NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

DERLEME

Arch Neuropsychiatry 2022;59:(Ek 1): 57–66
https://doi.org/10.29399/npa.28209

Parkinson Hastalığı İlişkili Kognitif Bozukluk Sürekliliğinde Geniş Ölçekli Entrensek Bağlantısallık Ağlarındaki Değişiklikler: Sistematik Bir Gözden Geçirme

Alterations in Large-Scale Intrinsic Connectivity Networks in the Parkinson's Disease-Associated Cognitive Impairment Continuum: A Systematic Review

Ulaş AY[1,2,3], **İ. Hakan GÜRVİT**[4]

[1]İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı-Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kognitif bozukluk Parkinson hastalığında (PH) oldukça yaygın olarak görülen bir semptomdur ve hastalık boyunca subjektif kognitif bozukluktan demansa kadar uzanan bir süreklilik göstermektedir. Bu süreklilik ile ilişkili patofizyolojik süreçlerin aydınlatılması hem takip hem de yeni tedavi yaklaşımları oluşturmaya yardımcı olabilir. Bu bağlamda, geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağları, PH'nin altında yatan nöral süreçlerin aydınlatılmasında oldukça yaygın olarak araştırılmakta ve invazif olmayan bir biyobelirteç adayı olarak umut vadetmektedir. Bu sistematik gözden geçirme yazısında PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarında meydana gelen değişimlerin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: ScienceDirect, Web of Science ve PubMed veri tabanları belirlenen anahtar kelimeler ile tarandı. Bu tarama sonucunda elde edilen çalışmalar sistematik gözden geçirme ve meta-analizlerin yazımında esas alınan PRISMA kriterleri doğrultusunda incelendi.

Bulgular: Üç veri tabanından toplam 974 çalışma elde edildi. Belirlenen uygunluk kriterlerince 20 çalışma sistematik gözden geçirmeye dâhil edildi. Bu çalışmalarda incelenen geniş ölçekli bağlantısallık ağlarından sensori-motor ağların PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde bağlantısallıklarını düşürdükleri, kognitif ağlar açısından ise çelişkili sonuçlar olduğu tespit edildi.

Sonuç: Kognitif bağlantısallık ağlarının PH sürekliliğindeki değişimlerinin belirlenebilmesi için iyi tasarlanmış boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalarda, kognitif bozukluk gruplarının iyi tanımlanması, dopaminerjik tedaviye bağlı oluşabilecek olan bağlantısallık değişimlerinin kontrol edilmesi ve özellikle subjektif kognitif bozukluğu ve demansı olan Parkinson hastalarının da süreklilik içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dinlenim durumu ağları, entrensek bağlantısallık ağları, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, Parkinson hastalığı, Parkinson hastalığı demansı, Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment is common in the course of Parkinson's disease (PD) and displays a continuum from subjective cognitive impairment to dementia. Illuminating the pathophysiological processes associated with the continuum may help create follow-up and new treatment approaches. In this context, large-scale intrinsic connectivity networks are widely investigated to elucidate the neural processes underlying PD and are promising as non-invasive biomarkers. This systematic review aims to examine the alterations in large-scale intrinsic connectivity networks in the continuum of PD-associated cognitive impairment.

Method: ScienceDirect, Web of Science, and PubMed databases were searched with the specified keywords. The studies obtained as a result of this review were investigated by the PRISMA criteria, which were taken as a basis for the systematic review and writing of meta-analyses.

Results: A total of 974 studies were obtained from three databases. Twenty studies were included in the systematic review based on predetermined eligibility criteria. Among the large-scale connectivity networks examined in these studies, it was found that sensory-motor networks decreased their connectivity in the continuum of PD-associated cognitive impairment, and there were conflicting results in terms of cognitive networks.

Conclusion: Well-designed longitudinal studies are needed to clarify the alterations in the intrinsic connectivity networks in the PD cognitive impairment continuum. In these studies, it is necessary to define the cognitive disorder groups well, to control the connectivity changes that may occur due to dopaminergic treatment, and to evaluate Parkinson's patients with subjective cognitive impairment and dementia within the continuum.

Keywords: Functional magnetic resonance imaging, intrinsic connectivity networks, Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, Parkinson's disease with mild cognitive impairment, resting-state networks

Cite this article as: Ay U, Gürvit İH. Parkinson Hastalığı İlişkili Kognitif Bozukluk Sürekliliğinde Geniş Ölçekli Entrensek Bağlantısallık Ağlarındaki Değişiklikler: Sistematik Bir Gözden Geçirme. Arch Neuropsychiatry 2022; 59: (Ek 1): 57–66.

Yazışma Adresi: Ulaş Ay, İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, Turgut Özal Millet Cd, 34093, Fatih, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** psk.ulasay@gmail.com
Geliş Tarihi: 24.05.2022, **Kabul Tarihi:** 08.06.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 07.11.2022
©Telif Hakkı 2022 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- **Kognitif bozukluk, Parkinson hastalığında (PH) yaygın olarak görülür ve süreklilik gösterir.**
- **fMRG, PH ilişkili kognitif bozukluk araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.**
- **PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde sensori-motor ağların bağlantısallıklarında düşüş meydana gelir.**
- **PH'deki kognitif bozukluk sürekliliğinde kognitif ağların bağlantısallıklarında çelişkili sonuçlar vardır.**
- **PH'deki kognitif bozuklukta bağlantısallık ağlarının biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için boylamsal çalışmalar gerekir.**

GİRİŞ

Beyin fonksiyonlarına ilişkin mevcut görüş, ayrılmış nöronal topluluklarda çeşitli bilgi alanlarının temsiline ve bu bilgi parçalarının, merkezi sinir sisteminin birden fazla uzamsal ölçeğindeki devreleri arasındaki dinamik etkileşimler yoluyla entegrasyonuna dayanmaktadır. Bu görüş, moleküler olayların submikroskopik ölçeğinden ve tek hücre kayıtlamalarının mikroskopik ölçeğinden yerel ölçekli nöron toplulukları içindeki mezoskopik etkileşim ölçeğine ve geniş ölçekli beyin ağlarının makroskopik ölçeğine kadar uzanan, sinir sistemi organizasyonunun çeşitli uzamsal ölçeklerinde uygulanan ölçüm tekniklerine dayanan çok çeşitli çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Yukarıda bahsedilen uzamsal ölçekler temelinde yapılan tüm çalışmaların ortak noktası, ya sağlıklı insanlarda beynin gelişimini ve değişimini incelemek üzere ya da çoğunlukla, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların patogenetik süreçlerini aydınlatmaya yönelik olarak yapılıyor olmasıdır. Söz konusu nöropsikiyatrik hastalıklar olunca, en çok incelenen konulardan birisi olarak kognitif bozukluklar karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda kognisyon üzerine yapılan çalışmalar giderek ağ paradigması üzerine odaklanmıştır (1). Bu paradigma, kognitif işlevlerin, geniş ölçekli ağlar halinde organize edilmiş, dağınık ve birbirine bağlı beyin sistemlerinin ortak çalışmasından ortaya çıktığını varsaymaktadır (2).

Bu çerçevede, geniş ölçekli beyin ağlarının incelenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) olmuştur (3). fMRG, serebral kandaki oksijenlenme seviyesine bağlı değişikliklere dayalı olarak beyin aktivitesini kaydetmeye yönelik bir yöntemdir. Beyin aktivitesinin incelenmesi ile beynin nasıl çalıştığına dair bilgi sağlanabilecek olan iki temel alan bulunmaktadır. Bunlardan ilki, beynin belirli bölgelerini belirli işlevlerle ilişkilendirmeye çalışan lokalizasyondur. Birçok araştırmacı, davranışın belirli bir yönüne yanıt olarak aktive olan beynin işlevsel olarak özelleşmiş bölgelerini lokalize etmek için, katılımcıların fMRG'de gerçekleştirdiği davranışsal görevleri kullanır ve göreve bağlı aktivasyon, farklı koşullar arasında kan oksijenlenme seviyesine bağlı (blood oxygen level dependent – BOLD) sinyali karşılaştırılarak ölçülerek lokalize edilir (4).

Beyin aktivitesinin incelenmesinde kullanılan diğer bir yaklaşım, beyin bölgelerinin birbirleriyle nasıl iletişim kurduğunu ve bilginin bir beyin alanından diğerine nasıl aktarıldığını araştıran bağlantısallık görüntüleme yöntemidir. Bağlantısallık nörogörüntülemesi yapısal ve fonksiyonel olarak ikiye ayrılır. Yapısal bağlantısallık nörogörüntülemesinde difüzyon tensör görüntüleme (Diffusion tensor imaging - DTI) ve ondan türeyen yöntemlerle aksonal bağlantı yolakları görüntülenirken fonksiyonel bağlantısallık nörogörüntülemesi ile birbirlerinden mekânsal olarak uzak beyin bölgelerindeki istirahat durumunda yüksek derecede senkronizasyon gösteren düşük frekanslı (0,01 - 0,1 Hz) BOLD sinyali dalgalanmalarının görüntülenir ve bunların fonksiyonel bir entrensek bağlantısallık ağının (Intrinsic connectivity network - ICN) bileşenleri olduğu düşünülür (5–7).

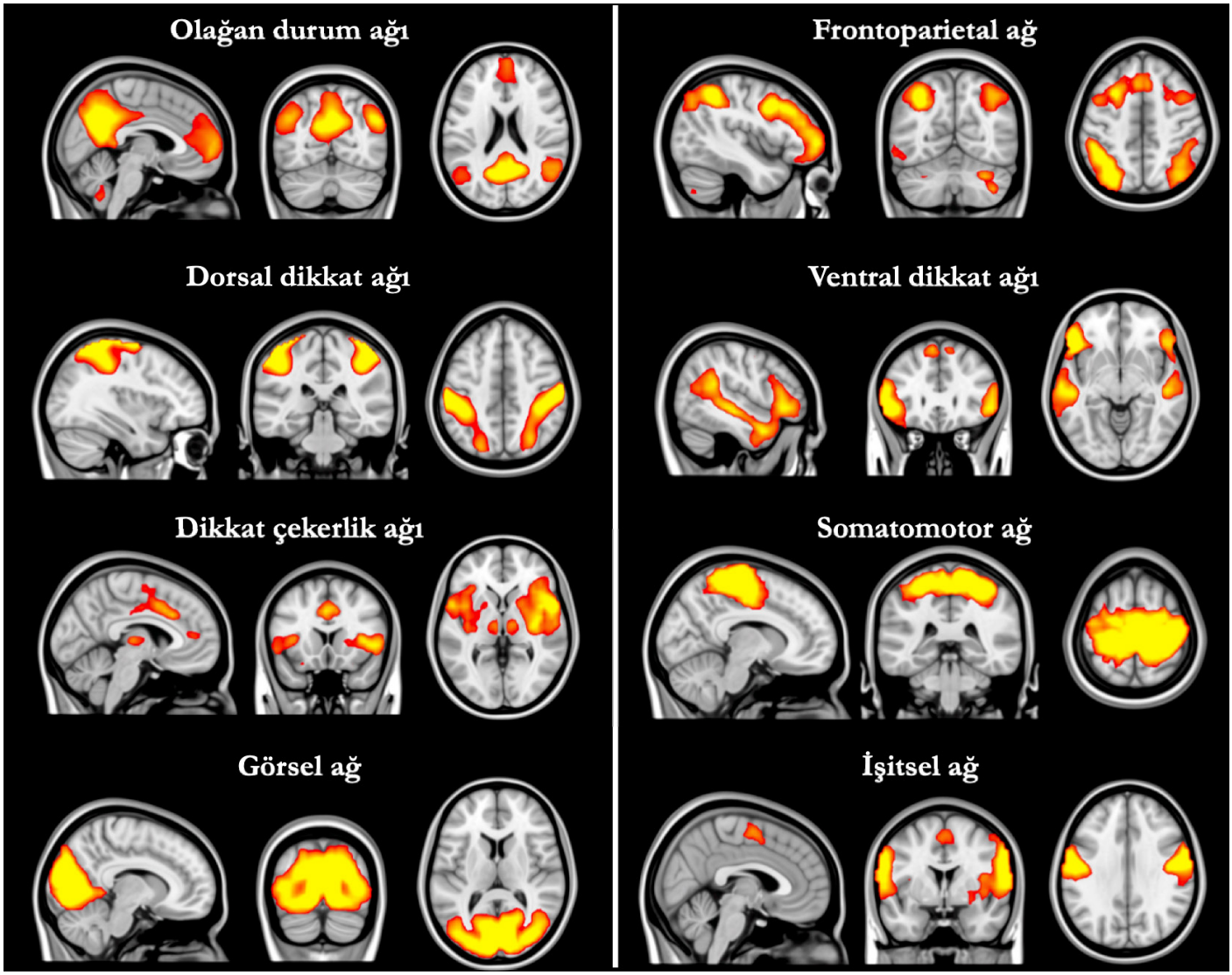
Bu dalgalanmalar, hipotez temelli ("hypotesis-driven") veya veri güdümlü ("data-driven") olarak incelenebilir (8). Hipotez temelli yaklaşımda, tohum ("seed") adı verilen önceden seçilen bir beyin bölgesi ya da bölgelerinin, diğer beyin bölgeleriyle olan bağlantısallıklarındaki değişimler incelenir. Bu incelemeler, seçilen tohumun, anatomik veya fonksiyonel olarak belirlenmiş başka tohumlarla olan bağlantısallıklarının araştırılması ("seed-to-seed") veya tüm beyindeki voksellerle olan bağlantısallıklarının belirlenmesi ("seed-to-voxel") şeklinde olabilir. Veri güdümlü yaklaşımlarda, BOLD sinyalindeki dalgalanmanın tutarlı uzamsal modellemelerini belirlenmeye çalışılır. Bu bağlamda en çok kullanılan veri güdümlü analiz yöntemi bağımsız bileşen analizidir ("independent component analysis" – ICA). ICA, BOLD sinyalini, üç boyutlu uzamsal haritalar ve karşılık gelen bir zaman serisi ile temsil edilen bağımsız bileşenlere ayırır (9). Bu bileşenlerin nöral temelleri olabileceği gibi kafa hareketi veya fizyolojik gürültüler de birer bileşen olarak ortaya çıkabilir. Nöral bileşenler, yani ICN'ler, kognitif görevler esnasında aktiflenen beyin bölgeleriyle tutarlı uzamsal bir örüntü gösterir ve bu ağların adlandırılmasında da bu uzamsal benzerlikler göz önünde bulundurulmuştur (Şekil 1). ICN'ler hem katılımcı içinde hem de katılımcılar arasında oldukça tutarlı ve tekrarlanabilirliği yüksek olduğundan çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların altında yatan nöral süreçleri ortaya çıkararak girişimsel olmayan bir biyobelirteç potansiyeline sahiptir ve oldukça yaygın olarak araştırılmaktadır (1,7).

Parkinson Hastalığı İlişkili Kognitif Bozukluk

Klasik motor bulgularıyla tanı koyulan Parkinson hastalığında (PH), bu bulguların karşılığı, substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterize nörodejenerasyondur. Nigrostriatal dopaminerjik dezafferentasyon hastalığın motor bulgularına yol açmaktadır. Ancak hastalığın alt beyin sapından kaudo-rostral ilerleyişi göz önüne alındığında, nigral dopaminerjik nöronların tutulmasıyla ortaya çıkan motor semptomlar, hastalığın orta evresine karşılık gelmektedir (10–12). Her ne kadar tanı kriterleri motor bulgulardan ibaretse de alt beyin sapının ve buna paralel olarak olfaktör bulbusun tutulumu ile kronik konstipasyon, depresyon, anksiyete, parasomni ve hiposmi gibi motor olmayan semptomların motor semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce görülebildiği bilinmektedir (13). PH'nin en önemli motor olmayan belirtilerinden birisi de kognitif bozukluktur ve PH seyrinde normal popülasyona göre altı kata kadar daha sık görülür (14) (Şekil 1).

PH ile ilişkili kognitif bozukluk spektrumu, sıklıkla, hafif kognitif bozuklukla seyreden PH'den (PH-HKB) ve PH demansına (PH-D) uzanan bir süreklilik açısından tanımlanmış olsa da yeni tanı konmuş PH hastalarının yaklaşık %39'unda subjektif kognitif bozukluğun (PH-SKB) da olduğu bilinmektedir (15). SKB, hastanın standardize kognitif testlerde normal performans göstermesine ve akut bir olayla ilişkili olmamasına rağmen kognitif yetenekte bireysel olarak algılanan bir düşüşü temsil eder (16).

Buna karşın PH-HKB, hasta ya da hasta yakını tarafından bildirilen veya klinisyen tarafından gözlemlenen kognitif yetenekteki işlevsel bozukluk yapmamış düşüşe karşılık gelir. PH-HKB tanısı için, Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorder Society – MDS) iki aşamalı operasyonel bir şema önermiştir. Bu şemaya göre, Aşama I kriterlerinde, önerilen bir global kognitif tarama testinde bozulma veya kognisyonu ölçmek için sınırlı sayıda test kullanıldığında en az iki nöropsikolojik testte bozulma, PH-HKB tanısına götürür (17,18). Aşama II kriterlerine göre PH-HKB tanısı, en az iki nöropsikolojik test ile değerlendirilen beş kognitif alanın (dikkat ve çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil, bellek ve görsel-mekânsal işlevler) birisinde iki testte veya iki farklı kognitif alanda bir testte normların 1–2 standart sapma altında kalındığında konulur (17). MDS kriterleri nöropsikolojik testlerdeki bozulma için kesme noktaları konusunda özgüllük eksikliğinden dolayı bir miktar değişkenlik yaratabilir. Bu çerçevede, en son çalışmalar testlerin normatif ortalamalarının 1,5 standart sapma altında eşik değeri kullanmaktadır (19). PH-HKB, etkilenen kognitif alanların sayısına bağlı olarak tek veya çoklu alan



Şekil 1. Geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağları.

olarak sınıflandırılabilir. Eğer bir kognitif alanda iki veya daha fazla testte bozulma varsa PH-HKB, tek alan olarak sınıflandırılırken, iki veya daha fazla kognitif alanın her birinde en az bir testte bozulma varsa bu, çoklu alan olarak sınıflandırılır (17).

PH-HKB'nin, yürütücü bozuklukla seyreden "iyi huylu" ve görsel-mekânsal bozuklukla seyreden "kötü huylu" olmak üzere iki fenotipi de tanımlanmış ve bu ayrım ikili sendrom hipotezi ("dual syndrome hypothesis") olarak adlandırılmıştır. Bu hipoteze göre, fronto-striatal dopaminerjik devredeki disfonksiyon yürütücü bozukluğa yol açmakta ve bu fenotipteki hastalar her zaman PH-D'ye ilerlememektedir. Kolinerjik transmisyon değişiklikleri sebebiyle ortaya çıkan ve kötü huylu olarak adlandırılan posterior kortikal/görsel-mekânsal fenotipin ise PH-D için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20–23).

MDS'nin PH-D kriterlerinin ana özelliği ise, birden fazla kognitif alanda, günlük yaşam işlevlerini bozacak kadar şiddetli ve en az altı ay süren sinsi bir düşüştür (24). Önemli olarak, apati, depresyon, görsel varsanılar ve psikoz gibi çeşitli nöropsikiyatrik tablolar PH-D'ye eşlik edebilir. PH-HKB tanısında olduğu gibi, PH-D tanısında da iki aşamalı bir sistem geliştirilmiştir. Aşama I PH-D kriterlerine göre, majör depresyon, deliryum ve tanıyı zorlaştıracak diğer anormallikler dışlandıktan sonra, demansın başlangıcında önce gelişen PH tablosu olması, Mini Mental Durum Testi'nde (Mini-Mental State Examination, MMSE) 26 aşağısında puan alma, motor semptomlardan bağımsız olarak günlük yaşamı etkileyecek kadar şiddetli kognitif eksikliklerin olması ve MMSE'de dört kognitif alanın (ayları tersten sayma veya 100'den geri 7'şer sayma, leksikal akıcılık veya saat çizimi, pentagon çizimi ve üç kelimeli geri çağırma) en az ikisinde bozulma olması gerekmektedir (24–26). Aşama II değerlendirmesi ise global kognitif verimlilik, PD-D'nin subkortiko-frontal özellikleri, enstrumental (kortikal aracılı) işlevler ve nöropsikiyatrik özellikler olmak üzere dört alanı değerlendirir (Ayrıntılı bilgi için bkz.: Dubois ve ark. 2007). Ayrıca, kraniyal MRG'deki atrofi de PH-D ilişkilidir ancak bölgesel atrofinin örüntüsü değişkendir ve beynin her bölgesinde olabilir (27–29).

PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinin altında yatan nöral mekanizmaların ortaya çıkarılması hem hastalığın takibi hem de yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından faydalı olabilir. Bu bağlamda, PH'de dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığın ağ yaklaşımı çerçevesinde incelendiği çalışmalar hızla artmaktadır ve bu çalışmaların hastalığın klinik etkisi açısından da önemli olacağı düşünülmektedir. Bu sistematik gözden geçirme yazısında, normal kognisyondan demansa uzanan PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde, geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarında meydana gelen değişimleri inceleyen çalışmaların incelenmesi amaçlanmıştır.

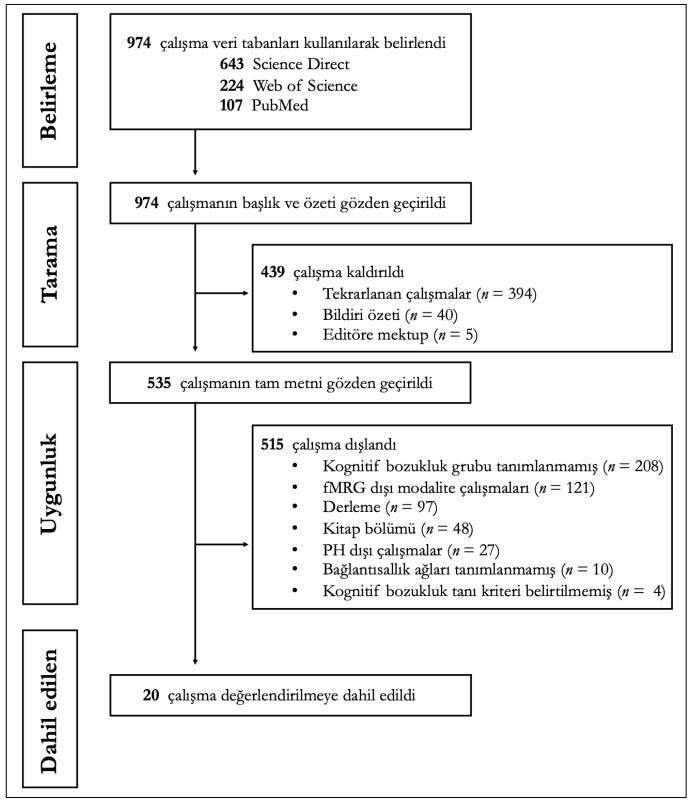
YÖNTEM

Bu sistematik gözden geçirme çalışması, sistematik derlemelerin ve meta-analizlerin yazımında esas alınan PRISMA kriterleri doğrultusunda

Tablo 1. Arama terimleri ile veri tabanlarının taranması sonucu elde edilen yayınların dağılımı

Arama terimi	ScienceDirect	Web of Science	PubMed	Toplam
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND "Default Mode Network"	171	147	60	378
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND "Dorsal Attention Network"	58	10	8	76
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND "Ventral Attention Network"	33	3	4	40
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND "Visual Network"	46	7	4	57
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND ("Motor Network" OR "Somatomotor Network" OR "Sensory motor Network" OR "Sensory-motor Network")	161	19	7	187
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND ("Frontoparietal Network" OR "Fronto-parietal Network" OR "Central Executive Network" OR "Central-executive Network" OR "Executive Control Network")	110	20	14	144
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND ("Salience Network" OR "Cingulo-opercular Network")	52	17	10	79
"Parkinson's Disease" AND ("cognitive impairment" OR "dementia") AND "Auditory Network"	12	1	0	13
Toplam	643	224	107	974

gerçekleştirilmiştir (30). Öncelikle, ScienceDirect, Web of Science ve PubMed veri tabanlarında, sistematik derlemenin amacına uygun arama terimleri kullanılarak (Tablo 1) tüm metni kapsayacak şekilde bir literatür taraması yapılmıştır (Son arama tarihi 18 Nisan 2022). Bunun sonucunda, ScienceDirect'te taranan 643, Web of Science'ta taranan 224 ve PubMed'de taranan 107 olmak üzere toplamda 974 çalışmaya ulaşılmıştır. Daha sonra, ulaşılan çalışmaların başlık ve özetleri gözden geçirilmiş ve aynı çalışmanın her üç veri tabanında da olması (n=394), çalışmaların bildiri özeti (n=40) ve editöre mektup (n=5) olması sebebiyle kaldırılan çalışmalardan sonra tarama aşaması tamamlanmıştır. Uygunluk kriterlerinin incelenmesi için 535 makalenin tam metni incelenmiştir. Bu çalışma kapsamında belirlenen uygunluk kriterleri: 1) Çalışmanın, araştırma ya da meta-analiz makalesi olması; 2) PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğini ele alan PH-HKB veya PH-D gruplarından en az birisini içermesi [sağlıklı kontroller ile kognitif açıdan normal PH (PH-KN) grubunu karşılaştıran çalışmalar kognitif bozukluk sürekliliğinde değerlendirilemeyeceğinden uygun olarak değerlendirilmemiştir); 3) PH ilişkili kognitif bozukluk tanısının güncel kriterlere göre konmuş olması; 4) Geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarının fMRG yöntemi temel alınarak araştırılması. Bu kriterlerin uygulanması sonucunda 515 çalışma çeşitli sebeplerle dışlanmış (Şekil 2) ve sonuç olarak 20 çalışma derleme kapsamında incelemeye alınmıştır.



Şekil 2. Belirlenen uygunluk kriterleri doğrultusunda Parkinson hastalığı ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarını araştıran çalışmaları derleme süreci (Makalelerin tanımlanması ve uygunluğu için izlenen PRISMA akış şeması. n = makale sayısı).

BULGULAR

Uygunluk kriterleri doğrultusunda belirlenen 20 çalışmanın tasarımları, örneklemleri, kullanılan tanı kriterleri, analiz yöntemleri ve bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu bağlamda, geniş ölçekli ağların PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğindeki değişimleri ayrı başlıklar halinde ele alınacaktır.

Olağan Durum Ağı

Olağan durum ağı ("default mode network" – DMN), medial ve lateral parietal korteks, medial prefrontal korteks ve medial ve lateral temporal korteksleri içerisine alan bilateral ve simetrik kortikal bölgelerden ve hippokampal formasyon ile amigdalayı içeren limbik bileşenlerden oluşur (31). DMN kognitif süreçlerle yakından ilişkilidir ve duygusal işleme, benlik referanslı (self-referential) zihinsel aktivite ve önceki deneyimlerin hatırlanması gibi süreçlerde aktif rol oynamaktadır (31,32). PH ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda en çok araştırılan ICN DMN olmuştur (1,29). Amboni ve ark. (2015) sağlıklı kontrol (SK), PH-KN ve PH-HKB gruplarını içeren ve ICA kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada, inferior parietal korteks, posterior singulat korteks ve medial temporal lobu içeren DMN yapılarının bağlantısallıklarının, PH-KN ve PH-HKB grupları arasında bir farklılık göstermezken, bu iki grubun DMN bağlantısallığının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır (33). Diğer bir çalışmada (34), PH-HKB grubunun DMN bağlantısallığının hem PH-KN hem de SK'lere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, Hou ve ark. (2016) tarafından ilaç kullanmamış, erken evre PH hastalarında yaptıkları tohum temelli çalışmasında, kognitif bozukluğu olan PH'lerin, PH-KN'lere göre DMN'ye ait ilgi bölgelerinin ("region of interest" – ROI) dorsal dikkat ağı ("dorsal attention network" – DAN) ve frontoparietal ağa ("frontoparietal network" – FPN) ait bölgelerle fonksiyonel bağlantısallığını

Tablo 2. Gözden geçirilen çalışmaların tasarımları, örneklemleri, tanı kriterleri ve özet bulguları

Çalışma (referans)	Tasarım	Örneklem	Tanı kriteri	Yöntem	Bulgular
Amboni ve ark. 2015 (33)	Kesitsel	20 SK – 21 PH-KN – 21 PH-HKB	MDS Aşama I	ICA	– PH-KN ve PH-HKB'de SK'ye göre daha düşük DMN bağlantısallığı – PH-HKB'de PH-KN'ye, PH-KN'de SK'ye göre daha düşük FPN bağlantısallığı – PH-KN ve PH-HKB gruplarının görsel-mekânsal işlevler, bellek ve yürütücü işlevler/dikkat puanları FPN ile pozitif yönde ilişkili
Baggio ve ark. 2015 (45)	Kesitsel	36 SK – 43 PH-KN – 22 PH-HKB	MDS Aşama I	ICA	– PH-HKB'de PH-KN ve SK'ye göre DMN-DAN ve DMN-sol FPN bağlantısallığı artmış ve bu artmış bağlantısallık görsel-mekânsal skorlar ile negatif yönde ilişkili – PH-HKB'de PH-KN ve SK'ye göre DAN içi bağlantısallık ve DAN-FPN bağlantısallığı azalmış ve bu azalan bağlantısallık dikkat/yürütücü işlevler puanları ile pozitif yönde ilişkili
Gorges ve ark. 2015 (34)	Kesitsel	22 SK – 17 PH-KN – 14 PH-HKB	MDS Aşama I	ICA	– PH-HKB'de DMN, DAN ve SMN bağlantısallığı hem PH-KN hem de SK'ye göre daha düşük – PH-HKB'de VAN bağlantısallığı PH-KN'ye göre daha düşük
Hou ve ark. 2016 (35)	Kesitsel	22 SK – 18 PH-KN – 14 PH-HKB	MDS Aşama II	SBA	– PH-HKB'de DMN ile DAN-FPN bağlantısallığı PH-KN'ye göre daha düşük – Tüm PH grubunda DMN ve DAN bağlantısallığı dikkat/çalışma belleği puanı ile, DMN içi bağlantısallık bellek puanı ile pozitif yönde ilişkili
Peraza ve ark. 2017 (48)	Kesitsel	30 SK – 62 PH-KN – 37 PH-HKB	MDS Aşama II	ICA	– PH-KN'de SK'ye göre düşük, DAN, SMN ve sağ FPN, artmış sol FPN bağlantısallığı – PH-HKB'de SK'ye göre düşük VN ve DAN bağlantısallığı – PH-HKB'de PH-KN'ye göre düşük FPN ve VAN bağlantısallığı
Bezdicek ve ark. 2018 (55)	Meta-analiz	30 SK – 15 PH-KN – 16 PH-HKB	MDS Aşama II	MACM	– PH-HKB ve PH-KN arasında özellikle DAN ve FPN'de değişmiş bağlantısallık
Díez-Cirarda ve ark. 2018 (36)	Kesitsel	26 SK – 12 PH-KN – 23 PH-HKB	MDS Aşama II	ICA, SBA	– PH-HKB'de DMN ve talamus bağlantısallığı SK'ye göre azalmış – PH-HKB'de SK'ye göre FPN-SMN, FPN-VN SMN-VN, SMN-AN arasında bağlantısallık düşüşü
Kawabata ve ark. 2018 (38)	Kesitsel	24 SK – 28 PH-KN – 20 PH-aHKB – 24 PH-naHKB	MDS Aşama I	ICA	– PH-aHKB'nin DMN içi bağlantısallığı SK, PH-KN ve PH-naHKB'ye göre daha düşük – DMN ve CBN arasındaki bağlantısallık PH-aHKB ve PH-naHKB'yi, %86,4 oranında doğru sınıflandırmış
Aracil-Bolaños ve ark. 2019 (58)	Kesitsel	34 PH-KN – 19 PH-HKB	MDS Aşama I	SBA	– PH-KN'de PH-HKB'ye kıyasla SN içi ağ koheransı daha yüksek – PH-HKB'de PH-KN'ye kıyasla DMN-SN arasında artmış bağlantısallık – SN düğüm derecesi ile global kognisyon ve görsel mekânsal puanları pozitif yönde TMT-B puanı negatif yönde ilişkili
Chung ve ark. 2019 (39)	Kesitsel	30 SK – 50 PH-aHKB – 50 PH-naHKB	MDS Aşama II	SBA	– PH-HKB'de SK'ye göre azalmış DMN, FPN ve DAN bağlantısallığı ancak iki HKB grubu açısından bağlantısallık farkı yok. – PH-aHKB'de hem PH-naHKB'ye hem de SK'ye göre artmış SN bağlantısallığı
Klobušiakova ve ark. 2019 (49)	Kesitsel ve Boylamsal	51 SK – 17 PH-KN – 22 PH-HKB	MDS Aşama II	SBA	– PH-KN'de SK'ye göre azalmış FPN-DMN, FPN-VN ve FPN-DAN bağlantısallığı – PH-KN'de PH-HKB'ye göre azalmış FPN-VN bağlantısallığı – Bir yıllık takip süresi sonunda tüm PH grubunda artmış FPN-DMN ve FPN-VN bağlantısallığı
Wolters ve ark. 2019 (42)	Meta-analiz	353 SK – 289 PH-KN – 222 PH-HKB – 68 PH-D	MDS Aşama I ve II	AES-SDM	– PH-HKB'de SK'ye göre azalmış DMN, AN ve FPN bağlantısallığı – PH-HKB'de PH-KN'ye göre azalmış DMN bağlantısallığı
Arslan ve ark. 2020 (43)	Kesitsel	15 SK – 26 PH-KN – 27 PH-HKB	MDS Aşama I	ASL	– PH-KN'de SK'ye göre FPN'de hipoperfüzyonu – PH-HKB'de, SK'ye göre DMN, FPN, SMN, DAN ve VN'de hipoperfüzyon – PH-HKB'de PH-KN'ye göre SMN hipoperfüzyonu
Chen ve ark. 2020 (40)	Kesitsel	18 SK – 45 PH-KN – 22 PH-HKB	MDS Aşama I	SBA	– PH-HKB'de, PH-KN'ye kıyasla SMN'de azalmış, DMN, VN ve FPN'de artmış düğüm merkeziliği
Hou ve ark. 2020 (41)	Kesitsel	28 SK – 19 PH-KN – 22 PH-HKB	MDS Aşama II	SBA	– PH-HKB'de SK'ye göre DMN, FPN ve SMN'de düşük, VN ve FPN'de yüksek düğüm merkeziliği
Azamat ve ark. 2021 (51)	Kesitsel	17 PH-KN – 18 PH-HKB – 16 PH-D	MDS Aşama I, MDS Task Force	ASL	– PH-D'de; PH-HKB'ye, PH-KN'ye ve bu iki grubun birleşimine kıyasla FPN ve VN hipoperfüzyonu
Cascone ve ark. 2021 (50)	Kesitsel	21 SK – 22 PH-KN – 37 PH-HKB	MDS Aşama I	SBA	– PH-HKB'de PH-KN ve SK'ye göre FPN'nin topolojik beyin-ağ esnekliği daha düşük

Tablo 2. Gözden geçirilen çalışmaların tasarımları, örneklemleri, tanı kriterleri ve özet bulguları

Hou ve ark. 2021 (37)	Kesitsel	28 SK – 19 PH-KN – 28 PH-HKB	MDS Aşama II	ICA	– PH-HKB'de SK'ye kıyasla DMN, SMN ve VN'de düşük bağlantısallık, – PH-HKB'de DMN bağlantısallığı bellek puanı ile, VN bağlantısallığı görsel-mekânsal işlevler puanı ile pozitif yönde ilişkili – Tüm PH'lerde SMN ile UPDRS-III puanları negatif yönde ilişkili – Hem PH-KN hem de PH-HKB'de SK'ye kıyasla SMN-LN arasında ve VAN-VN arasında düşük bağlantısallık
Ruppert ve ark. 2021 (46)	Kesitsel	16 SK – 36 PH-KN – 12 PH-HKB	MDS Aşama II	ICA, SBA	– PH-KN ve PH-HKB'de SK'ye kıyasla artmış metobolik DMN bağlantısallığı – PH-KN ve PH-HKB arasında hem artmış hem de azalmış metabolik DMN bağlantısallığı – PK-KN'de SK'ye göre azalmış; PH-HKB'de hem SK hem de PH-KN'ye kıyasla artmış DMN bağlantısallığı – Genel kognitif, görsel-mekânsal işlevler ve dikkat skorları ile DMN içi bağlantısallıklar negatif yönde, yürütücü işlevler skoru ile DMN içi bağlantısallıklar pozitif yönde ilişkili
Schindlbeck ve ark. 2021 (44)	Kesitsel	49 SK – 98 PH-KN – 45 PH-sHKB – 36 PH-mHKB – 19 PH-D	MDS Aşama I, PH-D tanısı: Demans Derecelendirme Ölçeği	ICA, SBA	– Posterior singulat korteks, singulum ve talamusu içeren DMN bileşenine ait ekspresyon skorları PH-HKB'de PH-KN'ye göre azalmış –Ventral DMN ekspresyon skorları sözel hatırlama puanlarıyla pozitif yönde ilişkili

AES-SDM: Anisotropic effect size– Seed-based d Mapping (Anizotropik etki büyüklüğü – tohum temelli d haritalama); aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk; AN: İşitsel ağ; ASL: Arterial spin labeling (arteryel fırıl etiketleme); CBN: Serebellar-beyin sapı ağı; DAN: Dorsal dikkat ağı; DMN: Olağan durum ağı; FPN: Frontoparietal ağ; HKB: Hafif kognitif bozukluk; ICA: Independent component analysis (bağımsız bileşen analizi); LN: Limbik ağ; MACM: Meta-analytic co-activation map (meta-analitik ko-aktivasyon haritası); MDS: Movement Disorders Society (Hareket Bozuklukları Derneği); mHKB: Çoklu kognitif alanda hafif kognitif bozukluk; naHKB: Amnestik olmayan hafif kognitif bozukluk; PH: Parkinson hastalığı; PH-D: PH demansı; PH-HKB: Hafif kognitif bozuklukla seyreden PH; PH-KN: Kognitif bozukluğu olmayan PH; SBA: Seed-based analyses (tohum temelli analiz); sHKB: Tek kognitif alanda hafif kognitif bozukluk; SK: Sağlıklı kontrol; SMN: Somatomotor ağ; SN: Dikkat çekerlik ağı; TMT-B: İz sürme testi B formu puanı; UPDRS-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor puan; VAN: Ventral dikkat ağı; VN: Görsel ağ.

azalttığını bulmuşlardır (35). Ayrıca DMN (anterior temporal korteks) ve DAN (orta temporal girus) arasındaki bağlantısallığın dikkat ve çalışma belleği puanları ile, DMN'nin kendi içindeki bağlantısallığın ise (hippokampus ve inferior temporal girus arasında) bellek puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu göstermişlerdir. İki çalışma (36,37), DMN içi bağlantısallığın PH-HKB grubunda SK'ye göre azaldığını, ancak PH-KN ve PH-HKB grupları arasında bir farklılık olmadığını ileri sürerken, Kawabata ve ark. (2018), amnestik HKB'si (PH-aHKB) olan PH hastalarının DMN içi bağlantısallığının, hem amnestik tipte olmayan PH-HKB (PH-naHKB) grubuna göre hem de PH-KN grubuna göre azaldığını ortaya koymuşlardır (38). Aynı zamanda, destek vektör makinesi sınıflandırması ile DMN ve serebellar-beyin sapı ağı arasındaki bağlantısallığın PH-aHKB ve PH-naHKB'yi %86,4 oranın doğru ayırabildiğini öne sürmüşlerdir (38). Buna karşın, Chung ve ark. (2019), PH-aHKB ve PH-naHKB gruplarını ve sağlıklı kontrolleri içeren çalışmasında, iki HKB grubu arasında DMN bağlantısallığı açısından fark olmadığını ancak PH-HKB grubunu tek bir grup olarak ele alıp sağlıklı kontrollerle kıyasladıklarında DMN'nin bilateral olarak tüm korteksle azalmış bağlantısallığının olduğunu göstermişlerdir (39). Çizge kuramı ("graph theory") kullanılarak yapılan iki farklı çalışmada ise Chen ve ark. (2020) PH-HKB'de PH-KN'ye kıyasla DMN'de artmış düğüm merkeziliği ("nodal centrality") (40), Hou ve ark. (2020) ise yeni tanı konmuş ve ilaç kullanmamış PH-HKB'lilerde SK'ye göre azalmış düğüm merkeziliği olduğunu tespit etmişlerdir (41). Wolters ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen ve yukarıda bahsedilen çalışmaların birçoğunu da içeren fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının bir meta-analizinde PH-HKB grubunun (n=222) hem SK'ye (n=353) hem de PH-KN grubuna (n=289) göre azalmış DMN bağlantısallığının olduğunu ve PH ilişkili kognitif bozukluk için bir biyobelirteç olarak DMN'nin bağlantısallıklarının nicelleştirilmesinin hastalığının patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli olacağını ileri sürmüşlerdir (42).

Buraya kadar özetlenen çalışmalarda ICN'ler BOLD sinyalinin karakteristiği üzerinden tanımlanmıştır. Bununla birlikte, BOLD sinyalinin analizi dışında farklı yöntemler kullanılarak da bağlantısallık ağları üzerinden çalışmalar gerçekleştirmek mümkündür. Arslan ve ark. (2020), serebral kan akımının ölçülmesine olanak sağlayan arteryel fırıl etiketleme ("arterial spin labelling" – ASL) yöntemiyle yaptıkları çalışmada, PH-HKB grubunda DMN'nin prekuneus bileşeninde SK grubuna göre hipoperfüzyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, PH-HKB grubunu, MAPT geni polimorfizmi ile ilişkili H1/H1 ve H1/H2 haplotipleri açısından sınıflandırmışlar ve H1/H1 haplotipinde olan PH-HKB grubunun DMN'nin prekuneus ve anterior serebellum bileşenlerini kapsayan bölgelerde hipoperfüzyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (43). Beyindeki metabolik aktivitenin ölçümüne olanak sağlayan bir FDG-PET çalışmasında ise prekuneus, singulum ve talamusu içeren DMN bileşenine ait ekspresyon skorlarının PH-HKB'de PH-KN'ye göre azalmış olduğu ve ventral DMN'nin ekspresyon skorlarının sözel hatırlama puanlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (44).

PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde yukarıda özetlenen çalışmalardan çıkartılabilecek genel kanı, kognitif bozukluğun şiddeti arttıkça DMN bağlantısallığının düştüğü yönündedir. Buna karşın, PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde gerçekleştirilen iki farklı çalışmada, DMN bağlantısallığının arttığına yönelik bulgular da raporlanmıştır. Bunlardan ilkinde, PH-HKB grubunda hem PH-KN hem de SK gruplarına göre DMN'nin orta hat ve frontal/temporal bileşenlerinin posterior DAN ve FPN bileşenleri ile fonksiyonel bağlantısallığını arttırdığı ve bu hiperbağlantısallığın görsel-mekânsal işlev puanları ile negatif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (45). Yakın tarihli bir FDG-PET çalışmasında (46) ise PH-KN ve PH-HKB gruplarında SK grubuna göre artmış metabolik DMN bağlantısallığı olduğu, kognitif bozukluğu olan ve olmayan PH gruplarında ise çeşitli bölgelerde hem artmış hem de azalmış DMN içi bağlantısallık olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, DMN'nin bağımsız bileşen analizi yöntemiyle incelenmesi sonucunda PH-KN'de SK'ye göre azalmış ancak PH-HKB'de hem SK'ye hem de PH-KN'ye kıyasla artmış DMN bağlantısallığı olduğu ve genel kognisyon puanları, görsel-mekânsal işlev puanları ve dikkat puanlarının DMN içi bağlantısallıklar ile negatif yönde, yürütücü işlevler skoru ile pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Frontoparietal Ağ

Frontoparietal ağ (FPN), çalışma belleğindeki bilgileri aktif olarak tutmak ve işlemek, kurala dayalı problem çözmek ve hedefe yönelik davranış bağlamında karar vermek gibi üst düzey kognitif işlevlerle ilişkili

olan ve bilateral dorsolateral prefrontal korteks ile posterior parietal korteks bileşenlerinden oluşan ICN'dir (47). PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde, DMN'den sonra en çok araştırılan ağ FPN olmuştur. Yapılan çalışmalar, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere göre düşük FPN bağlantısallığı gösterdiği konusunda hemfikir gibi görünmektedir (33,42,48–50). PH-HKB ve SK gruplarını karşılaştıran fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında, FPN bağlantısallığının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu yönünde bulgular da bildirilmiştir (36,39,42). Bununla birlikte, serebral kan akımının incelediği bir çalışmada, PH-KN ve PH-HKB'de SK'ye kıyasla FPN'yi içeren bölgelerde hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir (43). Parkinson hastalığında beyin-ağ topolojisi ile kognisyon arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışmada, hem SK hem de PH-KN gruplarının FPN'deki ağ bozulmasına karşı PH-HKB grubuna kıyasla önemli ölçüde daha dayanıklı oldukları tespit edilmiştir (50).

Kognitif bozukluğu olan ve olmayan Parkinson hastalarını FPN açısından karşılaştıran çalışmalarda ise çelişkili sayılabilecek bulgular mevcuttur. Amboni ve ark. (2015) PH-HKB grubunun FPN bağlantısallığının PH-KN grubuna göre daha düşük olduğunu ve bu düşük bağlantısallığın görsel-mekânsal işlevler, bellek ve dikkat puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ileri sürerken (33), Baggio ve ark. (2015) PH-HKB'de FPN ile DMN arasındaki bağlantısallığın artmış olduğunu ve bu artmış bağlantısallığın görsel-mekânsal işlevler puanları ile negatif yönde ilişkili olduğunu öne sürmüştür (45). Bununla birlikte Peraza ve ark. (2017), PH-HKB'de PH-KN'ye kıyasla düşük FPN bağlantısallığı olduğunu (48), buna paralel olarak Azamat ve ark. (2021) Parkinson hastalığı demansında; PH-KN, PH-HKB ve bu iki grubun birleşimiyle oluşturulan demanssız Parkinson hastalarına kıyasla FPN'yi içeren bölgelerde hipoperfüzyon bildirmiştir (51).

Dorsal ve Ventral Dikkat Ağları

Yaklaşık yirmi yıl önce, Corbetta ve Shulmann (2002) insan beynindeki anatomik ve fonksiyonel olarak farklı iki dikkat sistemi olan dorsal dikkat ağı ("dorsal attention network" – DAN) ve ventral dikkat ağını ("ventral attention network" – VAN) tanımlamışlardır (52). DAN ve VAN dikkatin kontrolü için belirli süreçleri destekleyen fonksiyonel olarak özelleşmiş düğümlere ("node") sahip anatomik olarak ayrılmış iki kortikal sistem olarak ele alınırken DAN'ın intraparietal sulkus ve frontal göz alanı, VAN'ın ise temporoparietal bileşke (TPJ) ve ventral inferior frontal girus (IFG-pars orbitalis) bileşenlerini kapsadığı gösterilmiştir (53). DAN, görsel-mekânsal dikkatin, hedefe yönelik iradi kontrolünde yukarıdan aşağıya ("top-down") süreçlerle ilgili iken, VAN, aşağıdan yukarıya ("bottom-up") beklenmedik uyaranları tespit etmede ve dikkat kaymalarını tetiklemede rol oynamaktadır (54). Gerçekleştirilen ilk çalışmalarda (34,45,48), PH-HKB'lilerin hem DAN içi hem de DAN'ın diğer ağlarla olan bağlantısallığının, hem PH-KN hem de SK gruplarına göre düşük olduğu ve bu düşük bağlantısallığın yürütücü işlevler puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (45). Ayrıca VAN bağlantısallığının PH-HKB'de PH-KN'ye kıyasla daha düşük olduğu ancak SK ve PH-KN karşılaştırmasında VAN açısından bir bağlantısallık değişimi olmadığı da ileri sürülmüştür (34,48). Bu bulguya paralel olarak, Arslan ve ark. (2020) PH-HKB'de SK'ye göre DAN'ı kapsayan bölgelerde hipoperfüzyon olduğunu, PH-HKB ile PH-KN grupları karşılaştırmasında DAN veya VAN perfüzyonunda bir değişiklik olmadığını ortaya koymuştur (43). Sağlıklı kontroller ile PH-aHKB'liler ve PH-naHKB gruplarını karşılaştıran yakın tarihli bir çalışmada ise PH-HKB'li gruplarda DAN bağlantısallığının SK grubuna göre düştüğü ancak iki PH-HKB grubu arasında bir fark olmadığını gösterilmiştir (39). Ek olarak, PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde gerçekleştirilen bir meta-analizde, PH'de kognisyonla ilişkili olarak özellikle DAN ve FPN'de değişen bağlantısallıkların önemi vurgulanmıştır (55).

Dikkat Çekerlik Ağı

Dikkat çekerlik ağı ("salience network" – SN), anterior singulat korteks ve ventral anterior insular korteksleri kapsayan kortikal düğümlerden ve amigdala, hipotalamus, ventral striatum ve spesifik beyin sapı çekirdeklerinden oluşan subkortikal bileşenleri içeren bir ICN olarak karşımıza çıkmaktadır (56). PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde en az araştırılmış ağlardan biri olan SN, homeostatik olarak ilgili uyaranlara ve bunların değerliklerinin negatif (cezalandırıcı) veya pozitif (pekiştirici) olup olmadığına bakılmaksızın yanıt verme ile ilişkilidir (57). Bu sistematik gözden geçirme yazısı kapsamında ele alınan çalışmalardan yalnızca ikisinde SN'ye ilişkin bulgular raporlanmıştır. Bu çalışmalardan ilkinde (58), tohum temelli bir yaklaşım çerçevesinde SN, DMN ve FPN'ye ait ilgi bölgeleri seçilmiş ve PH-KN'de PH-HKB'ye kıyasla SN içi ağ koheransının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, PH-HKB grubunda SN-DMN bağlantısallığının PH-KN grubuna göre artmış olduğunu da ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, çizge kuramı temelinde yapılan analizlerde SN'ye ait düğüm derecesi ile global kognisyon ve görsel-mekânsal işlevler puanlarının pozitif yönde, İz Sürme Testi B formu (TMT-B) puanı ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). İkinci çalışmada, amnestik ve amnestik olmayan PH-HKB grupları tohum temelli analiz yöntemiyle karşılaştırılmış ve amnestik PH-HKB grubunun SN bağlantısallığının hem amnestik olmayan PH-HKB hem de SK gruplarından daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (39). Aynı çalışmada, hastalar, 1–4 yıl arası sürelerde takip edilmiş ve amnestik tipte kognitif bozukluğu olan hastaların PH demansına (PH-D) dönüşme risklerinin amnestik tipte kognitif bozukluğu olmayan PH hastalarına göre 2,3 kat fazla olduğu raporlanmıştır (39). Bu iki çalışmanın bulgularından özetle, PH'de kognitif bozukluğun şiddeti arttıkça SN bağlantısallığının arttığı söylenebilir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Somatomotor Ağ

ICN çalışmalarının temeli, Biswal ve arkadaşlarının (1995) dinlenme sırasında, bilateral motor kortekslerin sessiz olmadığını ve bu bölgelerin BOLD zaman serileri arasında devam eden bilgi işleme ve fonksiyonel bağlantısallık olduğunu düşündüren yüksek düzeyde bir korelasyon olduğunu ortaya çıkaran ilk araştırmayı yayınlamasıyla atılmıştır (59). Bu çerçevede, somatomotor ağ ("somatomotor network" –SMN) keşfedilen ilk ICN olmuştur. Bu sistematik gözden geçirme yazısı kapsamında ele alınan çalışmaların hepsi PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde SMN bağlantısallığının düştüğü yönünde ortak bulguya sahiptir. Gorges ve ark. (2015) PH-HKB'li hastaların hem PH-KN hem de SK'ye kıyasla SMN bağlantısallığının düştüğünü gösterirken (34), Peraza ve ark. (2017) PH-KN'li hastaların SK'ye göre (48), Hou ve ark. (2021) ise yeni, tanı konmuş ve ilaç kullanmamış PH-HKB'li hastalarda SK'ye göre SMN'deki bağlantısallık düşüşünü ortaya koymuştur (37). Ayrıca, Hou ve ark. (2021) tüm Parkinson hastalarından oluşan grubun SMN bağlantısallığının UPDRS-III (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği – Motor Değerlendirme) puanları ile negatif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları ile paralel olarak Arslan ve ark. (2020) PH-HKB'li hastalarda hem PH-KN hem de SK gruplarına göre SMN hipoperfüzyonu bildirmişlerdir (43). Çizge kuramı çerçevesinde gerçekleştirilen iki çalışmada ise PH-HKB'li hastaların hem PH-KN'li hastalara (40), hem de sağlıklı kontrollere göre (41) SMN'de düşük düğüm merkeziliği sergilediği tespit edilmiştir.

Görsel Ağ

Geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarını tanımlama üzerine gerçekleştirilen çalışmalar görsel ağın ("visual network" –VN), medial görsel ağ (primer görsel ağ) ve lateral görsel ağ (ekstrastriat görsel ağ) olmak üzere iki farklı bileşenden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Anatomik olarak medial görsel ağ, bilateral kalkarin fissürde yer alan primer görsel korteksleri (BA 17), lingual girusu, lateral genikulat çekirdekleri ve inferior prekuneusu, lateral görsel ağ ise görsel asosiasyon korteklerini (BA 18, 19 ve 37) içermektedir (5). PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde yapılan boylamsal bir çalışma, PH-KN'li hastalarda, PH-HKB'li hastalara göre azalmış VN-FPN bağlantısallığı olduğunu ancak bir yıllık takip süresi sonunda tüm Parkinson hastalarının VN-FPN bağlantısallığının arttığını göstermiştir (49). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda hem PH-KN'li hastaların (37) hem de PH-HKB'li hastaların sağlıklı kontrollere göre

düşük VN bağlantısallığı gösterdiği (36,37,48) ve beklenebilir şekilde VN bağlantısallığı ile görsel-mekânsal işlevler puanları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (37). Serebral kan akımının tespitine yönelik olarak yapılan iki çalışmada ise PH-HKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla VN'yi içeren bölgelerde hipoperfüzyon (43), PH-D grubunda hem PH-HKB hem de PH-KN gruplarına kıyasla VN bölgelerinde hipoperfüzyon tespit edilmiştir (51). Çizge kuramı yöntemiyle gerçekleştirilen iki farklı çalışmada ise PH-HKB'de hem PH-KN (40) hem de SK'ye kıyasla (41) VN düğümleri arasında artmış düğüm merkeziliği olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgulardan hareketle, PH'de kognitif bozukluğun şiddeti arttıkça VN bölgelerinin bağlantısallığında ve perfüzyonunda bir düşüş, buna karşın VN düğümlerinin merkeziliklerinde ise artış olduğundan söz edilebilir.

İşitsel Ağ

İşitsel ağ ("auditory network" –AN), Heschl girusu, planum polare ve planum temporale, lateral süperior temporal girus ve posterior insular korteks dâhil olmak üzere primer (BA41 ve 42) ve sekonder işitsel korteksleri (BA 22) kapsayan duysal bir ağdır (5). Bu çalışma kapsamında gözden geçirilen makalelerin yalnızca iki tanesinde AN'ye ilişkin bulguya rastlanmıştır. İlk çalışmada PH-HKB'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre AN ile SMN arasındaki bağlantısallığın düştüğü (36), bir meta-analiz olan diğer çalışmada ise PH-HKB'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre AN bağlantısallığında düşüş meydana geldiği gösterilmiştir (42).

TARTIŞMA

Bu sistematik derlemede, Parkinson hastalığı ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde ICN'ler üzerine gerçekleştirilmiş olan 20 çalışma gözden geçirilip incelenmiştir. Bu çerçevede, fMRG literatüründe sıklıkla çalışılmış olan olağan durum ağı (DMN), frontoparietal ağ (FPN), dorsal ve ventral dikkat ağları (DAN ve VAN), dikkat çekerlik ağı (SN), somatomotor ağ (SMN), görsel ağ (VN) ve işitsel ağ (AN) temelinde gerçekleştirilmiş araştırmalara odaklanılmıştır. Bu bağlantısallık ağlarını kognitif (DMN, FPN, DAN, VAN, SN) ve sensori-motor ağlar (SMN, VN, AN) olarak sınıflandırmak mümkündür (7). Bu gözden geçirme kapsamında incelenmiş olan çalışmalarda sensori-motor ağlara ilişkin sonuçların kendi içinde bir tutarlılığa sahip olduğu söylenebilir. Bu çalışmalardan çıkarılabilecek ortak kanı, PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde, SMN, VN ve AN'nin bağlantısallıklarının düştüğü yönündedir. Bununla birlikte, kognitif ağlar üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda tutarlı olduğu kadar birbiriyle örtüşmeyen bulgular da raporlanmıştır. Bu nedenle incelenen çalışmalarda elde edilen bulguları yorumlarken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır.

Bunlardan ilki, PH-HKB tanısı için kullanılan kriterlerin değişiklik göstermesi olabilir. Her ne kadar bu çalışma kapsamında PH-HKB tanısı için Hareket Bozuklukları Derneği tarafından kabul edilen yerleşik kriterler doğrultusunda gerçekleştirilen araştırmalar gözden geçirilse de giriş bölümünde de değinildiği üzere bu kriterlerin Aşama I ve Aşama II olmak üzere iki varyasyonu bulunmaktadır. Aşama II kriterleri kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirmeyi içerirken Aşama I kriterleri kısaltılmış bir değerlendirme olarak düşünülebilir. Bu iki kriterin karşılaştırmasını içeren bir çalışmada, demansı olmayan Parkinson hastalarına hem iki farklı tarama testi (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA ve Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale, PD-CRS) ile Aşama I kriterlerine göre hem de detaylı bir nöropsikolojik değerlendirme ile Aşama II kriterlerine göre PH-HKB tanısı konmuş ve elde edilen gruplar yapısal (voksel bazlı morfometri ve kortikal kalınlık) ve fonksiyonel (fonksiyonel bağlantısallık ve çizge kuramı) değişimler açısından incelenmiştir. Bu incelemelerde Aşama II kriterleri altın standart olarak belirlenmiştir (60). PD-CRS ile PH-HKB tanısı konulan grup ile Aşama II kriterlerine göre PH-HKB tanısı konulan grupta, DMN'ye ait yapılar olan prekuneus ve posterior singulat kortekste gri madde konsantrasyonunda azalma olduğu ve yine prekuneusta kortikal kalınlık azalması olduğu tespit edilirken Aşama II kriterleri ve MoCA'ya göre tanı konulan gruplarda örtüşen sonuçlar elde edilememiştir. Buna karşın, ICN'lerin tohum temelli analizinde ise Aşama II kriterleri ve MoCA'ya göre PH-HKB tanısı konulan gruplarda PH-KN ve PH-HKB arasında fonksiyonel bağlantısallık farkı gözlemlenmezken PD-CRS ile tanı konulan grupta SN'nin kendi içerisindeki bağlantısallıkların PH-KN grubunda PH-HKB grubundan daha yüksek olduğunu, bununla birlikte DMN-SN ve DMN-FPN arasındaki bağlantısallıkların ise PH-HKB grubunda PH-KN'ye kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Son olarak çizge kuramı çerçevesinde gerçekleştirdikleri analizler sonucunda, SN'ye ait iki düğümde düğüm derecesinin ve DMN'ye ait bir düğümün merkeziliğinin her üç tanı grubunda da PH-KN'de PH-HKB'den yüksek olduğunu, ek olarak MoCA ve Aşama II'ye göre tanı konulan grupların SN'deki bir düğüm derecesinin PH-HKB grubunda PH-KN'ye göre yüksek olduğunu, buna karşın SN'deki farklı bir düğümün merkeziliğinin MoCA tanısına göre PH-KN'de PH-HKB'den yüksek çıkarken Aşama II tanısına göre PH-HKB'de PH-KN'den yüksek olduğunu raporlamışlardır. Ayrıca PD-CRS, MoCA ve Aşama II tanı gruplarından yalnızca birinde ortaya çıkan sonuçlar da mevcuttur (60). PH-HKB, PH-D için bir risk faktörüdür ve yapılan çalışmalarda hem Aşama I hem de Aşama II tanı kriterlerinin PH-D gelişimi için prognostik bir geçerliğe sahip olduğu görülmüş olsa da (61,62) Aşama I kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün Aşama II'den daha düşük olduğu düşünülmektedir (19).

Diğer bir konu, PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde PH-HKB ile PH-KN arasında dalgalanmaların görülebilmesidir. Yapılan boylamsal çalışmalarda PH-HKB tanısına sahip hastaların yaklaşık %20–30'luk bir kısmının normal kognisyona döndükleri tespit edilmiştir (63–66). Bununla birlikte, normal kognisyona dönen hastaların tekrar HKB evresine geçebildiği ve uzun vadede demans riskinin arttığına yönelik bulgular da bildirilmiştir (65,66). Bir meta-analiz çalışmasında, Aşama I kriterlerine göre HKB tanısı konan Parkinson hastalarının normal kognisyona dönüş oranlarının Aşama II kriterlerine göre tanı konan hastalara nazaran yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (67). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada, PH-HKB tanısı ile takip edilen hastaların ortalama 1,5 yıllık takip süresi içinde %20,8'inin normal kognisyona döndüğü, normal kognisyona dönüşte eğitim süresinin önemli bir değişken olduğu ve stabil olarak PH-HKB olan hastaların normal kognisyona dönen hastalara kıyasla FPN ve VAN'ı içeren bölgelerde gri madde konsantrasyonunda düşüş olduğu bulunmuştur (68). Ancak, PH ilişkili kognitif bozukluk sürekliliğinde, normal kognisyona dönen PH grubunu içeren ve ICN'ler temelinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çerçevede, kognitif profildeki dalgalanmalar ile bağlantısallık ağları arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, nadiren demansa ilerleyen ve fronto-striatal dopaminerjik eksiklik ile ilintili iyi huylu PH-HKB ile demans için ciddi bir risk faktörü olan ve posterior kortikal defisitlerle ilişkili olan kötü huylu PH-HKB de ICN'ler temelinde araştırılmamıştır. Özellikle iyi huylu PH-HKB'de FPN, kötü huylu PH-HKB'de ise VN bağlantısallıklarının boylamsal olarak araştırılması gerekmektedir.

Bu sistematik gözden geçirme yazısı kapsamında incelenen çalışmalardaki kognitif bağlantısallık ağları üzerine sunulan sonuçlar arasındaki tutarsızlıkların bir nedeni de üç çalışma haricindeki (35,37,41) tüm çalışmalardaki PH gruplarının tedavi altındaki hastalardan oluşması olabilir. Yeni tanı konmuş Parkinson hastalarının %20 ile %55 arasında değişen oranlarda PH-HKB tanısını da karşıladığı bilinmektedir (69–71). Parkinson hastalığında kullanılan dopaminerjik tedavinin, kognisyonu ve geniş ölçekli entrensek bağlantısallık ağlarını etkilediği (72–76) göz önünde bulundurulduğunda yeni tanı konmuş ve ilaç kullanmamış PH-HKB'liler ile PH-KN'lilerin karşılaştırılması PH'deki kognitif bozukluğun altında yatan nöral temellerin aydınlatılmasında büyük önem taşıyabilir.

İncelenen yirmi çalışmanın hiçbirinde subjektif kognitif bozukluğu olan PH grubunun olmadığı ve yalnızca iki tanesinde PH-D'nin dâhil edildiği görülmüştür. Yapılan boylamsal bir çalışmada subjektif kognitif yakınmaları olan Parkinson hastalarının yaklaşık %30'unun iki yıl içerisinde kognitif bozukluk geliştirdikleri ortaya konmuştur (77). Bu bağlamda, subjektif

kognitif yakınmaları olan hastaların da boylamsal nörogörüntüleme çalışmalarına dahil edilmeleri ve bağlantısallık ağları ile kognitif bozukluk geliştirme riski arasındaki ilişkilerin aydınlatılması gerekmektedir. Wolters ve ark. (2019) yapmış oldukları meta-analizde PH-D grubuna ait hastaları da çalışmalarına dâhil etmelerine rağmen istatistiksel analizlerde PH-HKB ile PH-D gruplarını birleştirerek tek bir kognitif bozukluğu olan PH grubu elde etmişlerdir (42). Bu çerçevede, Parkinson hastalığı ilişkili demansta geniş ölçekli bağlantısallık ağlarında meydana gelen değişimler konusunda oldukça sınırlı bilgi birikimi mevcuttur. Parkinson hastalarının subjektif kognitif bozukluktan demansa uzanan bir süreklilikte uzun süreli takip edilmesi hem hafif kognitif bozukluk hem de demans gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

SONUÇ

Parkinson hastalığı ilişkili kognitif bozukluk sürekliliği boyunca, ICN'lerde çeşitli düzeylerde değişimler olduğu görülmektedir. Bu değişimlerin, sensori-motor ağlarda, bağlantısallık düşüşü şeklinde kendini gösterdiği söylenebilir. Kognitif ağlarda meydana gelen değişimleri ortaya koyabilmek açısından iyi kontrol edilmiş boylamsal çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Yapılacak olan çalışmalarda, kognitif bozukluk gruplarının iyi tanımlanması ve bağlantısallık ağlarında, dopaminerjik tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek değişimlerin kontrol edilmesi önemlidir. Özellikle subjektif kognitif yakınması olan Parkinson hastalarının da dâhil edildiği ve uzun takip süreleri ile demansa kadar uzanan bir süreklilikte boylamsal çalışmaların gerçekleştirilmesi, PH ilişkili kognitif bozukluğun altında yatan patofizyolojik mekanizmaları ortaya çıkarabilir ve ICN'lerin bir biyobelirteç olarak kullanımına fayda sağlayabilir.

Teşekkür: *Ulaş Ay 100/2000 YÖK doktora bursiyeridir.*

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - UA; Tasarım - UA, HG; Denetleme - HG; Kaynaklar - (-); Malzemeler - (-); Veri Toplama ve/veya İşleme - (-); Analiz-Yorum - UA, HG; Literatür Taraması - UA, HG; Yazıyı Yazan -UA, HG; Eleştirel İnceleme - HG.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: BAP-2019K12-149071.

KAYNAKLAR

1. Baggio HC, Junqué C. Functional MRI in Parkinson's disease cognitive impairment. Int Rev Neurobiol. 2019;144:29–58. [Crossref]
2. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. Trends Cogn Sci. 2010;14(6):277–290. [Crossref]
3. Bandettini PA. Twenty years of functional MRI. The science and the stories. Neuroimage. 2012;62(2):575–588. [Crossref]
4. Matthews P, Jezaard P. Functional magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:6–12. [Crossref]
5. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2005;360(1457):1001–1013. [Crossref]
6. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. Neurosurg Clin N Am. 2011;22(2):133–139. [Crossref]
7. Bijsterbosch J, Smith S, Beckmann C. Introduction to resting state fMRI functional connectivity. First ed. New York, USA. Oxford University Press; 2017.
8. Harı E, Ay U, Neşe H, Bayram A, Demiralp T. Manyetik rezonans görüntüleme temelli fonksi-yonel bağlantısallık yöntemleri. İstanbul Tıp Fakültesi Derg. 2020;83(1):71–80. [Crossref]
9. Griffanti L, Douaud G, Bijsterbosch J, Evangelisti S, Alfaro-Almagro F, Glasser MF ve ark. Hand classification of fMRI ICA noise components. Neuroimage. 2017;154:188–205. [Crossref]
10. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol. 2002;249 Suppl 3:III/1–5. [Crossref]
11. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197–211. [Crossref]
12. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res. 2004;318(1):121–134. [Crossref]
13. Schapira AH, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. Nat Rev Neurol. 2010;6(6):309–317. [Crossref]
14. Arsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology. 2001;56(6):730–736. [Crossref]
15. Chua CY, Koh MR, Chia NS, Ng SY, Saffari SE, Wen M-C ve ark. Subjective cognitive Complaints in early Parkinson's disease patients with normal cognition are associated with affective symptoms. Park Relat Disord. 2021;82:24–28. [Crossref]
16. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G ve ark. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10:844–852. [Crossref]
17. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC ve ark. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012;27(3):349–356. [Crossref]
18. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B ve ark. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2018;33(2):208–218. [Crossref]
19. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Chaudhuri KR ve ark. Parkinson disease-associated cognitive impairment. Nat Rev Dis Prim. 2021;7(1):1–21. [Crossref]
20. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain. 2007;130(Pt 7):1787–1798. [Crossref]
21. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW ve ark. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain. 2009;132(Pt 11):2958–2969. [Crossref]
22. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S ve ark. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. Neurology. 2010;74(11):885–892. [Crossref]
23. Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? J Neural Transm. 2011;118(8):1185–1190. [Crossref]
24. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y ve ark. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(12):1689–1707. [Crossref]
25. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA ve ark. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. Mov Disord. 2007;22(16):2314–2324. [Crossref]
26. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. Ann Neurol. 2009;64 Suppl 2:S81–S92. [Crossref]
27. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. Brain. 2004;127(4):791–800. [Crossref]
28. Hwang KS, Beyer MK, Green AE, Chung C, Thompson PM, Janvin C ve ark. Mapping cortical atrophy in Parkinson's disease patients with dementia. J Parkinsons Dis. 2013;3(1):69–76. [Crossref]
29. Lanskey JH, McColgan P, Schrag AE, Acosta-Cabronero J, Rees G, Morris HR ve ark. Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease? Brain. 2018;141(9):2545–2560. [Crossref]
30. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP ve ark. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):e1–34. [Crossref]
31. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. Annu Rev Neurosci. 2015;38:433–447. [Crossref]
32. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(2):676–682. [Crossref]
33. Amboni M, Tessitore A, Esposito F, Santangelo G, Picillo M, Vitale C ve ark. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol. 2015;262(2):425–434. [Crossref]

34. Gorges M, Müller HP, Lulé D, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2015;36(4):1727–1735. [Crossref]
35. Hou Y, Yang J, Luo C, Song W, Ou R, Liu W ve ark. Dysfunction of the default mode network in drug-naïve parkinson's disease with mild cognitive impairments: a resting-state fMRI study. Front Aging Neurosci. 2016;8:247. [Crossref]
36. Díez-Cirarda M, Strafella AP, Kim J, Peña J, Ojeda N, Cabrera-Zubizarreta A ve ark. Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. Neuroimage Clin. 2018;17:847–855. [Crossref]
37. Hou Y, Wei Q, Ou R, Zhang L, Yuan X, Gong Q ve ark. Different resting-state network disruptions in newly diagnosed drug-naïve Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. BMC Neurol. 2021;21(1):327. [Crossref]
38. Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A ve ark. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. J Neurol. 2018;265(3):688–700. [Crossref]
39. Chung SJ, Park YH, Yun HJ, Kwon H, Yoo HS, Sohn YH ve ark. Clinical relevance of amnestic versus non-amnestic mild cognitive impairment subtyping in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2019;26(5):766–773. [Crossref]
40. Chen X, Liu M, Wu Z, Cheng H. Topological abnormalities of functional brain network in early-stage Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. Front Neurosci. 2020;14:616872. [Crossref]
41. Hou Y, Wei Q, Ou R, Yang J, Gong Q, Shang H. Impaired topographic organization in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. J Neurol Sci. 2020;414:116861. [Crossref]
42. Wolters AF, van de Weijer SC, Leentjens AF, Duits AA, Jacobs HI, Kuijf ML. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2019;62:16–27. [Crossref]
43. Arslan DB, Gurvit H, Genc O, Kicik A, Eryurek K, Cengiz S ve ark. The cerebral blood flow deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment using arterial spin labeling MRI. J Neural Transm (Vienna). 2020;127(9):1285–1294. [Crossref]
44. Schindlbeck KA, Vo A, Mattis PJ, Villringer K, Marzinzik F, Fiebach JB ve ark. Cognition-related functional topographies in Parkinson's disease: localized loss of the ventral default mode network. Cereb Cortex. 2021;31(11):5139–5150. [Crossref]
45. Baggio H-C, Segura B, Sala-Llonch R, Marti M-J, Valldeoriola F, Compta Y ve ark. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. Hum Brain Mapp. 2015;36(1):199–212. [Crossref]
46. Ruppert MC, Greuel A, Freigang J, Tahmasian M, Maier F, Hammes J ve ark. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: a multimodal resting-state network approach. Hum Brain Mapp. 2021;42(8):2623–2641. [Crossref]
47. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. Trends Cogn Sci. 2011;15(10):483–506. [Crossref]
48. Peraza LR, Nesbitt D, Lawson RA, Duncan GW, Yarnall AJ, Khoo TK ve ark. Intra- and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Hum Brain Mapp. 2017;38(3):1702–1715. [Crossref]
49. Klobušiakova P, Mareček R, Fousek J, Výtvarova E, Rektorova I. Connectivity between brain networks dynamically reflects cognitive status of Parkinson's disease: a longitudinal study. J Alzheimers Dis. 2019;67(3):971–984. [Crossref]
50. Cascone AD, Langella S, Sklerov M, Dayan E. Frontoparietal network resilience is associated with protection against cognitive decline in Parkinson's disease. Commun Biol. 2021;4(1):1021. [Crossref]
51. Azamat S, Arslan DB, Erdogdu E, Kicik A, Cengiz S, Eryürek K ve ark. Detection of visual and frontoparietal network perfusion deficits in Parkinson's disease dementia. Eur J Radiol. 2021;144:109985. [Crossref]
52. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci. 2002;3(3):201–125. [Crossref]
53. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. Neuroscientist. 2014;20(2):150–159. [Crossref]
54. Kincade JM, Abrams RA, Astafiev SV, Shulman GL, Corbetta M. An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. J Neurosci. 2005;25(18):4593–4604. [Crossref]
55. Bezdicek O, Ballarini T, Růžička F, Roth J, Mueller K, Jech R ve ark. Mild cognitive impairment disrupts attention network connectivity in Parkinson's disease: a combined multimodal MRI and meta-analytical study. Neuropsychologia. 2018;112:105–115. [Crossref]
56. Seeley WW. The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. J Neurosci. 2019;39(50):9878–9882. [Crossref]
57. Bartra O, McGuire JT, Kable JW. The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. Neuroimage. 2013;76:412–427. [Crossref]
58. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Botí M ve ark. A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson's disease mild cognitive impairment. Hum Brain Mapp. 2019;40(11):3233–3242. [Crossref]
59. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med. 1995;34(4):537–541. [Crossref]
60. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Gónzalez-de-Echávarri JM ve ark. Tipping the scales: how clinical assessment shapes the neural correlates of Parkinson's disease mild cognitive impairment. Brain Imaging Behav. 2022;16(2):761–772. [Crossref]
61. Hoogland J, Boel JA, de Bie RM, Schmand BA, Geskus RB, Dalrymple-Alford JC ve ark. Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. Mov Disord. 2019;34(3):430–435. [Crossref]
62. Hoogland J, Boel JA, de Bie RM, Geskus RB, Schmand BA, Dalrymple-Alford JC ve ark. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. Mov Disord. 2017;32(7):1056–1065. [Crossref]
63. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in parkinson disease: a 12-year population study. Neurology. 2008;70(13):1017–1022. [Crossref]
64. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Moccia M, Cuoco S, Longo K ve ark. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(10):1219–1226. [Crossref]
65. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology. 2017;88(8):767–774. [Crossref]
66. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. Acta Neurol Scand. 2015;132(2):79–88. [Crossref]
67. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BC, Keage HA. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Park Relat Disord. 2019;65:20–31. [Crossref]
68. Ay U, Kiçik A, Erdoğdu E, Kurt E, Bilgiç B, Gürvit İH ve ark. Hafif kognitif bozuklukla seyreden Parkinson hastalığında kognisyonun değişimine etki eden faktörlerin incelenmesi: 1,5 yıllık izlem çalışması. 57 Ulusal Nöroloji Kongresi; 2021 27 Kasım - 4 Aralık. Antalya, Türkiye. p. 21–22. https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/14974c4a-23ed-4813-bf62-3fbccbb74895/hafif-kognitif-bozuklukla-seyreden-parkinson-hastaliginda-kognisyonun-degisimine-etki-eden-faktorlerin-incelenmesi-1-5-yillik-izlem-calismasi
69. Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(14):2483–2495. [Crossref]
70. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B ve ark. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011;26(10):1814–1824. [Crossref]
71. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;15(3):126–131. [Crossref]
72. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN ve ark. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. Ann Neurol. 2002;51(2):156–164. [Crossref]
73. Dang LC, O'Neil JP, Jagust WJ. Dopamine supports coupling of attention-related networks. J Neurosci. 2012;32(28):9582–9587. [Crossref]
74. Berman BD, Smucny J, Wylie KP, Shelton E, Kronberg E, Leehey M ve ark. Levodopa modulates small-world architecture of functional brain networks in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(11):1676–1684. [Crossref]
75. Zhong J, Guan X, Zhong X, Cao F, Gu Q, Guo T ve ark. Levodopa imparts a normalizing effect on default-mode network connectivity in non-demented Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2019;705:159–166. [Crossref]
76. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Pujol J, Soriano-Mas C, Gónzalez-de-Echávarri JM, Kulisevsky J ve ark. The impact of dopaminergic treatment over cognitive networks in Parkinson's disease: stemming the tide? Hum Brain Mapp. 2021;42(17):5736–5746. [Crossref]
77. Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K ve ark. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27(4):276–281. [Crossref]