

Parkin Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarında Fonksiyonel Bağlantısallığın Karşılaştırılması

The Comparison of Functional Connectivity in Parkinson's Disease Patients with and without Parkin Gene Mutations

¹Merve ÇEBİ^{1,2}, ³Ulaş AY³, ⁴Anı KİÇİK⁴, ⁵Emel ERDOĞDU⁵, ⁶Fatih TEPGEÇ⁶, ⁷Zehra Oya UYGUNER⁶, ⁷Zeynep TÜFEKÇİOĞLU⁷, ⁷Bedia SAMANCI⁷, ⁷Başar BİLGİÇ⁷, ⁷Murat EMRE⁷, ⁷Tamer DEMİRALP⁸, ⁷Haşmet A. HANAĞASI⁷

¹Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı-Nörogörüntüleme Ünitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İşık Üniversitesi, Ekonomi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Nöroloji alanındaki güncel araştırmalarda beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantısallığının haritalandırılması oldukça popüler bir hale gelmektedir. Buna göre; giderek artan sayıda kanıt, Parkinson hastalığı (PD) da dâhil olmak üzere nörodegeneratif hastalıklarda dinlenim durumundaki fonksiyonel bağlantısallıkta değişiklikler olduğunu göstermektedir. Substantia nigra bölgesinde yaygın ve ilerleyici dopaminerjik kayıpla karakterize olan PD, ciddi motor ve motor olmayan semptomlarla ortaya çıkar. Literatürde PD vakalarının küçük bir kısmı belirli genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı Parkin gen mutasyonuna sahip bir grup PH hastasında beynin dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık paternini araştırmaktır.

Yöntem: Parkin mutasyonu olan 12 Parkinson hastası (PP-PD), Parkin mutasyonu olmayan 12 Parkinson hastası (PN-PD) ve 12 sağlıklı kontrol (HC) çalışmaya dâhil edildi. Tüm katılımcılar dinlenim durumu

fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kaydının alınmasının yanı sıra nöropsikolojik değerlendirme ve klinik muayene de yapıldı.

Bulgular: Sonuçlar; PP-PD grubunun hastalık süresinin daha uzun olduğunu, diskinezi oranının daha yüksek olduğunu ve karmaşık görsel algı testlerinde daha düşük puanlar aldığını gösterdi. Dinlenim durumu ağlarına bakıldığında, tüm PD gruplarının (PP-PD ve PN-PD'den oluşan) ve PP-PD grubunun, HC'ye oranla frontoparietal ağda artmış fonksiyonel bağlantısallık sergilediği görüldü. Ek olarak PP-PD grubunda, PN-PD'ye oranla dorsal dikkat ağında azalmış fonksiyonel bağlantısallık olduğu tespit edildi.

Tartışma: Sonuç olarak, verilerimiz Parkin gen mutasyonu Parkinson hastalığının beyinde farklılaşmış dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık değişimleriyle ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bağımsız bileşen analizi, fonksiyonel bağlantısallık, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, Parkin, Parkinson Hastalığı

ABSTRACT

Aim: Mapping the functional connectivity of brain regions became appealing in recent research in neurology. Accordingly, a growing body of evidence shows resting-state functional connectivity (rsFC) changes in neurodegenerative disorders including Parkinson's Disease (PD). As characterised by extensive and progressive dopaminergic loss in the substantia nigra, PD emerges with serious motor and non-motor dysfunctions. In the literature, the minority of PD cases have been associated with certain genetic mutations. The aim of this study was to investigate the rsFC in a group of PD patients having Parkin gene mutation.

Method: Twelve PD patients with Parkin mutation (PP-PD), 12 PD patients without Parkin mutation (PN-PD) and 12 healthy controls (HC) were included in the study. All participants underwent a resting-state functional magnetic resonance imaging as well as a neuropsychological assessment and clinical examination.

Results: Results indicated that PP-PD had longer disease duration, a higher rate of dyskinesia and lower scores on complex visual perception tests. The resting state networks showed that all PD (consisting of PP-PD and PN-PD) and PP-PD groups had increased functional connectivity in the frontoparietal network as compared to the HC. In addition, the PP-PD group displayed decreased functional connectivity in the dorsal attention network compared to the PN-PD.

Conclusion: In conclusion, our data suggests that PD with Parkin gene mutation might be emerging with distinct resting state functional connectivity changes in the brain.

Keywords: functional connectivity, functional magnetic resonance imaging, independent component analysis, Parkin, Parkinson's Disease

Cite this article as: Çebi M, Ay U, Kіçik A, Erdoğan E, Tepgeç F, Uyguner ZO ve ark. Parkin Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarında Fonksiyonel Bağlantısallığın Karşılaştırılması. Arch Neuropsychiatry 2025;62:131–135.

Öne Çıkan Noktalar

- Parkin gen mutasyonu PD'de dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığı değiştirir.
- Parkin gen mutasyonu daha uzun hastalık süresi ve artmış diskinezi ile ilişkilidir.
- Parkin gen mutasyonu frontoparietal ve dorsal dikkat ağları rs-FC'sini etkileyebilir.
- Dorsal dikkat ağının rs-FC'si PD'de görsel-mekansal işlevlerle ilişkilendirilebilir.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (İng. Parkinson's Disease: PD); bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilite gibi motor semptomlarla karakterize; genellikle ağrı, otonomik bozukluklar, uyku bozuklukları ve bilişsel işlev bozukluğu gibi çeşitli motor olmayan semptomların eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Dünya çapında 10 milyondan fazla bireyi etkileyen, Alzheimer hastalığından sonra en yaygın nörodejeneratif bozukluk olarak listelenmiştir. Substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların ilerleyici ölümü PD'nin temel nöropatolojisi olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), araştırmacıların PD dâhil olmak üzere beyin bozukluklarında hastalığa özgü fonksiyonel ağ değişikliklerini keşfetmelerine olanak tanımaktadır. Buna göre, PD hastaları ile yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmaları, hastalığın motor ve motor olmayan semptomları ile ilişkili, kortikal ve subkortikal ağlarda yaygın bölgelere dağılan bozulmuş fonksiyonel bağlantısallık örüntüleri bildirmiştir (2,3). Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık; nöral şebeke örüntüleri ile klinik seyir arasında köprü kurmanın yanı sıra; farklı PD tipleri için potansiyel bir biyobelirteç olabilir.

Parkinson hastalığı vakalarının çoğu sporadik olarak bildirilirken, genç başlangıçlı PD çoğunlukla çeşitli genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Bunlar arasında Parkin geni (PARK2) mutasyonları otozomal resesif PD'nin en sık görülen formu olarak kabul edilmektedir (4). Çalışmalarda farklı mutasyon sıklıkları bildirilmiş olsa da, Parkin gen mutasyonları erken başlangıçlı PD olgularının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (5,6). Aynı zamanda Türkiye'de erken başlangıçlı PD vakaları arasında en sık bildirilen mutasyondur (7).

Bilgi ve ark., (8) Parkin gen mutasyonu saptanan PD hastalarında idiyopatik erken başlangıçlı PD hastalarına kıyasla bilateral kaudat nükleus hacminin daha küçük olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, Parkin mutasyonu ile PD'deki fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Parkin gen mutasyonu olan PD hastalarının dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık değişimlerini değerlendirmek ve bağlantısallık değişiklikleri ile bilişsel performans arasında bir ilişki olup olmadığını göstermektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya katılacak PD'li hastalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Davranış ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'nden alınmıştır. Tanı, İngiltere Parkinson Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre nöroloji profesörleri tarafından yapılmıştır. Demans, mevcut majör depresyon veya psikoz tanısı alan veya PD dışında herhangi bir nörodejeneratif bozukluğu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Parkinson hastalığı cerrahisi öyküsü de dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. En az ilköğretim mezunu olma şartı aranmıştır. Çalışmaya

homozigot Parkin mutasyonu (PP-PD) olan on iki PD hastası (4 kadın, sekiz erkek; ort. yaş 45,67±5,33 yıl) ve Parkin mutasyonu olmayan 12 PD hastası (PN-PD) (3 kadın, dokuz erkek; ort. yaş 49,08±5,63 yıl) dâhil edilmiştir. Nörolojik olarak sağlıklı on iki birey (4 kadın, sekiz erkek; ort. yaş 49,58±7,16 yıl) sağlıklı kontrol grubu (İng. healthy control: HC) olarak dâhil edilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortalama eğitim yılı PP-PD grubu için 7,00±2,92, PN-PD grubu için 9,42±2,96 ve HC grubu için 9,58±3,11'dir (p >0,05). Parkin gen mutasyonunu taramak için tüm PD hastalarından imzalı onamlar alınarak hastaların aile ağaçları çizilip, periferik kan örnekleri toplanmıştır. Boyutsal olarak büyük patojenik varyantlar (delesyon/duplikasyon) MLPA (Çoklu Ligand Bağlantılı Prob Amplifikasyonu) ile küçük olanlar (tek nokta değişimleri vs.) ise Ion Torrent platformunda (yeni nesil dizileme) Parkinson'a özgü gen paneli (SNCA, PRKN, UCHL1, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2, TH, MAPT, CP, C10orf72, GAK, ATP1A3, GBA, DCTN1, PRKRA, SLC6A3, EIF4G1, GCH1, EEF1D, NPC1, SMPD1, DNAJC13, GRN, TREM2, POLG) ile incelenmiştir. Parkin genine özgü patojenik varyant negatif olan vakalar da panel gen testleri ile araştırılmış ve otozomal dominantlık/resesiflik açısından normal bulunmuştur.

Tüm PD hastalarının motor semptomları, Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (MDS-UPDRS) ile değerlendirilmiştir. Bilişsel işlevler; ACE-R, Wisconsin kart sıralama testi (WCST), Çizgi Yönü Belirleme Testi (JLOT), Stroop Testi ve Sembol Sayı Modaliteleri Testi'ni (SDMT) içeren nöropsikolojik bir batarya aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılar veri toplanmadan önce bilgilendirilmiş onam imzalamış ve çalışma İstanbul Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2016/349).

MRG Verilerinin Toplanması

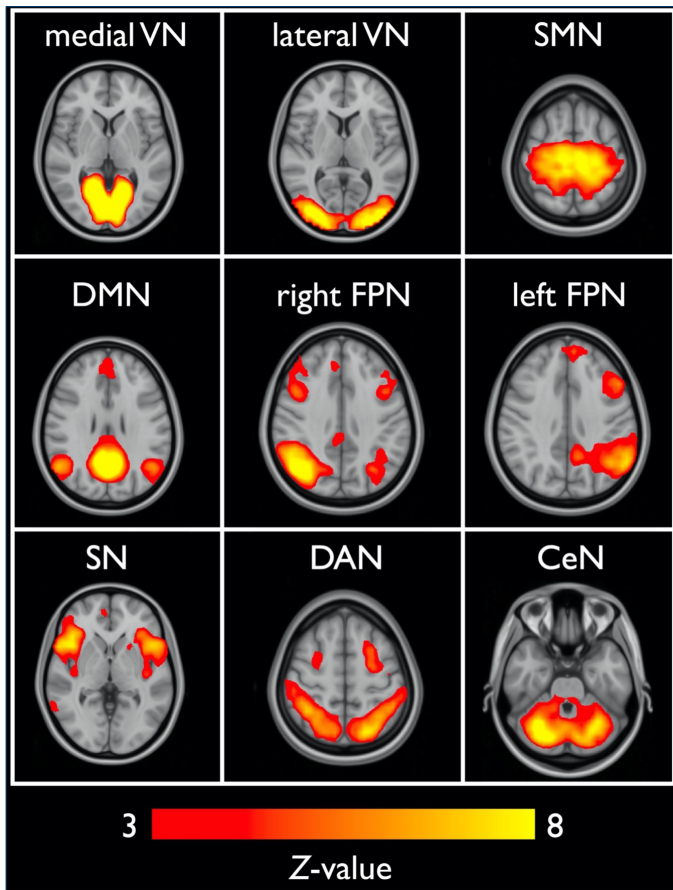
Yapısal ve fonksiyonel MR görüntüleme, 3T klinik MRG cihazı (PDilips Achieva, Best, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü anatomik T1 ağırlıklı görüntüler aşağıdaki tarama parametrelerine göre elde edilmiştir: tekrarlama süresi (TR)=8,3 ms, eko süresi (TE)=3,8 ms, ters dönüşüm süresi=1000 ms, çevirme açısı=8°, görüş alanı (FOV)=240×240 mm, kesit sayısı=180, voksel boyutu=1 mm³ ve toplam çekim süresi=5:55 dk. Fonksiyonel görüntüleme verileri için tarama parametreleri şu şekildeydi: TR=2000 ms, TE=30 ms, FOV=224×240 mm, kesit sayısı=36, voksel boyutu=2×2×4 mm³, toplam çekim süresi=7:30 dk.

Veri Analizi

Fonksiyonel MRG veri analizi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) verilerinin analizi, FSL yazılımının FEAT (FMRI Expert Analysis Tool, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) araç kutusu (versiyon 6.00) ile gerçekleştirilmiştir. Ön işleme için şu adımlar gerçekleştirilmiştir: Hareket düzeltme (9); kafatası sıyırma (10); uzamsal yumuşatma (5 mm); her bir zaman noktasında hacmin çarpımsal ortalama yoğunluk normalizasyonu ve yüksek geçişli zamansal filtreleme (sigma=50,0 s). Yüksek çözünürlüklü yapısal ve standart uzaya çakıştırma işlemi için FLIRT araç kutusu kullanılmıştır (9-11).

MELODIC araç kutusunda (Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components) (versiyon 3.5) uygulanan olasılıksal bağımsız bileşen analizi, ikili regresyon analizi yapmak için kullanılmıştır. Bu çalışmada daha önceki yayınlara benzer şekilde MELODIC araç kutusu kullanılmıştır (12-15). Temel bileşen analizi kullanılarak, önceden işlenmiş veriler 40 boyutlu bir alt uzaya yansıtılmış, daha sonra, 5000 permütasyon ile FSL randomizasyonu yoluyla grup farklılıkları araştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren bölgelerin etiketlenmesinde Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal atlası kullanılmıştır. Son olarak, fslstats komutu kullanılarak, gruplar arasında anlamlı derecede farklılaşan bölgelerin ortalama bağlantısallık değerleri elde edilmiş ve bu değerler hasta gruplarından alınan nöropsikolojik verilerle korelasyon analizlerinde kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Bağımsız Bileşen Grup Analizinin çıktısı olarak tanımlanan entrensek bağlantısallık ağları (CeN: serebellar ağ; DAN: dorsal dikkat ağı; DMN: olağan durum ağı; FPN: frontoparietal ağ; SMN: somatomotor ağ; SN: dikkat çekicilik ağı; VN: görsel ağ. Tüm görüntüler radyolojik bakış açılarıdadır [sol sağdadır]).

İstatistiksel analiz

Tüm veriler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir (Statistics for Windows, v. 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). Post-hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile düzeltilmiştir. Klinik semptomlar bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında karşılaştırılmış; gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı ve PD gruplarının UPDRS ve Hoehn & Yahr skorları ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Grup bağımsız bileşen analizi ile bulunan istatistiksel haritalar, Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) kullanılarak eşiklenmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda ailevi hata oranı (İng. family-wise error rate, FWE) düzeltmesi uygulanmış ve üç grup arasında karşılaştırılan dokuz dinlenme durumu ağı (İng. Resting State Network: RSN) tanımlandığından, anlamlılık eşiği $p < 0,0018$ ($0,05/3^9$) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Klinik Bulgular

On iki Parkin-pozitif hastada, Parkin geninde (PARK2) yapılan patojenik varyant değerlendirmesinde; yedi büyük homozigot delesyon, dört homozigot tek nokta değişimi ve bir vakada allellerin birinde büyük delesyon, diğer allelde ise heterozigot tek nokta değişimi saptandı.

Klinik özelliklerin karşılaştırılması sonucunda, PP-PD grubunun hastalık süresinin ($12,41 \pm 6,22$ yıl), PN-PD grubuna ($7,14 \pm 4,68$ yıl) göre anlamlı olarak daha uzun olduğu ortaya çıkmıştır ($p < 0,05$). Parkinson hastalığı grupları arasında ortalama UPDRS skorları (UPDRS toplamı, UPDRS bölüm 1, UPDRS bölüm iki ve UPDRS bölüm 3) açısından anlamlı bir fark saptanmazken (hepsi için $p > 0,05$); UPDRS bölüm 4'e göre PP-PD grubunun PN-PD grubuna göre daha fazla diskinizeye sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Son olarak, ki-kare analiziyle, PN-PD grubunun H&Y evresinin ($2,33 \pm 0,65$), PP-PD grubundan ($1,83 \pm 0,38$) anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$). Tüm grupların nöropsikolojik test puan ortalamaları tek yönlü varyans analizi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve sonuçlar grupların toplam ACE-R, JLOT ve SDMT performanslarında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$ hepsi için). Wisconsin kart sıralama testi ve Stroop test puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bonferroni post hoc analizi sonucunda, PP-PD grubunun toplam ACER skoru, JLOT skoru ve SDMT skorunun HC grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, PP-PD grubunun toplam JLOT skorları da PN-PD grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Öte yandan, PN-PD grubu herhangi bir nöropsikolojik test puanında HC grubundan anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Grup ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

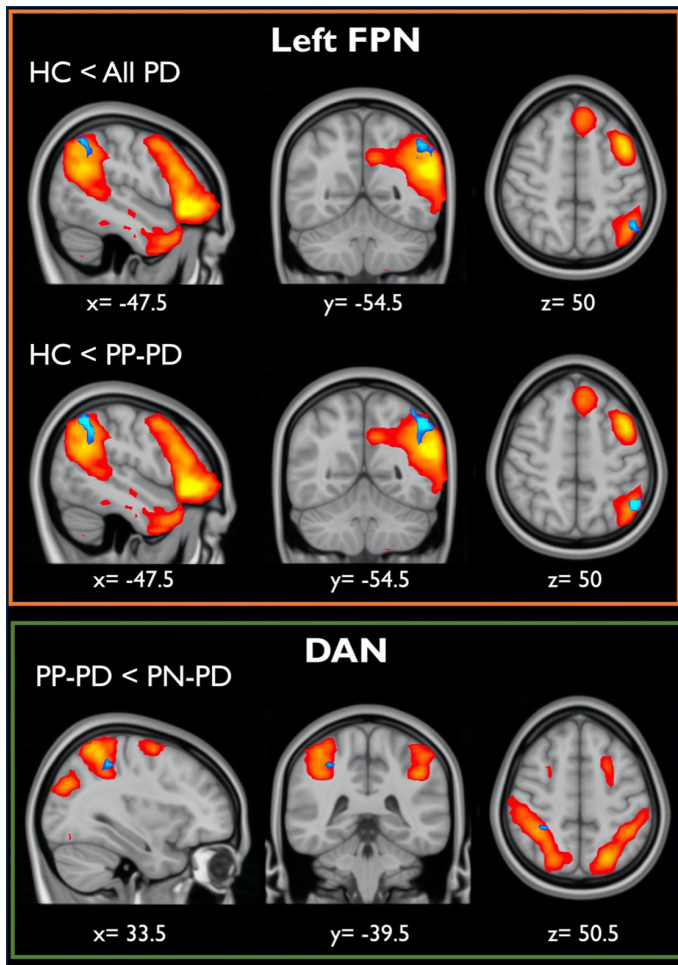
İkili regresyon analizi sonucunda gruplar arası fonksiyonel bağlantısallık değişimleri tespit edilmiştir (Şekil 2). PP-PD ve PN-PD gruplarının birleştirilmesinden oluşan all-PD (tüm-PD) grubunda sol FPN'nin angüler girus bölgesinde sağlıklı kontrollere göre artmış fonksiyonel bağlantısallık olduğu gösterilmiştir ($p=0,0013$). Buna ek olarak, PP-PD grubunda sol FPN'nin angüler girus bölgesinde HC'ye göre artmış bağlantısallık mevcuttur ($p=0,0004$). İki PD grubunun karşılaştırıldığı analizde, PP-PD grubunda sağ DAN'ın superior parietal lobül bölgesinde PN-PD grubuna göre azalmış bağlantısallık saptanmıştır ($p=0,00123$).

Daha sonra, gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren üç kümenin fonksiyonel bağlantısallık değerleri ile hasta gruplarında nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki incelenmiştir. Korelasyon analizleri, PN-PD ve PP-PD grupları arasında farklılık gösteren superior parietal lobül içeren DAN bölgesinin fonksiyonel bağlantısallığı ile JLOT skoru arasında pozitif korelasyon ($r=0,420$, $p=0,041$) olduğunu göstermiştir (Bu etkinin kantitatif bir görselleştirilmesi Şekil 3'te sunulmuştur). Diğer nöropsikolojik test puanları ile fonksiyonel bağlantısallık arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

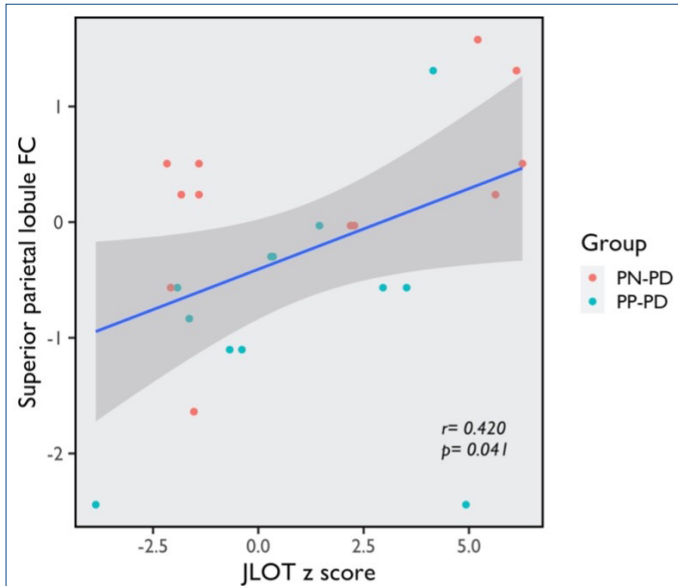
Tablo 1. Grupların nöropsikolojik değerlendirmeleri

Tests	PP-PD (n=12) Ort. ± Ss	PN-PD (n=12) Ort. ± Ss	HC (n=12) Ort. ± Ss	Statistics	p	Post-hoc
ACE-R toplam skoru	84,41±5,35	88,75±5,87	92,00±3,94	F (2)=6,278	0,005	PP-PD < HC
Stroop enterferans süresi	63,83±16,28	50,50±13,99	48,00±18,85	F (2)=3,155	0,056	-
JLOT skoru	21,33±3,77	25,00±3,07	26,18±2,52	F (2)=7,363	0,002	PP-PD < PN-PD PP-PD < HC
WCST, perseveratif hata %	13,14±3,14	17,92±8,39	16,60±8,53	F (2)=1,349	0,275	-
SDMT toplam skoru	24,58±7,45	33,16±7,14	42,90±14,67	F (2)=9,269	0,001	PP-PD < HC

ACE-R: Addenbrooke bilişsel muayene-gözden geçirilmiş; JLOT: çizgi yönü belirleme testi; SDMT: sembol sayı modaliteleri testi; WCST: Wisconsin kart eşleme testi.



Şekil 2. Gruplar arası veri güdümlü bağlantısallık analizi karşılaştırmaları (Tüm Parkinson hastaları [PD] ile sağlıklı kontroller [HC] arasındaki dorsal dikkat ağındaki [DAN] bulunan anlamlı bağlantısallık farkları üst satırda, Parkin mutasyonlu Parkinson hastaları [PP-PD] ile sağlıklı kontroller [HC] arasındaki DAN'da tespit edilen bağlantısallık farkları orta sütunda ve Parkin mutasyonu olmayan Parkinson hastaları [PN-PD] ile PP-PD arasındaki frontoparietal ağda bulunan bağlantısallık farkları alt sütunda gösterilmiştir [P < 0,0018, FWE-düzeltilmiş]. X, Y ve Z, gösterilen kesitlerin MNI koordinatlarına işaret etmektedir. Görüntüler radyolojik bakış açılarıdır, yani sağ izleyicinin solundadır).



Şekil 3. Superior parietal lobül (y eksen) ortalama bağlantısallık değerleri ile çizgi yönü belirleme testi (JLOT) z puanı (x eksen) arasındaki ilişkinin saçılım grafiği. Mavi çizgi, ilişkinin eğimini, gri bantlar ise eğimin %95 güven aralığını temsil etmektedir (FC: fonksiyonel bağlantısallık).

TARTIŞMA

Parkin geni, kromozom 6q25.2-q27 ile eşlenen en büyük insan genlerinden biridir (16). 1998 yılındaki ilk tanımlamasından bu yana, Parkin genindeki çeşitli mutasyonlar otozomal resesif PD'nin birincil nedeni olarak gösterilmiştir (17,18). Parkin gen mutasyonu olan hastaların patolojik bulguları genellikle sporadik PD'nin histolojik özelliği olarak kabul edilen Lewy cisimciği oluşumu göstermez (19). Parkin gen mutasyonlarının klinik özellikleri de sporadik PD olgularından biraz farklıdır. Buna göre hastalığın yavaş ilerlemesi, hiperrefleksi varlığı ve uykudan fayda görme en belirgin farklılıklar olarak sıralanabilir. Bu patolojik ve klinik farklılıklara dayanarak, bu çalışmada esas olarak Parkin gen mutasyonu olan PD hastalarında dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Sonuçlarımız, Parkin gen mutasyonu ile PD'de daha uzun hastalık süresi ve daha fazla diskinezi olduğunu ortaya koymuştur. PP-PD grubunda PD'nin daha erken başlangıcı göz önüne alındığında, artmış diskinezi'nin PN-PD grubuna kıyasla daha uzun süreli levodopa tedavisinden kaynaklanabileceği öne sürülebilir. Literatürde Parkin mutasyonu olan PD hastalarında bilişsel performansın korunduğuna dair veriler olsa da (20), bu çalışma ile özellikle görsel-uzamsal yetenekleri ve dikkati ölçen testlerde PP-PD grubunun performansında bozulma olduğu gösterilmiştir. Benzer bir bulgu Uslu ve ark. (21) tarafından da bildirilmiş ve Parkin mutasyonu olan PD hastalarında karmaşık görsel-uzamsal yeteneklerde bozulma olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızın ana bulguları, PP-PD grubunda diğer gruplara kıyasla iki bilişsel ağı fonksiyonel bağlantısallığındaki farklılaşmadır. Literatürde PD'de bilişsel ağlar ile ilgili çelişkili bulgular bulunurken (22); verilerimiz PD'de fonksiyonel olarak düzensiz ağların varlığını desteklemekte ve Parkin gen mutasyonu olan PD hastalarının dinlenme durumu beyin ağları hakkında ilk kişisel verileri sağlamaktadır.

Çalışmamızın ilk önemli bağlantısallık bulgusu, PP-PD ve all-PD gruplarında HC grubuna kıyasla FPN'de artmış fonksiyonel bağlantısallıktır. Literatürde FPN, bilişsel talep üzerine diğer ağların nodları ile etkileşimde olan, esnek bir merkezi bir kontrol ağı olarak bilinir (23). Dikkat kontrolünün kaynağı olarak kabul edilen büyük ölçekli bir ağ olarak, FPN öncelikle lateral dorsolateral prefrontal korteks ve posterior parietal korteksi içerir. Birçok çalışma, PD'de FPN'nin fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerini doğrulamaktadır (24-26). Bulgularımıza benzer şekilde, Matt ve ark. (25) erken PD hastalarında sol frontoparietal ağda hiperaktivasyon bildirmişlerdir. Sonuçlarımıza göre, sol FPN'nin özellikle çeşitli bilişsel görevler sırasında aktive olan ve ana bağlantı merkezlerinden biri olarak kabul edilen angüler girus bölgesine belirgin şekilde artmış fonksiyonel bağlantısallık olduğu gösterilmiştir (27). Daha önce, araştırmacılar PD'de sol angüler girusta artmış serebral bölgesel homojenliği de bildirmişlerdir (28).

Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu, PP-PD hastalarında sağ DAN'ın fonksiyonel bağlantısallığındaki bozulmadır. Yani, PP-PD grubunda PN-PD grubuna kıyasla sağ dorsal dikkat ağındaki azalmış fonksiyonel bağlantısallık mevcuttur. Dorsal dikkat ağı, beyindeki iki ana dikkat ağından biri olarak bilinir ve esas olarak yukarıdan aşağıya güdümlü istemli görsel-uzamsal dikkat süreçlerine aracılık eder (29). Bilateral intraparietal sulkus (IPS) ve frontal göz alanlarını (FEF) içerir. Literatürde, DAN genellikle çalışma belleği ve görsel-uzamsal yönlendirme becerileri ile ilişkilidir (30). Literatür doğrultusunda, DAN fonksiyonel bağlantısallık düzeyi ile JLOT toplam skoru arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. JLOT'un karmaşık görsel-uzamsal algısal süreçleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik test olduğu göz önüne alındığında, sonuçlarımız DAN'ın görsel-uzamsal işlevlerdeki rolüne dair kanıtları doğruluyor gibi görünmektedir. Ek olarak, JLOT'un sağ hemisfer anormalliklerine karşı oldukça duyarlı olduğu kabul edildiğinden, bu bulgu sağ hemisfer

yapılarının görsel-uzamsal fonksiyonlar üzerindeki rolünü daha da vurgulamaktadır. Son olarak, güncel literatür, PD'de özellikle dopaminerjik ilaca bağlı halüsinasyonlar, görsel yanlış algılamalar ve donma ile ilişkili dikkat kontrol ağlarının bozulduğunu göstermektedir (31-33).

Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri tıbbi tedavinin etkisidir. Tedavinin durdurulmasının etik olmaması sebebiyle dopaminerjik tedavi etkisi ortadan kaldırılamamıştır. Bununla birlikte, her iki PD grubundaki katılımcılar da on-state yani tedavi dönemi sırasında çalışmaya dâhil olduklarından, PD grubu karşılaştırmalarında tıbbi tedavinin bir karıştırıcı değişken olmadığını düşünmek yanlış olmayacaktır. Ayrıca, her iki gruptaki PD hastalarının L-dopa eşdeğeri günlük dozlarının aynı düzeyde olduğunu belirtmek gerekir. Son olarak, çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması da bir diğer sınırlılık olarak sıralanabilir.

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla, Parkin gen mutasyonları olan ve olmayan PD hastalarında fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerini araştıran ilk çalışma olmuştur. Bulgularımız özellikle frontoparietal ve dorsal dikkat ağlarındaki fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerinin Parkin gen mutasyonları olan PD hastalarında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Klinik verilerle desteklenen, dorsal dikkat ağındaki farklılaşmış fonksiyonel bağlantısallık, bilişsel eksikliklerle, özellikle görsel-uzamsal süreçlerde bozulmayla ilişkilendirilebilir. Gelecekteki çalışmaların Parkin gen mutasyonlarındaki spesifik ağlara odaklanması ve bağlantısallık bulgularını klinik gözlemlerle ilişkilendirmesi faydalı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2016/349).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılar veri toplanmadan önce bilgilendirilmiş onam imzalamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MÇ, HAH; Tasarım- TD; Denetleme- HAH, TD; Kaynaklar- TD, HAH; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MÇ, AK, EE, FT, BS, ZT; Analiz ve/veya Yorum- UA, MÇ; Literatür Taraması- MÇ, UA, HAH; Yazıyı Yazan- MÇ, UA; Eleştirel İnceleme- BB, ME, ZOU.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi'nin 21534 ve TSA-2022-39128 nolu proje numarasıyla desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2008;86:109-127. [Crossref]
- Skidmore FM, Yang M, Baxter L, Deneen von KM, Collingwood J, He G, et al. Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *Neuroimage.* 2013;75:249-261. [Crossref]
- Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P, Chen NK. Neuroimaging of Parkinson's disease: expanding views. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;59:16-52. [Crossref]
- Lesage S, Lunati A, Houot M, Romdhan SB, Clot F, Tesson C, et al. Characterization of recessive Parkinson disease in a large multicenter study. *Ann Neurol.* 2020;88(4):843-850. [Crossref]
- Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126:1279-1292. [Crossref]
- Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology.* 2007;69:2093-104. [Crossref]
- Emekli I, Tepgeç F, Samancı B, Toksoy G, Kına GH, Tüfekçioğlu Z, et al. Clinical and molecular genetic findings of hereditary Parkinson's patients from Turkey. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;93:35-39. [Crossref]
- Bilgic B, Bayram A, Arslan AB, Hanagasi HA, Dursun B, Guvit H, et al. Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):562-566. [Crossref]
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage.* 2002;17(2):825-841. [Crossref]
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* 2002;17(3):143-155. [Crossref]
- Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal.* 2001;5(2):143-156. [Crossref]
- van Harten TW, Dzyubachyk O, Bokkers RP, Wermer MJ, van Osch MJ. On the ability to exploit signal fluctuations in pseudocontinuous arterial spin labeling for inferring the major flow territories from a traditional perfusion scan. *Neuroimage.* 2021;230:117813. [Crossref]
- Canu E, Agosta F, Tomic A, Sarasso E, Petrovic I, Piramide N, et al. Breakdown of the affective-cognitive network in functional dystonia. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(11):3059-3076. [Crossref]
- Beckmann KM, Wang-Leandro A, Richter H, Bektas RN, Steffen F, Denner M, et al. Increased resting state connectivity in the anterior default mode network of idiopathic epileptic dogs. *Sci Rep.* 2021;11(1):23854. [Crossref]
- Stoessel MC, Esser RW, Gamer M, Büchel C, von Leupoldt A. Dyspnea catastrophizing and neural activations during the anticipation and perception of dyspnea. *Psychophysiology.* 2018;55(4):e13004. [Crossref]
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998;392:605-608. [Crossref]
- Shimura H, Hattori N, Kubo SI, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet.* 2000;25:302-305. [Crossref]
- Hedrich KC, Eskelson B, Wilmot K, Marder J, Harris J, Garrels, H. et al. Distribution, type and origin of Parkin mutations: review and case studies. *Mov Disord.* 2004;19:1146-1157. [Crossref]
- Farrer M, Chan P, Chen R, Loius Tan MD, Sarah Lincoln BS, Hernandez BS, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol.* 2001;50:293-300. [Crossref]
- Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet AM. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotyp? *Ann Neurol.* 2003;54:176-185. [Crossref]
- Uslu A, Ergen M, Demirci H, Lohmann E, Hanagasi HA, Demiralp T. Event-related potential changes due to early-onset Parkinson's disease in parkin (PARK2) gene mutation carriers and non-carriers. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(7):1444-1452. [Crossref]
- Ay U, Guvit IH. Alterations in large-scale intrinsic connectivity networks in the Parkinson's disease-associated cognitive impairment continuum: a systematic review. *Arch Neuropsychiatry.* 2022;59(Suppl 1):57-66. [Crossref]
- Zanto TP, Gazzaley A. Fronto-parietal network: flexible hub of cognitive control. *Trends Cogn Sci.* 2013;17(12):602-603. [Crossref]
- Cascone AD, Langella S, Sklerov M, Dayan E. Fronto-parietal network resilience is associated with protection against cognitive decline in Parkinson's disease. *Commun Biol.* 2021;4(1):1021. [Crossref]
- Matt E, Foki T, Fischmeister F, Pirker W, Haubenberger D, Rath J, et al. Early dysfunctions of fronto-parietal praxis networks in Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behav.* 2017;11:512-525. [Crossref]
- Vervoort G, Alaerts K, Bengevoord A, Nackaerts E, Heremans E, Vandenberghe W, et al. Functional connectivity alterations in the motor and fronto-parietal network relate to behavioral heterogeneity in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;24:48-55. [Crossref]
- Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *The Neuroscientist.* 2013;19(1):43-61. [Crossref]
- Choe IH, Yeo S, Chung KC, Kim SH, Lim S. Decreased and increased cerebral regional homogeneity in early Parkinson's disease. *Brain Res.* 2013;1527:230-237. [Crossref]
- Jerde TA, Merriam EP, Riggall AC, Hedges JH, Curtis CE. Prioritized maps of space in human frontoparietal cortex. *J Neurosci.* 2012;32(48):17382-17390. [Crossref]
- Majerus S, Péters F, Bouffier M, Cowan N, Phillips C. The dorsal attention network reflects both encoding load and top-down control during working memory. *J Cogn Neurosci.* 2018;30(2):144-159. [Crossref]
- Maidan I, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Altered organization of the dorsal attention network is associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;63:77-82. [Crossref]
- Muller AJ, Shine JM, Halliday GM, Lewis SJ. Visual hallucinations in Parkinson's disease: theoretical models. *Mov Disord.* 2014;29(13):1591-1598. [Crossref]
- Shine JM, Halliday GM, Gilat N, Matar E, Bolitho SJ, Carlos M, et al. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2206-2219. [Crossref]