	Sadece ileri evrelerde bozuk (çekirdek özellik)
Lisan	Verbal akıcılık bozuk, lisanın çekirdek özellikleri korunmuş	Erken dönemde bozuk, hastalık ilerledikçe belirgin
Vizyospasyal Fonksiyonlar	Erken dönemde, orantısız ve belirgin bozuk	Daha az bozuk, sadece hastalık ilerlediğinde belirgin

Kognitif muayenede saptanan en erken özellikler kompleks dikkat ve psikomotor hızdaki bozulmadır (42). Alzheimer hastalığı ile kıyaslandığında PHD olan hastalarda daha fazla apati ve önemli düzeyde kognitif yavaşlama (bradifreni) bulunur (46). Parkinson hastalığı demansında Lewy cisimcikli demansta olduğu gibi dikkat bozukluğu fluktuasyon gösterir. Klinik olarak PHD hastalarının %29'u, Lewy cisimcikli demans hastalarının %42'sinde fluktuan dikkat bozukluğu olduğu gösterilmiştir (41).

Parkinson hastalığı demansının ana özelliği yürütücü işlev bozukluğudur ve hastalık ilerledikçe daha da belirginleşir. Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda kural bulma, problem çözme, planlama, detaylandırma, kategori değiştirebilme ve kategori sürdürebilme gibi yürütücü işlevlerde bozulmalar gösterilmiştir. Hastalar akıl yürütme davranışında zorluklar yaşarlar, örneğin kendi stratejilerini geliştirmeleri gerektiğinde performansları kötüdür ancak dışarıdan ipucu verildiğinde performansları düzelir (46).

Parkinson hastalığı demansında belleğin bütün fonksiyonlarında bozulma görülür ancak Alzheimer hastalığındakinden farklıdır. Yeni bilgileri öğrenmede bozukluk Alzheimer hastalığındakinden daha hafiftir. Alzheimer hastalığında görülene benzer şekilde geri çağırma bozulmuştur ancak PHD olan hastalar ipuçlarından yararlanırlar ve tanıma performansları daha iyidir. Buradaki amnezinin, AH'de olanın tersine temporal-limbik tipte olmadığı, hastaların bilgiyi depolayabildikleri fakat yürütücü işlev kaybına bağlı olarak bilgiye ulaşma zorluğu yaşadıkları düşünülmektedir (38).

Erken dönemde ve belirgin düzeyde görsel mekansal işlev bozukluğu PHD'nin bir diğer karakteristik özelliğidir. Alzheimer hastaları ile kıyaslandığında daha ağırdır (46).

Ana lisan fonksiyonları PHD'de büyük oranda korunmuştur. Lisan bozukluğu genellikle ılımlı anomi şeklindedir. Bellek bozukluğunda olduğu gibi lisan fonksiyonlarındaki kelime akıcılığı ve kelime bulma zorluğunun da yürütücü işlev bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (46).

### **Davranışsal Özellikler**

Parkinson hastalığı demansı olanlarda yaygın olarak davranışsal semptomlar ve kişilik değişiklikleri görülür. En sık görülen semptomlar depresyon, apati, anksiyete, halüsinasyon ve delüzyonlardır (46, 47). Yapılan bir çalışmada PHD hastalarının %89'unda en az bir nöropsikiyatrik semptom saptanmıştır (47). Parkinson hastalığı demansı olan hastaların %70'inde, Alzheimer hastalarının %25'inde vizüel halüsinasyonlar mevcuttur. Hafif evrelerdeki PHD hastalarında apati daha yaygınken şiddetli motor ve kognitif disfonksiyon görülen hastalarda delüzyonlar sıktır (46, 47).

#### 2.5.4. Tanı

Parkinson hastalığı demansı tanısını koymak için, öncelikle demans sendromunun tanısı konmalıdır ve demansa sebep olabilecek sebeplerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Parkinson hastalarında demans tanısı konduktan sonra motor ve mental fonksiyon bozukluğu ile giden diğer hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bu hastalıklar arasında parkinson plus sendromları, vasküler subkortikal demans ve normal basınçlı hidrosefali gibi nörodejeneratif hastalıklar yer alır. Hastalığın başlangıcı, seyri ve davranışsal, nöropsikiyatrik özellikler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (38,46).

Dubois ve ark. tarafından 2007 yılında PHD için tanısal prosedürler tanımlanmıştır ve PHD tanısı için önerilen, özel bir nöropsikiyatrik uzmanlık gerektirmeyen, klinisyen tarafından pratik olarak uygulanabilecek 5 adımdan oluşan algoritma şu şekildedir (48).

##### 1- Parkinson hastalığı

Hasta Queen Square Beyin Bankası tarafından Parkinson hastalığı için önerilen tanı kriterlerini karşılamalıdır.

2- Parkinson hastalığı demanstan önce gelişmiş olmalıdır.

3- Parkinson hastalığının kognitif fonksiyonlarda global bir azalma ile birlikte olması gerekir.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için KMDT önerilir. KMDT yürütücü işlev bozuklukları için daha az duyarlı olduğu için test skorunun 26'dan düşük olması anlamlı kabul edilir.

4- Günlük hayatı etkileyecek derecede şiddetli kognitif kayıp olmalıdır

5- Birden fazla kognitif alanda bozulma olmalıdır

##### a- Dikkat

Değerlendirme için önerilen testler: Ayları geriye doğru sayma, 100'den geriye doğru 7 çıkararak sayma

##### b- Yürütücü işlevler

Değerlendirme için önerilen testler: kelime akıcılığı, saat çizme testi

##### c- Görsel mekansal işlevler

Değerlendirme için önerilen test: KMDT beşgenlerinin çizilmesi

#### d- Bellek

Değerlendirme için önerilen test: KMDT'nin 3 kelime geri çağırma testi  
Apati, depresif duygu durum ,deluzyon, artmış gündüz uykusu semptomlarından birinin varlığı, olası PHD tanısı için destekleyicidir. Major depresyon, delirium gibi kendisi kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilen durumlar tanıda şüphe oluşturmaktadır.

Hareket Bozuklukları Topluluğu tarafından 2007 yılında PHD için tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler Tablo 9'da sunulmuştur. Tablo 11'de ise "Muhtemel PHD" ve "Mümkün PHD" tanı kriterleri gösterilmiştir (41).

### **Tablo 9. Parkinson Hastalığı Demansının Özellikleri**

#### I. Temel Özellikler

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

#### II. Eşlik eden klinik özellikler

##### 1. Kognitif özellikler

- Dikkat: Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir.
- Yürütücü işlevler: Bozulmuş. Özellikle başlama, planlama, konsept oluşturma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde olabilir; mental hız yavaşlamıştır(bradifreni).
- Görsel mekansal işlevler: Bozulmuş. Bozulma görsel mekansal işlevler, görsel mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir.
- Bellek: Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya

yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipuçlarıyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir.

- Dil: Ana fonksiyonlar büyük ölçüde korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir.

## 2. Davranışsal özellikler

- Apati; spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların kaybı
- Kişilikte ve duygu durumunda depresif özellikler ve anksiyeteyi içeren değişiklikler
- Halusinasyonlar; çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri
- Hezeyanlar; genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı (evde istenmeyen misafirlerin varlığı) gibi hezeyanlar

- Aşırı gündüz uyuklamaları

III. Parkinson hastalığı demansını dışlattırmayan ancak tanıyı kuşkuda bırakan özellikler

- Demansın sebebi oldukları düşünülmeyen ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örneğin görüntüleme anlamlı vasküler hastalık varlığı
- Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi

IV. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozuklukların mevcudiyeti, bunların varlığında Parkinson hastalığı demansı tanısını koymak mümkün olmaz

- Kognitif ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması
  - Akut konfüzyon
  - a. Sistemik hastalıklar veya anormallikler
  - b. İlaç intoksikasyonu

DSM-IV'e göre major depresyon

- NINDS-ARIEN kriterlerine göre "Muhtemel Vasküler Demans" ile uyumlu özellikler

## **Tablo 10. Muhtemel ve Mümkmn Parkinson Hastalığı Demansı Tanı Kriterleri**

### **Muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı**

- A. Temel özellikler: Tablo 9’da belirtilen her iki özellik de bulunmalı
- B. Eşlik eden klinik özellikler
  - Dört kognitif alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanan bozulma, yürütücü işlevlerde bozulma, görsel mekansal işlevlerde bozulma ve serbest hatırlama belleğinde bozulma-genellikle ipucu ile düzelme)
  - Davranışsal semptomlardan (apati, depresif ve anksiyöz duygudurum, halusinasyonlar, hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklaması) en az birinin varlığı muhtemel Parkinson hastalığı demansı tanısını destekler ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlatmaz
- C. Grup III’de yer alan özelliklerin olmaması
- D. Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması

### **Mümkmn Parkinson Hastalığı Demansı**

- A. Temel özellikler: Tablo 9’da belirtilen her iki özellik de bulunmalı
- B. Eşlik eden klinik özellikler
  - Birden fazla alanda var olan kognitif bozukluğun atipik profili; örneğin dikkat korunmuşken saf depo hasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleriyle düzelmiyor) veya reseptif tipte (akıcı) afazi
  - Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir
- C. Grup III’de yer alan özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı
- D. Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması

---

### **2.5.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri**

Yapısal magnetik rezonans (MR) görüntülemeleri Parkinson hastalığında yaygın beyin atrofi olduğunu göstermiştir. Demansı olmayan ve demansı olan Parkinson hastaları arasında bilateral oksipital loblar arasında farklılıklar saptanmıştır. Ancak PHD hastalarını demansı olmayan Parkinson hastaları veya diğer demans gruplarından ayıran kesin bir yapısal MR özelliği bulunmamaktadır (41).

Beyin fonksiyonel görüntüleme tekniklerinden biri olan SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), nöron dejenerasyonu ve ölümünün sonucunda ortaya çıkan nöronal aktivite kaybını gösterebilmektedir. Parkinson hastalığı demansı olan hastaların SPECT incelemelerinde temporal, lateral paryetal, prekuneus, posterior singulat ve oksipital bölgelerde hipoperfüzyon olduğu saptanmıştır. Bu hipoperfüzyon alanları Lewy cisimcikli demans hastalarında da benzer bölgelerde saptanmaktadır ancak Lewy cisimcikli demans hastalarındaki perfüzyon defekti daha fazladır (41, 49).

Lokal serebral glukoz metabolizmasının PET (Positron Emission Tomography) ve FDG (18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose) ile ölçülmesi birçok ülkede geçen 20 yıl içerisinde standart bir teknik haline gelmiştir. Birçok çalışma kognitif fonksiyonlar ile lokal serebral glukoz metabolizması arasında yakın ilişki olduğunu belgelemiştir (50).

### **FDG(18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose)PET**

Pozitron Emisyon Tomografi için en çok kullanılan ve en kolay ulaşılabilen taşıyıcı FDG'dir. Beyindeki FDG tutulumu nöronal fonksiyonla yakından ilişkilidir ve iyon gradiyentini korumak, nörotransmitter sentezlemek için gerekli olan enerjiyi sağlayan glukozun lokal tüketimini yansıtır. Sinaptik disfonksiyon ve nöronal dejenerasyon, beynin etkilenen bölgelerinde glukoz metabolizmasında azalmaya yol açar. Birçok nörodejeneratif hastalıkta primer olarak etkilenen farklı beyin bölgelerinin bulunması ve FDG-PET ile bu topografik özelliklerin görüntülenebilmesi tanısal açıdan önemli ipuçları sağlamaktadır (50). FDG-PET, demansla giden farklı hastalıklardaki metabolik özellikleri belirlemek üzere yaygın biçimde kullanılmaktadır.

FDG-PET, Alzheimer hastalığındaki metabolik defisitlerin neokortikal asosiyasyon alanlarında olduğunu göstermiştir. Alzheimer hastalığında prekuneus, posterior singulat korteks ve paryetotemporal bölgelerde glukoz metabolizmasında azalma olduğu bulunmuştur. Hastalık ilerledikçe glukoz metabolizması azalmaya devam ederek frontal kortekse ulaşır ve bu hipometabolizmaya kognitif testlerde bozulma eşlik eder (51).

FDG-PET çalışmalarında, İPH ile ilişkili bir metabolik patern saptanmıştır. Buna göre İPH hastaları globus pallidus, putamen, talamus, pons ve serebellumda hipermetabolizma, lateral frontal, premotor ve paryetal asosiyasyon alanlarında hipometabolizma göstermektedir (52).

Parkinson hastalarındaki paryetal kortekste görülen hipometabolizmanın sıklıkla demansa eşlik eden bir bulgu olduğu gösterilmiştir. Demansı olmayan İPH'lerde bile normal kontrollerle kıyaslandığında paryetal hipometabolizma daha sıktır. Ayrıca paryetal hipometabolizma ile motor disfonksiyon ve kognitif bozulma arasında korelasyon olduğu da gözlenmiştir (53).

FDG-PET çalışmalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslanan, ılımlı kognitif bozukluk bulunan İPH hastalarında, temporoparyetooksipital bileşke ve frontal kortekste hipometabolizma olduğu görülmüştür. Ayrıca kognitif olarak normal olan İPH'lere göre, ılımlı kognitif bozukluk bulunan İPH hastaları frontal ve paryetal bölgelerde azalmış FDG tutulumu gösterir. İlimli kognitif bozukluk bulunan Parkinson hastaları ile PHD hastalarını ayırt ettiren çalışmalar henüz yapılmamıştır (54).

Erken evre İPH hastalarında, posterior kortikal disfonksiyonu (paryetal ve temporal lobları içeren defisitler) olanlarda, demans gelişimi riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (54). Benzer şekilde, demans gelişen İPH hastalarında, vizuel assosiyasyon alanı ve posterior singulat kortekste bazal FDG tutulumunun düşük olduğu gösterilmiştir (54,55). Vizuel assosiyasyon alanı ve posterior singulat kortekste erken metabolik değişikliklerin, İPH'de demans gelişimini öngörmek için kullanılabilir bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir (56).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, demansı olan Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında frontal, paryetal, oksipital ve posterior ve anterior singulat kortekslerde glukoz metabolizmasının bozulduğunu göstermiştir. Parkinson hastalığı demansı olanlarda, kaudat nükleus ve talamusta da hipometabolizma saptanmıştır. Demansı olmayan İPH hastaları ise kontrollere kıyasla sadece oksipital kortekste bozuk glukoz metabolizması göstermiştir (56).

Yong ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer FDG-PET çalışmasında, İPH hastaları ile kıyaslandığında PHD ve Lewy cisimcikli demansı olan hastaların birbirine benzer şekilde bilateral inferior ve medyal frontal loblar ve sağ paryetal lobda hipometabolizma gösterdiği bulunmuştur. Direkt karşılaştırmada ise PHD hastalarına

kıyasla Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda anterior singulat girusta anlamlı derecede hipometabolizma saptanmıştır (57).

Demansı olmayan İPH hastalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazılarında kontrollerle kıyaslandığında bir fark bulunmazken, bazı çalışmalarda PHD'dekine benzeyen ancak daha az belirgin hipometabolizma olduğu bulunmuştur (58).

Bu tez çalışmasında, FDG-PET/BT verilerine dayanarak demansı olan ve olmayan İPH hastaları arasındaki metabolik farklılıklar araştırılmıştır.



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran İPH tanısı ile takip edilen, 25 demansı olan ve 25 demansı olmayan hasta alındı. Hastalar İnönü Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından kabul edilen form ile bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dahil edildiler.

Tüm hastalara demografik bilgileri, anamnezleri alınıp nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE), Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) uygulandı, nöropsikolojik muayeneleri ve beyin FDG-PET çekimleri yapıldı.

#### 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri:

- İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak.

#### 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Alzheimer Hastalığı ve diğer demans nedenleri
- Parkinson plus sendromları
- Sekonder parkinsonizm nedenleri
- İdiyopatik Parkinson Hastalığı dışında nörolojik hastalığın varlığı
- L-Dopa, dopamin agonisti, MAO-B ve COMT inhibitörü dışında ilaç kullanım öyküsü

### 3.3. Hoehn Yahr Evrelemesi

Hastalık 5 evrede değerlendirilmektedir.

- **Evre I:** Tek taraflı tremor, rijidite, bradikinezi.  
*Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum*
- **Evre II:** İki taraflı tremor, rijidite, bradikinezi veya bradimimi
- **Evre 2,5:** Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
- **Evre III:** Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğu vardır ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.
- **Evre IV:** Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duymaktadır.
- **Evre V:** Hasta tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlıdır.

### 3.4. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Hastalık kliniğinin şiddetini derecelendiren ve motor sistem (92 puan), günlük yaşam aktiviteleri (52 puan), düşünce davranış ve ruhsal durum (16 puan), tedavi komplikasyonları (23 puan) olarak dört ana bölümden oluşan bir skaladır.

### 3.5. Nöropsikolojik Değerlendirme

Hastalara İnönü Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarında standardize nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Test sonuçları değerlendirilirken hastaların yaşı ve eğitim düzeyleri de göz önünde bulundurularak, hastalar demansı olan ve olmayan İPH hastaları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İlimli kognitif bozukluğu olanlar da demansı olmayan İPH hastaları grubuna dahil edilmiştir. Uygulanan bataryada bulunan testler şu şekildedir:

A- Genel

Wechsler Bellek Ölçeği I (Kişisel ve Aktüel Bilgiler)

Wechsler Bellek Ölçeği II (Oryantasyon)

B- Dikkat

Wechsler Bellek Ölçeği III (Mental Koordinasyon)

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, Sayı Menzili Alt Testi

C- Sözel Bellek

Wechsler Bellek Ölçeği IV

Anlık Hatırlama Testi

Uzun Süreli Hatırlama Testi

D- Yürütücü İşlevler

Soyut Düşünme

Atasözü Yorumlama

Benzerlikler Testi

Sözel Akıcılık Testi

Saat Çizme Testi

E- Lisan

Boston Adlandırma Testi

F- Konstrüksiyon

Şekil Kopyalama Testi

Saat Çizme Testi

### 3.5.1. Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) I ve II

Hastaya sözel olarak sorular sorulur ve hastadan alınan sözel yanıtlar kaydedilir. WBÖ I testinde hastanın kişisel ve aktüel bilgileri, WBÖ II testinde ise hastanın oryantasyonu sorgulanır.

### 3.5.2. Wechsler Bellek Ölçeği III

Dört bölümden oluşur. Hastanın dikkatini ve mental kontrolünü ölçmektedir. Özellikle de dikkatin sürdürülmesindeki bozulmalara dolayısıyla da frontal karmaşık dikkat bozukluklarına duyarlıdır.

- o Birinci bölümde hastadan 35 saniye içinde 20'den geriye doğru hatasız olarak birer birer sayması istenir.
- o İkinci bölümde haftanın günlerini pazardan başlayıp geriye doğru pazartesiye kadar sayması istenir ve hatasız sayması beklenir.
- o Üçüncü bölümde yılın aylarını, Aralık ayından başlayarak geriye doğru sayması istenir. İki veya daha fazla ayı atlaması, yanlış sıralama yapması veya testi 90 saniye içerisinde tamamlayamaması durumlarında test başarısız sayılır.
- o Dördüncü bölümde hastadan 100'den başlayarak geriye doğru 7 çıkararak sayması istenir. En az iki hata yapması durumunda test başarısız sayılır.

### 3.5.3. Wechsler Bellek Ölçeği IV (Mantıksal Bellek)

Anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama şeklinde iki aşamadan oluşan test, bir sözel bellek alttestidir.

Test, hastaya okunan hikayenin içerdiği unsurlar üzerinden yapılır. Öncelikle hikaye kişiye tek tek okunur ve paragrafın okunmasından sonra hastadan hikayeyi anlatması istenir, hastanın hatırladığı unsurlar kaydedilir. Burada anlık hatırlama (kısa süreli bellek) değerlendirilmektedir. Bu test bitirildikten sonra bataryanın diğer testlerine devam edilir ve anlık hatırlama testinden yarım saat sonra gecikmeli hatırlama (uzun süreli bellek) testi yapılır. Hastadan aynı hikayeyi tekrar anlatması istenerek hatırladığı unsurlar kaydedilir.

Anlık hatırlama testi, sözel belleği değerlendirmenin yanısıra dikkati sürdürme becerisini de gösterir ve frontal karmaşık dikkatteki bozulmalara duyarlıdır.

Birçok klinik uygulayıcı, anlık hatırlama testinin ardından hastaya hatırlatıcı ipuçları vererek, kişinin kendiliğinden hatırlamadığı unsurları geri ister. Bu 'ipuçlu hatırlama' yöntemi ile bilginin kayıt mı edilmediği, yoksa kaydedildiği halde hatırlama sırasında mı söylenmediği ayırt edilebilir. Bu bilgi, temporal veya frontal lob işlev kaybında önemlidir. Çünkü temporal lob işlev kaybında bilginin kaydedilmesinde güçlük olmasına karşılık, frontal işlev bozukluğu nedeniyle karmaşık dikkat sorunu olanlarda ise bilginin kaydedilmesinde değil, serbest hatırlanmasında güçlük vardır. Frontal disfonksiyonu olanlar, hatırlama sırasında söyleyemedikleri hikaye unsurlarını, ipuçlu sorulara cevap olarak söyleyebilirler.

### 3.5.4. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu / Sayı Menzili Alt Testi

‘Düz Sayı Menzili’ ve ‘Ters Sayı Menzili’ olmak üzere iki bölümden oluşur. Sayı menzili testleri, dikkati ve anlık belleği (çok kısa süreli bellek) ölçer. Sayıları geriye doğru söylemek, basit dikkatin ötesinde bir çaba gerektirir. Burada anlık bellek ve tersine çevirme işlemi birlikte devreye girer yani bu süreç ‘çalışma belleği’ ile yürütülür.

İki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Önce düz sayı menzili, daha sonra ters sayı menzili uygulanır. Her iki bölümde de hastaya, giderek artan uzunluktaki sayı dizileri okunur. Her dizi okunduktan sonra, hastadan sayıları, düz sayı menzili için düzden, ters sayı menzili için tersten tekrarlaması istenir. Hem düz hem de ters sayı menzillerinde hasta, herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki denemeye geçilir. Her iki denemede de başarısız olursa teste devam edilmez.

Düz ve ters sayı menzilleri arasında, düz lehine, 1 ya da 2 basamak fark olması normal kabul edilir. Tersin aleyhine olan 2’nin üstündeki farklar, frontal dikkat sisteminde bozulmayı akla getirebilir.

### 3.5.5. Soyut Düşünme

Bir yürütücü işlev fonksiyonu olan soyutlama yetisini değerlendirmek üzere, atasözü yorumlama ve benzerlikler alt testinden oluşan iki test uygulanır. Atasözü yorumlama testinde, hastaya atasözü okunur ve ne anlama geldiğini söylemesi istenir. Hastanın atasözünü, kelime anlamıyla mı soyut anlamıyla mı yorumladığına bakılır. Benzerlikler testinde ise, hastaya somut ve soyut benzerlikleri olan unsurlar söylenir ve söylenen ikili unsurların ne bakımdan birbirlerine benzediklerini bulması istenir. Hastanın, temel ortak özellik yerine başka bir benzerlik ya da somut bir benzerlik söylemesi soyutlamanın bozulduğunu gösterir.

### 3.5.6. Saat Çizme Testi

Konstrüksiyon ve planlama işlevlerini değerlendirmek için kullanılır.

Hastaya çapı 8 cm’den aşağı olmayan kaba bir daire verilerek bunu büyük bir saat olarak kabul edip rakamlarını da kendisinin yerleştirmesi istenir. Daha sonra da

hastadan, örneğin, 11:10'u bu saat üzerinde çizerek göstermesi söylenir. Sayıların saat kadranına doğru şekilde yerleştirilmesi, akrep yelkovanın çizilmesi ve söylenen zamanın doğru işaretlenmesine göre hasta performansı değerlendirilir.

### **3.5.7. Sözel Akıcılık**

Frontal lob ile ilişkili stratejilerin etkinleştirilmesini ölçebilen bir testtir. Kısa süreli bellekle ve daha önce söylenmiş olan kelimelerin izlerini akılda tutabilmeye ilişkilidir.

Hastadan bir dakika içerisinde K, A ve S ile başlayan kelime üretme, hayvan isimleri üretme veya iki kategoriye sırayla karıştırarak (insan ismi/hayvan ismi gibi) söylemesi istenerek yapılabilir. Bizim çalışmamızda hastalardan, bir dakika içerisinde önce bir meyve adı sonra da bir insan ismi söylemesini istedik. 10'dan az kelime sayısı, ciddi yürütücü işlev kaybı ile ilişkilidir.

### **3.5.8. Boston Adlandırma Testi**

İsmlendirme ve kelime bulma bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan bir testtir.

Testin uygulamasında, 31 resim sırayla hastaya gösterilir ve resimdeki nesnenin ne olduğu sorulur. Hasta nesneyi isimlendiremezse önce semantik ipucu verilir. Daha sonra, eğer hasta nesneyi tanırsa fakat ismini hatırlayamazsa, fonemik ipucu verilir. Doğru cevaplarla birlikte, verilen semantik ve fonemik ipuçları da kaydedilir.

### **3.5.9. Şekil Kopyalama Testi**

Konstrüksiyon fonksiyonu, uzay-mekan ilişkilerinin anlaşılması ve motor beceri ile birleştirilmesinden oluşur. Sağ hemisferin paryetal lobu ile ilişkilidir.

Bu fonksiyonu değerlendirmek için kullanılacak yollardan biri de şekil kopyalama testidir. Bu testte, hastadan, önüne konulan kağıttaki, karmaşık geometrik şekilleri kopyalaması istenir.

### 3.6. F-18 FDG Beyin PET/BT Çekim protokolü (Acquisition Protocol)

Dört saat açlıkla gelen hasta loş ve sessiz enjeksiyon odasında yarı uzanır pozisyonda damar yolu açık 10 dakika (dk) dinlendikten sonra intravenöz yoldan 2-4 MBq/Kg dozda F-18 FDG enjekte edildi. 25 dk daha aynı koşullarda dinlendikten sonra 30-45. dk arasında PET/BT çekim prosedürü başlatıldı. Supin (sırtüstü yatar) pozisyonda, kollar aşağıda iken baş hareketini sınırlayan, konforlu başlıkla baş sabitlendi. Baş tutacağı tamamen içine girecek şekilde BT çekildikten sonra 10 dakikalık tek yatak pozisyonunda, Siemens Biograph mCT (USA) 20 kesitli UltraHD + TOF (time of flight)'lu OSEM 3D PET/BT ile görüntüleme yapıldı. 400 x 400 Matrikste, büyütme (zoom) 2; iterasyon 8; subsets 21 olacak şekilde 2mm Gauss filtre kullanılarak rekonstrüksiyon yapıldı. İki rekonstrüksiyon sonrası önce BT temelli atenuasyon düzeltmesi sonra SMART NEURO atenuasyon düzeltmesi yapıldı.

Çekilmiş her bir beyin PET/BT “deformable registoranın” kullanılarak normal scan kesitlerine transforme edildi (yani daha küçük beyinse genişletildi, eğik duruyorsa düzeltildi, frontal lob frontale, serebellum serebelluma vb. oturtuldu). Her bir scan “12mm full-width, half-maximum isotropic Gaussian kernel” kullanılarak düzeltildi. Yani önce PET/BT hibrit görüntü elde edildi. Kesitler normal bir şablon kesite transforme edildi.

Beyine toplamda 134 üç boyutlu ilgi alanı (ROI=Region of interest) yerleştirildi (59). Her bir ilgi alanı sayımı ve genel beyine kıyasla tutulumun kaç standart sapma düşük veya yüksek olduğu bulundu. Sağ ve sol her bir ROI alanı ve beyin ana loblarının FDG tutulumu standart sapma değerleri ve bazal gangliyonların talamusa oranları kullanıldı.

Database karşılaştırılmasında Neurology Analysis programı “Database Comparison Workflow” Version VC10 (Build 3.0.1.1) kullanıldı.

Seçilen ilgi alanları (ROI) aşağıdaki tablo 11’de sunulmuştur.

**Tablo 11.** İncelenen ROI alanları

FRONTAL LOB (sağ ve sol)	Presantral girus
	Superior frontal girus, dorsolateral
	Superior frontal girus, orbital parça
	Orta frontal girus
	Orta frontal girus, orbital parça
	Inferior frontal girus, opercular parça
	Inferior frontal girus, triangular parça
	Inferior frontal girus, orbital parça
	Suplementar motor alan
	Olfaktor korteks
	Superior frontal girus, medial
	Superior frontal girus, medial orbital
	Parasantral lobule
	Girus rectus
ROLANDİK OPERKULUM (sağ ve sol)	Rolandik operkulum
PARİYETAL LOB (sağ ve sol)	Postsantral girus
	Superior pariyetal girus
	Inferior pariyetal, supramarginal ve angular giruslar
	Supramarginal girus
	Angular girus
	Prekuneus
BAZAL GANGLİYONLAR (sağ ve sol)	Kaudat nucleus
	Lentiküler nükleus, putamen
	Lentiküler nükleus, pallidum
	Talamus
OKSİPİTAL LOB (sağ ve sol)	Kalkarin fissur ve çevreleyen korteks
	Kuneus
	Lingual girus
	Superior oksipital girus
	Orta oksipital girus

	Inferior oksipital girus
INSULA (sağ ve sol)	İnsula
SİNGULAT VE PARASİNGULAT ALAN (sağ ve sol)	Anterior singulat ve parasingulat giruslar
	Orta singulat ve parasingulat giruslar
	Posterior singulat ve parasingulat giruslar
MEZİAL TEMPORAL LOB (sağ ve sol)	Hipokampus
	Parahipokampal girus
	Amigdala
TEMPORAL LOB (sağ ve sol)	Heschl girus
	Superior temporal girus
	Temporal pole: superior temporal girus
	Orta temporal girus
	Temporal pole: orta temporal girus
	Fusiform girus
	Inferior temporal girus
SEREBELLUM (sağ ve sol)	Serebellum - Krus1
	Serebellum - Krus2
	Serebellum - 3
	Serebellum - 4 - 5
	Serebellum - 6
	Serebellum - 7b
	Serebellum - 8
	Serebellum - 9
	Serebellum - 10
VERMİS	Vermis - 1 - 2
	Vermis - 3
	Vermis - 4 - 5
	Vermis - 6
	Vermis - 7
	Vermis - 8
	Vermis - 9
	Vermis - 10

### 3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistik hesaplamalarında ‘SPSS 17’ istatistik paket programı kullanıldı. İstatistik incelemede kategorik değişkenler için ki-kare testi, devamlı değişkenler için Student’s t-testi ve korelasyon analizi için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Demansı olmayan İPH hastalarının 14'ü kadın 11'i erkek, demansı olan İPH hastalarının ise 8'i kadın 17'si erkekti. Demansı olmayan İPH'lerde kadın, demansı olanlarda ise erkek sayısı daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,077 – ki kare testi).

Yaş ortalaması, demansı olan İPH'lerde  $73,08 \pm 7,58$  , demansı olmayanlarda ise  $60,40 \pm 11,56$  hesaplandı. Demansı olan İPH'ler, olmayanlara göre daha ileri yaşta idi (p:0,00). Demansı olan İPH'lerde, demansı olmayanlara kıyasla, hastalık başlangıç yaşı daha geçti (p: 0,065) ve hastalık süresi daha uzundu (p: 0,002).

Her iki grupta da hastaların çoğu HYE Evre 2 ve 3'te yer alıyordu ve iki grup arasında HYE açısından anlamlı fark saptanmadı (p: 0,492 – ki kare testi).

UPDRS motor puanlarının ortalaması, demansı olmayan İPH'lerde  $26,48 \pm 11,20$ , demansı olanlarda ise  $32,12 \pm 15,82$  hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p: 0,152).

Hastalığın başlangıcındaki ilk belirti açısından bakıldığında her iki grupta da tremor, bradikineziye göre daha fazlaydı. Demansı olmayan İPH'lerde 21, demansı olanlarda 24 hastadaki ilk belirti tremordu. Her iki grup kendi arasında hastalığın başlangıcındaki ilk semptom (tremor ya da bradikinezi) açısından kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,174).

Her iki grupta da hastalığın başlangıcında belirti veren taraf, hastaların 14'ünde sağ, 11'inde ise sol taraftı ve her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,612).

Hastaların önde gelen yakınması demansı olmayan İPH'lerin 15'inde tremor 10'unda bradikinezi, demansı olanların ise 13'ünde tremor 12'sinde bradikineziydi. Gruplar arasında, önde gelen yakınmanın tipi açısından anlamlı fark yoktu (p: 0,388).

**Tablo 12.** Demografik Bulgular

	parkinson hastası n:25	PHD hastası n:25	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	14/11	8/17	0,077*
Yaş	60,40±11,56	73,08±7,58	0,000
Hastalık süresi (ay olarak)	48,04±25,17	77,56±73,91	0,002
Hastalık başlangıç yaşı	56,44±11,64	66,56±10,31	0,065
Hoehn Yahr Evresi (1/2/3/4)	3/10/12/0	4/8/11/2	0,492*
UPDRS motor puanı	26,48±11,20	32,12±15,82	0,152
Hastalığın başlangıcındaki ilk belirti (tremor/bradikinezi)	21/4	24/1	0,174
Hastalığın başlangıcında belirti veren ilk taraf (sağ/sol)	14/11	14/11	0,612
Hastanın önde gelen yakınması (tremor/bradikinezi)	15/10	13/12	0,388

\*ki kare testi kullanıldı

#### 4.2. FDG – PET / BT bulguları

Beyindeki ana bölgesel değerlendirmeye bakıldığında demansı olan İPH'lerde, demansı olmayanlara göre sağ paryetal lobda anlamlı derecede hipometabolizma saptandı (p: 0, 017) - (Tablo 13).

**Tablo 13.** Ana beyin bölgelerindeki FDG tutulumları

		parkinson hastası n:25	PHD hastası n:25	p
Sol Hemisfer	Frontal Lob	-2,75±3,29	-2,81±3,54	,854
	Temporal Lob	-1,73±1,97	-1,92±2,33	,969
	Pariyetal Lob	-1,25±2,37	-2,05±1,91	,111
	Singulat and Parasingulat Girus	-,41±1,42	-,30±2,02	,662
	Santral Bölge	-,18±2,58	,11±2,51	,946
	Oksipital Lob	1,12±2,17	1,04±2,06	,503
	Bazal Gangliyonlar	-,66±1,83	-,60±2,25	,580
	Mezial Temporal Lob	,28±1,97	-,09±1,97	,541
	Serebellum	,03±1,35	-,28±1,31	,861
Sağ Hemisfer	Frontal Lob	-2,41±1,45	-2,68±1,68	,808
	Temporal Lob	-1,83±2,49	-2,60±2,72	,547
	Pariyetal Lob	-1,17±1,38	-2,27±1,85	,017
	Singulat and Parasingulat Girus	-,73±1,25	-,90±1,70	,669
	Santral Bölge	-,44±1,59	,20±1,87	,162
	Oksipital Lob	,87±1,25	,03±2,41	,286
	Bazal Gangliyonlar	-,48±1,24	-,44±1,49	,938
	Mezial Temporal Lob	,09±1,73	-,16±1,67	,573
	Serebellum	-,43±1,31	-,80±1,15	,816

Bazal gangliyonların FDG tutulumlarının talamusa oranları hesaplandığında, hem sağ hem de sol pallidum / talamus oranı, demansı olan İPH'lerde demansı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sağ ve sol sırayla p: 0,010 , p: 0,03). Yani talamusu sıfır kabul ettiğimizde, demansı olan İPH'lerde pallidumda hipermetabolizma mevcut (Tablo 14).

**Tablo 14.** Bazal gangliyonların FDG tutulumlarının talamusa oranları

		parkinson hastası n:25	PHD hastası n:25	p
Sol Bazal Gangliyon	Kaudat/talamus oranı	,88±,11	,81±,16	,190
	Putamen/talamus oranı	1,18±,12	1,23±,16	,073
	Pallidum/talamus oranı	,79±,09	,88±,13	,010
Sağ Bazal Gangliyon	Kaudat/talamus oranı	,86±,12	,79±,16	,154
	Putamen/talamus oranı	1,16±,12	1,24±,19	,082
	Pallidum/talamus oranı	,75±,08	,84±,13	,003

Seçilen ROI alanları tek tek değerlendirildiğinde, vermişin iki bölgesinde (vermiş – 9 için p: 0,026 , vermiş 10 için p: 0,045), sağ ve sol pallidumda demansı olan İPH’lerde, demansı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede hipermetabolizma saptandı (sırasıyla p değerleri; p: 0,014 , p:0,025).

Sol serebellum krus 1 ve 2’de (sırasıyla p değerleri; p:0,010 , p: 0,035), sol temporal pol superior temporal girusta (p:0,030), sağ kalkariyan fissur ve çevresindeki kortekste (p: 0,047), sağ ve sol inferior pariyetal lobül (sırasıyla p değerleri; p: 0,010 , p: 0,019), sol supramarginal girusta (p: 0,057), sağ anguler girusta (p: 0,013) ve sağ prekuneus (p: 0,013) bölgelerinde , demansı olan İPH’lerde demansı olmayanlara göre anlamlı derecede hipometabolizma saptandı (Tablo15).

**Tablo 15.** Seçilen ROI'lerdeki FDG tutulumları

		Demansı olmayan İPH (n:25)	Demansı olan İPH (n:25)	P değeri
Sol Frontal Lob	Presantral Girus	,26±2,10	,43±2,50	,580
	Superior Frontal Girus, dorsolateral	-1,04±1,90	-1,33±2,09	,415
	Superior Frontal Girus, orbital parça	-,90±1,62	-,59±1,65	,961
	Orta Frontal Girus	-2,06±2,52	-2,57±2,77	,308
	Orta Frontal Girus, orbital parça	-,95±1,37	-,55±1,33	,580
	Inferior Frontal Girus, operkular parça	-1,24±1,37	-1,84±1,76	,100
	Inferior Frontal Girus, triangular parça	-3,13±2,18	-3,27±2,86	1,000
	Inferior Frontal Girus, orbital parça	-2,23±2,23	-1,81±2,36	,522
	Suplementar motor alan	-,34±2,24	,33±2,52	,404
	Olfaktor korteks	-,01±1,78	-,40±1,44	,361
	Superior Frontal Girus, medial	-1,64±1,42	-1,96±1,59	,580
	Superior Frontal Girus, medial orbital	-,58±1,27	-,51±1,65	,741
	Girus Rektus	-1,27±1,81	-1,30±1,91	,621
	Parasantral Lobül	,52±1,72	1,11±1,86	,332
	PreSantral Girus	,20±1,20	,39±1,67	,655
Sağ Frontal Lob	Superior Frontal Girus, dorsolateral	-,61±1,42	-,83±1,31	,600
	Superior Frontal Girus, orbital parça	-,93±1,07	-1,07±1,57	,741
	Orta Frontal Girus	-1,76±1,06	-2,16±1,38	,415

	Orta Frontal Girus, orbital parça	-1,12±1,34	-,80±1,34	,503
	Inferior Frontal Girus, operkular parça	-1,56±1,14	-1,82±1,16	,547
	Inferior Frontal Girus, triangular parça	-1,60±1,03	-1,64±1,36	,749
	Inferior Frontal Girus, orbital parça	-1,55±1,06	-1,60±1,10	,756
	Suplementar motor alan	,28±1,48	,18±1,88	,816
	Olfaktor korteks	-,20±1,45	-,39±1,66	,808
	Superior Frontal Girus, medial	-2,15±1,74	-2,21±1,76	,648
	Superior Frontal Girus, mediayal orbital	-,50±1,30	-,62±1,78	,322
	Girus Rektus	-,94±1,31	-,79±1,45	,655
	Parasantral Lobül	,06±1,38	,35±1,57	,600
Rolandik operkulum	Sol rolandik operkulum	-,30±1,70	-,70±2,45	,621
	Sağ rolandik operkulum	-,42±1,83	-,74±1,96	,749
İnsula	Sol İnsula	-,97±1,66	-1,23±2,21	,831
	Sağ İnsula	-,88±1,31	-1,01±1,34	,923
Sol Pariyetal Lob	Postsantral Girus	-,46±2,35	,00±1,82	,655
	Superior Pariyetal Girus	-,02±1,36	-,39±1,63	,683
	Inferior Pariyetal Lobül	-1,85±1,77	-2,90±1,70	,019
	Supramarginal Girus	-1,70±2,19	-2,35±2,19	,057
	Angular Girus	-1,10±1,51	-1,75±1,77	,218
	Prekuneus	-,10±1,89	-,13±1,45	,676
Sağ Pariyetal Lob	Postsantral Girus	-,86±1,80	,27±1,85	,067
	Superior Pariyetal Girus	-,34±1,21	-,40±1,68	,954
	Inferior Pariyetal Lobül	-1,34±1,32	-2,26±1,39	,010
	Supramarginal Girus	-1,98±1,32	-2,50±1,85	,211
	Angular Girus	-,45±1,03	-1,44±1,43	,013
	Prekuneus	-,30±1,45	-1,32±1,61	,013

Sol Bazal Gangliyonlar	Kaudat nükleus	-1,28±1,82	-1,80±2,05	,351
	Putamen	,38±2,29	1,03±2,74	,240
	Pallidum	,54±2,23	1,49±1,67	,025
	Talamus	-,20±1,43	-,46±2,34	,907
Sağ Bazal Gangliyonlar	Kaudat nükleus	-,80±1,10	-1,17±1,29	,331
	Putamen	,39±2,20	1,27±2,02	,174
	Pallidum	,77±2,02	1,59±1,36	,014
	Talamus	-,20±1,27	-,56±1,82	,567
Sol Oksipital	Kalkarin fissur ve çevresindeki korteks	,58±1,34	,43±1,49	,478
	Kuneus	,47±1,61	,89±1,38	,426
	Lingual Girus	1,37±1,92	1,52±1,78	,892
	Superior Oksipital Girus	,26±1,87	,31±1,46	,846
	Orta Oksipital Girus	,39±1,53	-,17±1,93	,232
	Inferior Oksipital Girus	,88±1,45	1,06±2,25	,627
Sağ Oksipital	Kalkarin fissur ve çevresindeki korteks	,60±1,08	-,18±1,75	,047
	Kuneus	,85±1,17	,60±1,63	,627
	Lingual Girus	,80±1,01	,45±1,72	,634
	Superior Oksipital Girus	,44±1,08	,18±1,54	,431
	Orta Oksipital Girus	,27±1,23	-,61±2,21	,218
	Inferior Oksipital Girus	-,22±1,22	-,76±2,72	,705
Sol Singulat – Parasingulat Bölge	Anterior Singulat ve Parasingulat Girus	-,43±,94	-,45±1,41	,528
	Orta Singulat ve Parasingulat Girus	-,29±1,87	,03±2,42	,756
	Posterior Singulat ve Parasingulat Girus	-,07±1,17	-,13±1,75	,961
Sağ Singulat – Parasingulat Bölge	Anterior Singulat ve Parasingulat Girus	-,60±1,18	-,64±1,45	,808
	Orta Singulat ve Parasingulat Girus	-,79±1,43	-,97±1,80	,573
	Posterior Singulat ve Parasingulat Girus	,12±,84	-,11±1,41	,431

Sol Meziyal Temporal Bölge	Hipokampus	,18±1,79	,03±1,97	,877
	Parahipokampal Girus	,32±1,66	-,36±1,62	,294
	Amigdala	,22±2,34	,72±2,07	,252
Sağ Meziyal Temporal Bölge	Hipokampus	-,18±1,93	-,10±1,60	,954
	Parahipokampal Girus	,20±1,27	-,29±1,57	,256
	Amigdala	,56±2,12	,36±1,81	,954
Sol Temporal Lob	Heschl Girus	-,84±2,19	-1,75±1,99	,165
	Superior Temporal Girus	-,63±2,08	-,82±2,51	,793
	Temporal pol Superior Temporal Girus	-,67±1,61	-1,71±1,65	,030
	Orta Temporal Girus	-2,03±1,93	-2,12±2,05	,900
	Temporal pole Orta Temporal Girus	-,84±1,34	-1,08±1,34	,727
	Fuziform Girus	,70±1,56	,77±1,41	,816
	Inferior Temporal Girus	-,98±1,43	-1,06±1,44	,778
Sağ Temporal Lob	Heschl Girus	-,66±1,51	-1,30±1,44	,177
	Superior Temporal Girus	-,61±2,68	-,99±2,72	,698
	Temporal pol Superior Temporal Girus	-,39±1,32	-1,20±1,41	,062
	Orta Temporal Girus	-1,85±2,25	-2,70±2,50	,443
	Temporal pol, Orta Temporal Girus	-,57±1,15	-,75±1,24	,992
	Fuziform Girus	,54±1,42	,20±1,59	,461
	Inferior Temporal Girus	-1,75±1,84	-2,23±2,00	,398
Sol Serebellar Hemisfer	Serebellum Krus1	,00±,96	-,78±1,05	,010
	Serebellum Krus2	-,20±1,16	-1,26±1,84	,035
	Serebellum 3	,45±1,22	,90±1,21	,221
	Serebellum -4-5	,84±1,52	1,13±1,38	,497
	Serebellum -6	,52±1,26	,66±1,00	,528
	Serebellum -7b	-,32±,94	-,55±1,29	,593
	Serebellum -8	-,48±1,46	-,04±1,22	,145
	Serebellum -9	-,17±1,76	,53±1,67	,140
	Serebellum -10	,93±1,03	,97±1,17	,741
Sağ	Serebellum Crus1	-,36±1,29	-1,06±1,12	,132

Serebellar Hemisfer	Serebellum Crus2	-,38±,71	-,94±1,16	,227
	Serebellum 3	,66±1,61	,76±1,77	,938
	Serebellum -4-5	,91±1,51	1,04±1,28	,641
	Serebellum -6	,25±1,57	,28±1,03	,377
	Serebellum -7b	-,47±,75	-,81±,96	,289
	Serebellum -8	-1,08±1,38	-1,04±1,14	,554
	Serebellum -9	-,60±1,46	-,34±1,18	,522
	Serebellum -10	,99±,81	,84±1,07	,614
Vermis	Vermis-1-2	,61±1,55	,73±1,72	,705
	Vermis-3	1,13±1,47	1,60±1,47	,286
	Vermis-4-5	1,13±1,50	1,22±1,13	1,000
	Vermis-6	1,28±1,65	1,11±1,42	,778
	Vermis-7	1,12±1,47	,13±2,14	,082
	Vermis-8	1,44±1,70	1,73±2,03	,580
	Vermis-9	1,58±1,55	2,56±1,58	,026
	Vermis-10	,82±1,45	1,63±1,65	,045

## 5. TARTIŞMA

Demans, İPH hastalarında oldukça sık rastlanan ve hastaların yaşam kaliteleri ve evde bakım hizmetlerini olumsuz yönde etkileyen bir non-motor bulgudur. Bu hastalarda demansın erken tanı ve tedavisi, hastalık sürecinin yönetilmesindeki önemli noktalardan birini oluşturmaktadır.

Hem demansı olan hem de demansı olmayan İPH hastalarında birçok FDG-PET çalışması yapılmış ve çeşitli kortikal bölgelerde hipometabolizma olduğu görülmüştür. Biz de bu çalışmada, otomatize ROI analizleri kullanarak yaptığımız FDG-PET/BT çekimleri sonucunda elde ettiğimiz verilerle, demansı olan ve demansı olmayan İPH hastalarını karşılaştırdık ve bu iki grup arasındaki metabolik farklılıkları tanımlamayı amaçladık. Genel olarak bakıldığında demansı olan İPH'lerde, demansı olmayanlara kıyasla, globus pallidum ve vermiste hipermetabolizma, pariyetal lob ve daha az ölçüde de temporal pol ve oksipital loblarda hipometabolizma olduğunu bulduk.

Demansı olan İPH'ler, demansı olmayan İPH'lerle kıyaslandığında, vermis, sağ ve sol globus pallidumlarda anlamlı derecede hipermetabolizma, sol serebellum krus 1 ve 2, sol temporal pol superior temporal girusta, sağ kalkariyan fissur ve çevresindeki kortekste, sağ ve sol inferior pariyetal lobullerde, sol supramarginal girusta, sağ anguler girusta ve sağ prekuneus bölgelerinde, anlamlı derecede hipometabolizma gösterdi.

Jokinen ve arkadaşları tarafından yapılan, demansı olan ve demansı olmayan İPH'lerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada, demansı olan İPH'lerde frontal, pariyetal ve oksipital korteksler ile anterior ve posterior singulatta glukoz metabolizmasının bozulduğu gösterilmiştir. Demansı olmayan İPH'lerde ise sadece oksipital kortekste bozuk glukoz metabolizması saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalarda,

demansı olmayan İPH'lerde posterior temporal ve pariyetal korteksleri de içine alan daha geniş bir hipometabolizma alanı olduğu bildirilmiştir (56).

Demansı olmayan 23 İPH hastasıyla yapılan, İPH demansının erken metabolik özelliklerindeki progresyona dikkat çeken, longitudinal bir çalışmada, tüm hastalara çalışmanın başlangıcında ve ortalama 3.9 yıllık (2.0-6.8 yıl aralığında) izlem sonrasında FDG-PET çekilmiş ve izlemin sürecinde 6 hastaya demans tanısı konulmuştur. Bazal ve son çekilen FDG-PET verilerinin analizi sonucunda, demans gelişenlerde oksipital kortekste (en fazla da vizuel assosiyasyon korteksinde), posterior singulat ve kaudat nükleusta, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı derecede hipometabolizma saptandığı bildirilmiştir. Demans gelişmeyenlerde ise sadece primer oksipital kortekste ılımlı bir hipometabolizma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, vizuel assosiyasyon ve posterior singulat kortekste erken metabolik değişiklikler, İPH'de demans tanısı için kullanılabilir bir biomarker olarak önerilmiştir (55). Bizim çalışmamızda, benzer şekilde demansı olan İPH grubunda, demansı olmayanlara kıyasla sağ kalkariyan fissur ve çevresindeki kortekste hipometabolizma saptadık ancak her iki grup arasında posterior singulat ve kaudat nükleus metabolizmaları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Garcia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, demansı olmayan, ılımlı kognitif bozukluğu (IKB) olan ve demansı olan İPH'lerdeki serebral metabolizma değişiklikleri araştırılmıştır. İlimli kognitif bozukluğu olan İPH'lerde, kognitif olarak normal olan İPH'lere kıyasla, frontal lob ve daha az ölçüde pariyetal bölgelerde azalmış FDG tutulumu gözlenmiştir. İlimli kognitif bozukluğu olan İPH'lerle kıyaslandığında, demansı olan İPH'lerdeki hipometabolizma özellikle posterior beyin bölgeleri (pariyetal, oksipital ve posterior temporal alanlar) ve daha az ölçüde frontal loba lokalize bulunmuştur. Demansı olan ve IKB olan İPH'ler, kontrollerle kıyaslandığında, her iki grup da benzer şekilde, pariyetal ve oksipital loblarda daha geniş, frontal ve temporal loblarda da daha az ölçüde hipometabolizma göstermiştir. Elde edilen veriler, birlikte ele alındığında, İPH'deki demansın, IKB olan İPH'lerden daha şiddetli ve daha yaygın bir hipometabolizma ile karakterize olduğu ve bu hipometabolizmanın özellikle de posterior kortikal alanlarda daha baskın olduğu öne sürülmüştür (54). Bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda, demansı olan İPH'ler, olmayanlara göre pariyetal lobda ve daha az ölçüde de oksipital lob ve temporal polde hipometabolizma gösterdi.

2007 yılında Huang ve ark. tarafından, prefrontal ve posterior pariyetal asosiyasyon kortekslerinde (özellikle de presuplementar alan ve prekuneus bölgelerinde) hipometabolizma ve serebellar hipermetabolizma ile karakterize, bir Parkinson Hastalığı ile ilişkili kognitif patern (PHKP) tanımlanmıştır. Bu kognitif paternin, yürütücü işlevler, sözel bellek ve vizyospasyal fonksiyonları değerlendiren nöropsikolojik test skorlarıyla ve kognitif bozukluğun derecesiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada dikkat çekilen bir diğer nokta da PHKP'nin sağ veya sol hemisfere lokalize olabilen, asimetri özelliğidir (60). Bizim çalışmamızda da, özellikle pariyetal ve oksipital lobdaki hipometabolizma sağ hemisfere lokalizedi.

Klinik görünümleri birbirine benzeyen PHD ve Lewy cisimcikli demans (LCD) olgularının metabolik özelliklerinin FDG-PET kullanılarak araştırıldığı çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan biri olan Yong ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 16 İPH, 13 PHD ve 7 LCD hastası katılmıştır. İdiyopatik Parkinson Hastaları ile kıyaslanan hem PHD hem de LCD hastaları, birbirine benzer şekilde bilateral inferior ve mediyal frontal loblar ve sağ pariyetal lobda hipometabolizma göstermiştir. Lewy cisimcikli demans hastaları ve PHD'ler birbiriyle karşılaştırıldığında, LCD hastalarında anterior singulat girusta anlamlı derecede hipometabolizma saptanmıştır. Çalışmada, İPH'de demans için fonksiyonel görüntüleme bulgusu olarak oksipital alandan daha çok, frontoparietal bölgedeki metabolik defisitlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak çalışmada gözlenen frontal hipometabolizmanın, kısmen, frontal lob atrofisi ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir (57). Demansı olmayan İPH'lerle kıyaslandığında, PHD hastalarının gösterdiği pariyetal hipometabolizma bizim çalışmamızda da sağa lokalizedi. Ancak çalışmamızda yer alan demansı olmayan İPH ve PHD grupları arasında frontal metabolizma özellikleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

Beyin FDG-PET görüntülemelerinin, cinsiyet, yaş ve kognitif rezervle ilişkili normal profilini belirlemek üzere yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. 123 sağlıklı, kognitif bozukluğu olmayan yetişkin katıldığı bir çalışmada, kadınların tüm beyin glukoz metabolizmasının erkeklerden daha yüksek olduğu, bununla birlikte erkeklerin bilateral inferior temporal ve serebellumdaki metabolizmalarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yaşla ilişkili hipometabolizma ise özellikle frontal lob, anterior singulat girus beynin ön bölgelerine lokalize bulunmuştur. Birçok araştırmacı, yaşla ilişkili glukoz hipometabolizma bozukluğunun özellikle frontal bölge ve anterior singulat girusta olduğunu doğrulamıştır. 'Frontal yaşlanma hipotezi', beynin ön bölgelerindeki

hipometabolizmanın, sağlıklı yaşlılarda bile bozuk olabilen yürütücü işlevler ve dikkat performansı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (61). Bizim çalışmamızda demansı olan ve olmayan İPH grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak demansı olan İPH grubu, demansı olmayanlara göre, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde, daha ileri yaşta ve çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte 'frontal yaşlanma hipotezi'nde belirtilen bölgeler açısından ele alındığında, her iki grup arasında metabolik açıdan bir farklılık yoktu.

Parkinson hastalığı ile ilişkili olan ve sağlıklı kontrollerden İPH hastalarının ayırımı için kullanılabileceği öne sürülen bir FDG-PET paterni de tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı ile ilişkili olan patern (PHP), pallidotalamik, pontin ve serebellar hipermetabolizma, premotor ve posterior pariyetal bölgelerde hipometabolizma şeklinde belirtilmiştir. Bu patern, HYE ve BPHDÖ motor skorları ile korelasyon göstermiştir (62, 63). Çalışmamızda PHD hastalarında, vermiste ve iki yanlı globus pallidumlarda hipermetabolizma saptanmıştır. Serebellar metabolizma artışının, striatumdaki dopaminerjik input kaybına dönük kompensatuvar bir yanıt olabileceği düşünülmüştür (60). İki yanlı globus pallidumlardaki hipermetabolizma ise, daha çok motor bulgularla korele olan, PHP ile ilişkili bir özellik olabilir.

## 6. SONUÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, sinsi başlangıç gösteren, progresif motor ve nonmotor belirtilerle seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Nonmotor bulgulardan biri olan kognitif bozukluğun ana özelliği yürütücü işlev kaybı olmakla birlikte buna dikkat, görsel mekansal işlevlerde bozulma ve bellek kusurları da eşlik eder. İdiyopatik Parkinson Hastalığı olanlarda, yıllık yaklaşık %10 oranında demans gelişebilmektedir (41). Hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen demansın erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde, PHD tanı ve ayırıcı tanısını yapabilmek üzere yardımcı görüntüleme teknikleri kullanılarak birçok araştırma yapılmaktadır. Sıklıkla kullanılan yardımcı görüntüleme yöntemlerinden biri de FDG-PET'dir. Biz de bu çalışmada FDG-PET/BT kullanarak demansı olan ve olmayan İPH hastaları arasındaki metabolik farklılıkları belirlemeyi amaçladık.

İdiyopatik Parkinson Hastalarında, FDG-PET ile yapılan öncel çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Demansı olmayan İPH hastalarında bazı çalışmalar sadece oksipital bölgede, bazıları ise posterior temporal ve pariyetal korteksleri de içeren daha geniş bir alanda hipometabolizma olduğunu göstermiştir (56). Aynı durum İPH hastalarının kognitif özelliklerini tanımlamaya çalışan çalışmalarda da söz konusudur. Bazı çalışmalarda İPH'de demans gelişimi için, vizuel assosiyasyon ve posterior singulattaki hipometabolizmanın kullanılabilir erken bir metabolik belirteç olabileceğini (55), bazıları ise İPH'de görülen demansın fonksiyonel görüntüleme bulgusunun oksipitalden çok frontoparietal bölgedeki metabolik değişiklikler olduğunu ileri sürmektedir (57). Hasta gruplarının sayısının, FDG-PET verilerinin elde edilmesi

ve sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin farklı olması, çalışma sonuçlarındaki farklılığın sebebi olabilir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ise, demansı olmayan İPH'lerle kıyaslandığında, demansı olan İPH'lerin pariyetal ve daha az ölçüde de oksipital lobda ve temporal polde hipometabolizma, globus pallidumlar ve vermiste ise hipermetabolizma olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, İPH'de görülen kognitif bozukluğun fonksiyonel görüntüleme bulgusunun hangi beyin bölgelerine lokalize olduğu net değildir. Gelecekte İPH'deki kognitif bozuklukların daha net olarak ortaya konması için, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak FDG-PET araştırmalarına ihtiyaç olduğu kanısındayız. Parkinson hastalığı demansının fonksiyonel görüntüleme bulgularının açıklığa kavuşturulması, demansı, henüz kendini klinik olarak göstermediği dönemde öngörebilmek açısından önemlidir. Böyle bir öngörü oluşturulması da hem demansın erken tanı ve tedavisi hem de hastalık progresyonun objektif bir biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlayacaktır.

## 7. ÖZET

### DEMANSI OLAN VE OLMAYAN İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDAKİ METABOLİK FARKLILIKLARIN FDG-PET/BT KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan İPH'de değişik derecelerde görülebilen kognitif bozukluk, hastaların önemli bir kısmında demans düzeyindedir. Bu çalışmanın amacı, FDG-PET/BT verilerinin analizi sonucunda, demansı olan ve olmayan İPH hastaları arasındaki metabolik farklılıkları tanımlamaktır. Nöropsikolojik test bataryası uyguladığımız 25 demansı olan ve 25 demansı olmayan İPH hastasının FDG-PET/BT çekimlerini yaptık. Demansı olmayan İPH'lerle kıyasladığımızda, demansı olan İPH grubunda pariyetal lob ve daha az oranda da oksipital lob ve temporal polde hipometabolizma, globus pallidumlar ve vermiste hipermetabolizma olduğunu bulduk ( $p<0.05$ ). Parkinson Hastalığında görülen kognitif bozuklukların araştırıldığı öncel çalışmalarda farklı beyin bölgelerinde hipometabolizma alanları saptanmış olup, bizim çalışmamızın sonuçları bazılarıyla uyumluyken diğerleriyle farklıydı. Parkinson hastalığı demansının fonksiyonel görüntüleme bulgusunun ne olduğu konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Bu konuda, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Parkinson Hastalığı demansını öngerebilecek bir fonksiyonel görüntüleme bulgusunun oluşturulabilmesi, hastalığın tanı ve tedavisinin yönetiminde kilit noktalardan biridir.

**Anahtar kelimeler:** İdiyopatik Parkinson Hastalığı, demans, FDG-PET

## 8. SUMMARY

### THE EVALUATION OF METABOLIC DIFFERENCES BY USING FDG-PET/CT IN DEMENTED AND NON DEMENTED IDIOPHATIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) is one of the common neurodegenerative diseases that may occur in different degrees of cognitive impairment, a significant portion of patients with dementia level. The purpose of this study was to identify the metabolic differences between IPD patients with and without dementia, by using data analysis of FDG-PET/CT results. We performed FDG-PET/CT scans in 25 demented and 25 non-demented IPD patients who underwent to the neuropsychological test battery. We found that there was hypometabolism in the parietal lobe and a lesser extent in occipital lobe and temporal pole, and hypermetabolism in globus pallidum and vermis in demented IPD patients compared with nondemented IPD patients ( $p < 0.05$ ). Investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease as seen in previous studies was identified hypometabolism in different brain regions, some of them were consistent with the results of our study while the others were not. There is not yet a consensus in what is the functional imaging findings in Parkinson's disease dementia. We think that, future studies with larger groups of patients are needed to perform on this subject. To create a functional imaging finding which can predict the Parkinson's disease dementia is one of the key point in disease diagnosis and treatment management.

**Keywords:** Idiopathic Parkinson's disease, dementia, FDG-PET

## 9. KAYNAKLAR

1. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H., (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 16, 79-84.
2. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H., (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5, 235-45.
3. Bosboom J.L.W., Stoffers D., Wolters E.C., (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 111, 1303–1315.
4. Huang C., Mattis P., Tang C., Perrine K., Carbon M., Eidelberg D., (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *NeuroImage* 34, 714–723.
5. Jankovic J., ( 2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 368–376.
6. Cakmur R., Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim.* 53-58.
7. Fahn S., (2003). Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 991, 1–14.
8. De Lau L.M. L., Breteler M.M.B.,(2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 525–35.
9. Kasten M.,Chade A., Tanner C M., (2007). Epidemiology of Parkinson's disease. W.C. Koller, E. Melamed (Ed). *Handbook of Clinical Neurology*, 83 (3rd series) Parkinson's disease and related disorders, s129-151.
10. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D,Özdemir G., (1995). Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J*, 2 (suppl 1),44-45.
11. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L., Fross R.D., Leimpeter A., Daniel A. Bloch D.A., Nelson L.M., (2003). Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* 157,1015–1022.
12. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M., (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68,384–386.
13. Raming L.A., Gould W.J., (1986). Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 4, 1-8.

14. Ozansoy M, Başak A.N., (2004) . Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 7(2), 109-120.
15. Cordato D.J, Chan D.K.Y., (2004). Genetics and Parkinson's disease. Clin Neurosci. 11(2), 119-123.
16. Cheona S.M., Chanb L., Chanb D.K.Y., Kim J.W., (2012). Genetics of Parkinson's Disease - A Clinical Perspective. Journal of Movement Disorders 5, 33-41.
17. Vila M, Przedborski S, (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. Nature Med 10(Suppl), 58-S62.
18. Hardy J., Cai H., Cookson M.R., Hardy K.G., Singleton A., (2006). Genetics of Parkinson's Disease and Parkinsonism. Ann Neurol 60, 389–398.
19. Priyadarshi A., Khuder S.A., Schaub E.A., Priyadarshi S.S., (2001). Environmental Risk Factors and Parkinson's Disease: A Metaanalysis, Environmental Research Section A 86, 122-127 .
20. Wu Y., Ding J., Gao Y., Chen S., Li L., Li R., (2013). Mini Review: linkages between essential tremor and Parkinson's disease?. Frontiers in Cellular Neuroscience 7, 1-5.
21. Benito-Leon J, Louis ED, Permejo-Pareja F., (2008). Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. J Neurology Neurosurgery Psychiatry (in press).
22. Ross GW, (2000). Association of Coffee and Caffeine İntake With the Risk of Parkinson Disease, JAMA. 283, 2674-2679.
23. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., De Vos R.A.I., Jansen Steur E.N.H., Braak E., (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging 24, 197–211.
24. Del Tredici K., Rüb U., De Vos R.A.I., Bohl J.R.E, Braak H., (2002). Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain?. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 61, 413-426.
25. Jankovic J, (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79, 368-376.

26. Hughes A.J., Daniel S.E, Kilford L., Lees A.J., (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55,181-184.
27. Jankovic J, *Patophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs*. (2003). Pahwa R., Lyons K.E., Koller W.C. (Ed.). *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, (s71-107). New York, Marcel Dekker Inc.
28. Baradaran N., Tan S.N., Liua A, Ashoori A., Palmer S.J., Wang Z.J., Oishi M.M.K., McKeown M.J., (2013). Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance. *Frontiers In Neurology* 4, 1-9.
29. Ertan S, *Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri, Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42 • Ocak 2005*, 249-254
30. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. (1999). Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67,646–50.
31. Jankovic J. (2002). Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord* 17, 638–44.
32. Bloem B.R., Hausdorff J.M., Visser J.E., Giladi N., (2004). Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena. *Movement Disorders* 19, 871–884.
33. Williams D.R., Watt H.C., Lees A.J., (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:468–73.
34. Chadhuri K.R., Quinn N., (2009). What are the non-motor symptoms of Parkinson's disease?. K.R. Chadhuri, E. Tolosa, A. Schapira, W. Poewe (Ed.). *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease* (s1-4). New York: Oxford.
35. Poewe W., (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 15 (Suppl. 1), 14–20.
36. Park A., Stacy M., (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 256 (Suppl 3), 293–298.
37. Dickson D.W., Fujishiro H, Delle Donne A., Menke J., Ahmed Z., Klos K.J., Josephs K.A., Frigerio R., Burnett M., Parisi J.E., Ahlskog J.E., (2008). Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 115,437–444.

38. Emre M., (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2, 229–37.
39. Aarsland D., Zaccai J., Brayne C., (2005). A Systematic Review of Prevalence Studies of Dementia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 20, 1255–1263.
40. Hely M.A., Morris J.G.L., Reid W.G.J., Trafficante R., (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: Non-L-Dopa–Responsive Problems Dominate at 15 Years, *Movement Disorders* 20, 190–199.
41. Emre M., (2007). Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease, *Movement Disorders* 22, 1689-17.
42. Hanağası H.A., (2013). Parkinson Hastalığı Demansı. M. Emre (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı (s978-982)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
43. Francis P.T., Perry E.K., (2007). Cholinergic and Other Neurotransmitter Mechanisms in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease Dementia, and Dementia with Lewy Bodies. *Movement Disorders* 22, 351–357.
44. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G.L., (2008). Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23, 837–844.
45. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., Perry R., Larsen T.W., Lolk A.; Sørensen P.K., (2004). The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 61,1906-1911.
46. Emre M, (2007). Clinical features, patophysiology and treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology.* 83, 401-19.
47. Aarsland D., Brønnick K., Ehrt U., De Deyn P.P., Tekin S., Emre M., Cummings J.L., (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:36–42.
48. Bruno Dubois B., Burn D., Goetz C., Aarsland D., Brown R.G., Broe G.A., Dickson D., Duyckaerts C., Cummings J., Gauthier S., Korczyn A., Lees A., Levy R., Litvan I., Mizuno Y., McKeith I.G., Olanow C.W., Poewe W., Sampaio C., Tolosa E., Emre M., (2007). Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Movement Disorders* 22, 2314–2324.

49. Mito Y., Yoshida K., Yabe I., Makino K., Hirotsu M., Tashiro K., Kikuchi S., Sasaki H., (2005). Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 107, 396–403.
50. Herholz K., (2003). PET studies in dementia. *Annals of Nuclear Medicine* 17, 79-89.
51. Kadir A., (2010). Target-Specific PET Probes for Neurodegenerative Disorders Related to Dementia. *J Nucl Med* 51, 1418–1430.
52. Teune L. K., Bartels A. L., Leenders K. L., (2013). FDG- PET Imaging in Neurodegenerative Brain Diseases. InTech S463-476. Erişim: 04 Aralık 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/56505>.
53. Saito A.N., Kato T., Arahata Y., Washimi Y., Nakamura A., Abe Y., Yamada T., Iwai K., Hatano K., Kawasumi Y., Kachi T., Dagher A., Ito K., (2004). Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *NeuroImage* 22, 553–561.
54. Garcia D., Clavero P., Gasca C., Lamet S., Lamet I., Arbizu J., Gonzalez-Redondo R., Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., (2012). Posterior parietookipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39,1767–1777.
55. Bohnen N.I., Koeppe R.A., Minoshima S., Giordani B., AlbinR.L., Frey K.A., Kuhl D.E., (2011). Cerebral Glucose Metabolic Features of Parkinson Disease and Incident Dementia: Longitudinal Study. *J Nucl Med* 52,848–855.
56. Pavese N., (2012) . PET studies in Parkinson's disease motor and cognitive dysfunction. *Parkinsonism and Related Disorders* 18S1, 96–S99.
57. Yong S.W., Yoon J.K., An Y.S., Lee P.H., (2007). A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *European Journal of Neurology* 14, 1357–1362.
58. Liepelt I., Reimold M., Maetzler W., Godau J., Reischl G., Gaenslen A., Herbst H., Berg D., (2009). Cortical Hypometabolism Assessed by a Metabolic Oranı in Parkinson's Disease Primarily Reflects Cognitive Deterioration—[18F]FDG-PET. *Movement Disorders* 24, 1504–1511.

59. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M., (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1),273-89.
60. Huang C., Mattis P., Tang C., Perrine K., Carbon M., Eidelberg D., (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *NeuroImage* 34, 714–723.
61. Yoshizawa H., Gazes Y., Stern Y., Miyata Y., Uchiyama S., (2013). Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Research: Neuroimaging* (in press).
62. Ma Y., Tang C., Spetsieris P. G, Dhawan V., Eidelberg D., (2007). Abnormal metabolic network activity in parkinson's disease: Test-retest reproducibility. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27, 597-605.
63. Wu P., Wang J., Peng S., Ma Y., Zhang H., Guan Y., Zuo C., (2013). Metabolic brain network in the Chinese patients with Parkinson's disease based on 18F-FDG PET imaging. *Parkinsonism and Related Disorders* 19, 622-627.