

Parkinsoniyen Görsel Halüsinasyonların Habercisi: Artmış Beta ve Gamma Koherans

Indicators of Parkinsonian Visual Hallucinations: Enhanced Beta and Gamma Coherence

¹Reyyan UYSAL KABA^{1,2}, ³Bahar GÜNTEKİN^{3,6}, ⁴Tuba AKTÜRK⁴, ⁵Nesrin HELVACI YILMAZ⁵, ⁶Lütfü HANOĞLU^{5,6}

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medipol Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektrofizyoloji Programı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Görsel halüsinasyonlar, Parkinson hastalığının yaygın görülen non-motor semptomlarından birisidir. Halüsinasyonların patofizyolojisini anlamaya yönelik çeşitli teoriler öne sürülmüş olsa da altta yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmanın amacı, halüsinasyonu olan ve olmayan Parkinson hastalarında spontan beyin aktivitesini EEG kullanarak incelemek, elektrofizyolojik bulguların hastaların davranışsal ve nöropsikolojik durumlarıyla ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 10 halüsinasyonlu Parkinson hastası, 10 halüsinasyonsuz Parkinson hastası ve 10 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 30 katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcıların kortikal elektriksel aktivitesi gözler açık ve gözler kapalı durumda spontan EEG ile kaydedilmiştir. Görsel ve sözel bellek, görsel-mekansal beceriler, yürütücü işlevler ve davranışsal/duygusal değişkenler nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sağlıklı yaşlılarda gözler kapatıldığında, gözler açık duruma kıyasla alfa gücünde anlamlı bir artış olmasına rağmen halüsinasyonlu

hasta grubunda gözler kapalı durumda alfa aktivitesinde artış görülmemiştir. Halüsinasyonlu Parkinson hastalarında anlamlı derecede yüksek yaygın interhemisferik beta ve gama koherans, halüsinasyonu olmayan hasta grubunda ise anlamlı derecede düşük interhemisferik alfa koherans gösterilmiştir. Bunun yanında, halüsinasyonlu Parkinson hastaları, halüsinasyonsuz gruba kıyasla daha yüksek Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) puanı ve REM Uykusu Davranış Bozukluğu Anketi puanı, daha düşük UPDRS (Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği – Unified Parkinson's Disease Rating Scale) motor performans ve daha fazla Stroop-hata puanı göstermiştir.

Sonuç: Halüsinasyonlu Parkinson hastalarında anormal ölçüde artmış yaygın dinlenim durumu EEG aktivitesi ve yürütücü işlevlerde bozulma eğilimi görülmüştür. Bu sonuçlar, Parkinsoniyen görsel halüsinasyonların yürütücü işlevler ve bazı kortikal networklerdeki işlevsel bozulmalarla ilişkili olduğunu öne süren teorilerle uyumludur.

Anahtar Sözcükler: EEG, görsel halüsinasyon, koherans analizi, nöropsikolojik değerlendirme, Parkinson hastalığı

ABSTRACT

Introduction: Visual hallucinations are one of the common non-motor symptoms of Parkinson's disease. Although various theories have been proposed, the pathological mechanism is not fully understood. This study aimed to investigate spontaneous brain activity in hallucinated and non-hallucinated patients with Parkinson's disease (PD) by using EEG and also its relevance to the behavioral and neuropsychological status of patients.

Methods: A total of 30 people were included in the study: 10 hallucinated PD patients, 10 non-hallucinated PD patients, and 10 healthy controls. Spontaneous EEG data were recorded in eyes-open and eyes-closed conditions. A neuropsychological battery was used to evaluate visual and verbal memory, visuo-spatial abilities, executive functions, and behavioral/emotional status of participants.

Results: The hallucinated group did not show an increase in alpha power activity in response to eye closure, although healthy controls showed a significant increase in alpha power in eyes closed condition.

Parkinson's disease patients with hallucinations showed significantly higher intra-hemispheric beta and gamma coherence and the non-hallucinated group demonstrated significantly lower inter-hemispheric alpha coherence. Additionally, Hallucinated PD patients showed higher NPI (Neuropsychiatric Inventory) scores and RBD-SQ (REM Behavior Disorder Screening Questionnaire) scores, lower motor scores (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS), and a higher number of Stroop Test errors compared to non-hallucinated PD patients.

Conclusion: Increased abnormal resting-state EEG activity and a tendency towards greater impairment of executive functions were seen in hallucinated PD patients. These results can be interpreted as an abnormal resting activity in cortical networks that may underlie their visual hallucinations symptoms.

Keywords: Coherence analysis, EEG, neuropsychological assessment, Parkinson's disease, visual hallucination

Cite this article as: Uysal Kaba R, Güntekin B, Aktürk T, Helvacı Yılmaz N, Hanoğlu L. Parkinsoniyen Görsel Halüsinasyonların Habercisi: Artmış Beta ve Gamma Koherans. Arch Neuropsychiatry 2025;62:324–332. doi: 10.29399/npa.28847

Öne Çıkan Noktalar

- Halüsinasyonu olan ve olmayan Parkinson hastaları ile kontroller incelenmiştir.
- Halüsinasyonlu grupta intra-hemisferik beta ve gama koherans daha yüksektir.
- Halüsinasyonsuz grupta daha düşük inter-hemisferik alfa koherans görülmüştür.
- Halüsinasyonlu grupta daha fazla motor ve non-motor semptom görülmüştür.
- Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar artmış istirahat EEG aktivitesiyle ilişkilidir.

GİRİŞ

Halüsinasyonlar, Parkinson hastalığının (PH) yaygın nonmotor semptomlarından biridir. Çoğunlukla bilişsel bozukluklar ve REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RBD) da halüsinasyonlara eşlik eder (1). Parkinson hastalarının yaklaşık üçte biri görsel halüsinasyonlardan muzdariptir ve bu durum hem hastaların hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini ve doyumunu etkilemektedir (2). Parkinson görsel halüsinasyonları (PVH) çoğunlukla tehdit edici değildir. Kısmi veya bütün insan, hayvan ve nesne figürlerinden oluşur. Hastalık ilerledikçe bilişsel bozulma ve halüsinasyonların yaygınlığı artar, halüsinasyonlara ilişkin içgörü ise azalır (2).

Görsel halüsinasyonların altında yatan mekanizmalar konusunda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Disinhibisyon fenomeni olarak bilinen hipoteze göre, bazı nöral yapıların disinhibisyonu kontrol dışı kortikal uyarımlara neden olmaktadır. Bu nöral aktivite halüsinasyonlara yol açmaktadır. Bu açıdan görsel halüsinasyonların varlığı, kolinergik eksiklik ile de ilişkilendirilmiştir. Görsel çağrışım alanları, yetersiz asetilkolin salınımı veya kullanımı nedeniyle uygunsuz şekilde uyarılarak halüsinasyonlara yol açar. Fakat bu görsel halüsinasyonlar kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilebilirler (3,4). Anormal ERG (elektroretinogram) ve VEP'ler (görsel uyarılmış potansiyeller), diplopi, keskinlik kaybı, hareket veya renk algısında bozulmalar gibi görme ile ilişkili bir takım problemler görsel halüsinasyonlara katkıda bulunan diğer olası faktörlerdir (4,5). Yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya işlev bozuklukları, dikkat eksikliği (6,7), anormal gerçeklik algısına neden olan frontal takipte bozulma ve inhibisyon eksikliği (8) ve anormal derecede artmış dinlenme DMN (Olağan/Dinlenme Durumu Ağı) aktivitesi gibi görsel kortikal sorunlar halüsinasyonların ortaya çıkmasından sorumlu olabilir (9). Tüm bu hipotezlere ve olası açıklamalara rağmen, Parkinson görsel halüsinasyonlarının (PVH) altında yatan mekanizma hâlâ tam olarak bilinmemektedir.

Parkinson hastalığının elektrofizyolojik özelliklerini anlamak halüsinasyonların kökeninin de daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Literatürde Parkinson hastaları ile ilgili olarak raporlanan en belirgin EEG bulgusu beyin aktivitesindeki yaygın kortikal yavaşlamadır. Bazı çalışmalarda bu yavaşlama hastalığın fizyopatolojik özellikleri kapsamında ele alınırken (10), diğer çalışmalarda bilişsel gerileme ve demans ile ilişkilendirilmektedir (11,12). Çalışmaların bir kısmı bilişsel bozukluğu olan Parkinson hastalarının istirahat EEG kayıtlarında yavaş beyin osilasyonlarında artış ve hızlı beyin osilasyonlarında azalma olduğunu bildirmiştir (13-15). Öte yandan, Moazami-Goudarzi ve arkadaşları, (2008) koherans analizini kullandıkları çalışmalarında Parkinson hastalarının frontal alanda teta, yüksek-beta ve gamada artış, parietal alanda ise azalmış 10 Hz alfa aktivitesi gösterdiklerini bildirmiştir (16). Benzer şekilde, farklı grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada demanslı Parkinson

hastaları (PDD) yüksek frontal-okspital interhemisferik beta koherans göstermiştir. Ayrıca frontal bölgedeki interhemisferik alfa ve beta koherans PDD'de en yüksek, Alzheimer hastalarında ise en düşük bulunmuştur (17). Literatürdeki çalışmalar topluca ele alındığında, Parkinson hastalarında spontan EEG kayıtlarının güç ve koherans analizi sonuçlarının frekans ve topoloji açısından çeşitlilik gösterdiği görülmektedir.

PVH'nin elektrofizyolojik korelatlarını anlamak için birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, dinlenme durumunu inceleyen çalışmalar çoğunlukla MRG çalışmalarıdır. Sadece birkaç çalışma, halüsinasyonları olan ve olmayan Parkinson hastalarının dinlenme durumu EEG kayıtlarını karşılaştırmaktadır. Dauwan ve arkadaşları, (2019) görsel halüsinasyonları olan Parkinson hastalarında, halüsinasyonları olmayan hastalara kıyasla artmış teta aktivitesi, azalmış beta ve gama aktivitesi raporlamıştır (18). Babiloni ve arkadaşları (2020) ise halüsinasyon semptomları olan Parkinson hastalarının kortikal aktivitelerinin daha yüksek posterior alfa ile karakterize olduğunu göstermiştir (19). Bir diğer çalışmada, artmış gama bandı aktivitesinin ve gama koheransının Parkinsoniyen görsel halüsinasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Bu bulgular Parkinson hastalığı (PH) ve halüsinasyonların elektrofizyolojik özellikleri hakkında genel bir fikir verirken, PVH'nin nöronal mekanizmasını anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu da göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı Parkinsoniyen halüsinasyonların elektrofizyolojik özelliklerini ve bunların kortikal ağlarla olası ilişkilerini araştırmaktır. Ayrıca, halüsinasyonların nöral korelatları ile PH'nin nöropsikolojik/davranışsal özellikleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda, spontan EEG verileri alfa, beta ve gama frekansları koherans ve güç açısından analiz edilmiş ve elde edilen bulgular literatür verileri ışığında tartışılmıştır.

YÖNTEM

Katılımcılar

Etik kurul onayının ardından, her bir katılımcı veya yasal vasisi tarafından bilgilendirilmiş onam imzalanmış ve toplam otuz katılımcı çalışmaya dâhil edilmiş. Örneklem grubu on halüsinasyon gören Parkinson hastası, on halüsinasyon görmeyen Parkinson hastası ve on yaşlı sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Bilişsel değişkenleri kontrol altında tutmak ve yalnızca halüsinasyonla ilişkili elektrofizyolojik faktörleri ortaya çıkarabilmek için, iki hasta grubunun genel bilişsel durum Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) (21) ve Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) (22) testi ile eşitlenmiştir. Böylece elde edilen elektrofizyolojik/nöropsikometrik fark, katılımcıların demansiyel düzeylerinin farklı olmasına değil halüsinasyon durumlarındaki farka atfedilebilmiştir. Parkinson hastalığı tanısı, hareket bozukluğu uzmanları tarafından İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterleri çerçevesinde konulmuştur. Parkinson hastalığı dışında psikiyatrik veya nörolojik hastalığı olanlar, kafa travması, serebrovasküler atak, ensefalit veya toksik ajanlara maruz kalan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan Parkinson hastalarının UPDRS (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği) toplam ve motor puanları hesaplanmış, Hoehn-Yahr (HY) evreleri belirlenmiştir (23). Antiparkinsoniyen ilaç tedavisi her hasta için incelenmiş ve günlük L-dopa eşdeğer dozları hesaplanmıştır. Antipsikotik veya antikolinergik ilaç almak bir dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Parkinson hastalarının halüsinasyon durumunu belirlemek için Miami Üniversitesi Parkinson Hastalığı Halüsinasyon Ölçeği (UM-PDHQ) kullanılmıştır (24). Halüsinasyonlu gruptaki tüm hastalarda kompleks görsel halüsinasyonlar mevcuttur, halüsinasyon görmeyen gruptaki hastalarda ise varlık halüsinasyonları, geçiş halüsinasyonları, görsel illüzyonlar gibi minör halüsinasyonlar da dâhil olmak üzere hiç bir halüsinatif deneyim bulunmamaktadır. Hastaların afektif ve davranışsal durumlarını değerlendirmek için Geriatrik

Depresyon Ölçeği (25), REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RBD) Tarama Anketi (RBD-SQ) ve Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) (26) uygulanmıştır.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Bellek, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal işlevler olmak üzere üç bölümden oluşan bir nöropsikolojik değerlendirme bataryası kullanılmıştır. Bellek için Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (27), WMS (Wechsler Memory Scale) görsel ve mantıksal bellek alt testleri (28); yürütücü işlevler için Stroop Testi (28), Sözel Akıcılık Testi, Saat Çizme Testi (29); görsel-uzamsal işlevler için Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi ve Benton Yüz Tanıma Testi-kısa form kullanılmıştır (29,30). Parkinson hastalarının demans evrelemesi Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) ile yapılmıştır. (21).

EEG Kaydı

EEG kaydı loş bir şekilde aydınlatılmış, gürültüden izole edilmiş uygulama odasında alınmış, katılımcılara rahatça oturmaları söylenmiştir. Spontan EEG, gözler açık ve gözler kapalı koşullarda 32 kanaldan dörder dakika süreyle kaydedilmiştir. Ag/AgCl elektrotlar elastik kep (easy cap) ile kafa derisine uluslararası 10–20 sistemine göre yerleştirilmiştir. A1 ve A2 (kulak memesi) elektrotları referans olarak kullanılmış ve elektrookülogram (EOG) gözün üst medial ve lateral orbital kenarından kaydedilmiştir. EEG, BrainAmp 32 kanallı DC Sistemi ile yükseltilmiş ve BrainVision Recorder (Brainproduct, Münih, Almanya) kullanılarak 500 Hz örnekleme hızı ve 0,01–250 Hz bant limitleri ile kaydedilmiştir. EEG empedansları 10 kΩ'un altında tutulmuştur. Kayıtlar boyunca tüm denekler görsel olarak izlenmiştir.

Veri Ön İşleme ve Analizi

EEG verilerinin ön işlenmesi ile güç spektrumu ve koherans analizi için Brain Vision Analyzer 2.1 kullanılmıştır. EEG verilerine 50 Hz notch filtresi uygulanmıştır. Gözler açık ve gözler kapalı veriler üst üste binmeyecek şekilde birer saniyelik epoklara bölünmüş, ardından, manuel olarak artefakt rejection işlemi yapılmış, göz kırpması, nabız veya kas hareketi içeren epoklar çıkarılmıştır. Gözler açık ve gözler kapalı koşulların epok sayıları dengelenmiştir.

Güç Spektrumu Analizi FFT (Hızlı Fourier Dönüşümü) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her epok için FFT ve ardından tüm epokların ortalaması hesaplanmıştır. Ortalama veriler üzerinde, her bir frekans bandının [alfa (7,8–13 Hz), beta (15–25 Hz) ve gama (25–48 Hz)] en yüksek güç değerleri (μV^2) F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, T7, T8, TP7, TP8, P3, Pz, P4, P7, P8, O1, Oz, O2 elektrotları için kaydedilmiştir. Ardından her frekans için grubun büyük ortalaması (grand average) alınmıştır.

On dokuz elektrot çiftine (F3-TP7, F4-TP8, F3-P7, F4-P8, F3-P3, F4-P4, F3-O1, F4-O2, C3-P7, C4-P8, C3-O1, C4-O2, F3-F4, C3-C4, T7-T8, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2) Koherans Analizi uygulanmış ve alfa (8–13 Hz), beta (15–25 Hz) ve gama (25–48 Hz) frekansları için koherans değerleri incelenmiştir. Cross-spektrum/oto-spektrum yöntemi ile aşağıda ifade edilen matematiksel formül kullanılmıştır:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$$

Koherans değerlerinin dağılımını normalleştirmek için Fisher'in Z Dönüşümü kullanılmıştır. Her bir kişi için, maksimum koherans Z skorunun tepe noktası sırasıyla her bir elektrot çifti için kaydedilerek listelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 (IBM, ABD) ve TIBCO Statistica (StatSoft GmbH, Almanya) yazılımları kullanılmıştır. Güç spektrumu analizi Grup $\times$ [Durum $\times$ Lokasyon $\times$ Hemisfer] olarak tasarlanmıştır. Tekrarlı ölçümler

ANOVA, alfa (8–13 Hz), beta (15–25 Hz) ve gama (25–48 Hz) frekans bantlarının güç spektrumu analizi için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Tekrarlı ölçümler ANOVA, denekler arası faktör olarak Grup (halüsinasyonlu PH, halüsinasyonsuz PH ve sağlıklı kontroller) ve denek içi faktörler olarak Durum (gözler açık ve gözler kapalı), Lokasyon (frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal 1, parietal 2 ve oksipital) ve Hemisfer (sol, sağ) olmak üzere $3 \times (2 \times 7 \times 2)$ deseni ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda, Greenhouse-Geisser düzeltmeli p-değerleri rapor edilmiş ve Post hoc analiz için Bonferroni testi yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalar için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Tekrarlı ölçümler ANOVA analizleri, hemisfer içi (intrahemisferik) ve hemisferler arası (interhemisferik) koherans ölçümü için üç frekansta (alfa, beta ve gama) ayrı ayrı çalıştırılmıştır.

Intrahemisferik koherans için, tekrarlı ölçümler ANOVA Grup (3) $\times$ [Durum (2) $\times$ Elektrot Çiftleri (12) $\times$ Hemisfer (2)] tasarımı ile gerçekleştirilmiştir. Modelde, Grup (Halüsinasyonlu PH, halüsinasyonsuz PH ve sağlıklı kontroller) denekler arası faktör; Durum (gözler açık ve gözler kapalı), Elektrot Çiftleri (F3-TP7, F4-TP8, F3-P7, F4-P8, F3-P3, F4-P4, F3-O1, F4-O2, C3-P7, C4-P8, C3-O1, C4-O2) ve Hemisfer (sol, sağ) denek içi faktörlerdir.

Interhemisferik koherans analizi Grup (3) $\times$ [Durum (2) $\times$ Elektrot Çiftleri (7)] olarak tasarlanmıştır. Interhemisferik koherans için denekler arası faktör üç katılımcı grubudur. İki denek içi faktör vardı: Durum (gözler açık ve gözler kapalı) ve Elektrot çiftleri (F3-F4, C3-C4, T7-T8, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2). Bu koherans analizleri için Greenhouse-Geisser düzeltmeli p-değerleri rapor edilmiş ve Post hoc analiz için Bonferroni testi yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalar için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir.

Nöropsikolojik ve davranışsal verilerde, gruplar arası karşılaştırmalar için Bağımsız Örneklem - Kruskal-Wallis testi, iki gruplu karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir.

BULGULAR

Nöropsikolojik ve Davranışsal Değerlendirme

Demografik ve klinik değişkenler Tablo 3.1.1'de görülmektedir. İstatistiksel analize göre, iki hasta grubu arasında yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, HY evreleri, L-Dopa eşdeğer dozları ve depresyon skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bununla birlikte, PVH grubunun UPDRS motor skorları halüsinasyon görmeyen gruptan ($p=0,023$), depresyon skorları ise sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,015$).

REM Uykusu Davranış Bozukluğunu değerlendirmek için RBD anketi (RBD-SQ) kullanılmış olup (kesme noktası ≥ 6) (31) PVH grubu, hem halüsinasyon görmeyen Parkinson hastalarından hem de kontrol grubundan daha fazla RBD semptomu göstermiştir (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,000$). Nöropsikiyatrik envanter toplam puanına göre, halüsinasyon gören grup, halüsinasyon görmeyen gruba kıyasla daha fazla nöropsikiyatrik semptom göstermiştir ($p=0,022$). Apati, anksiyete, depresyon, hezeyan, halüsinasyon, uyku, iştah gibi 12 alt bileşeni ölçen envanterin toplam puanındaki bu farklılığın hangi alt test (ler) den kaynaklandığını belirlemek için ileri analizler yapılmıştır. Halüsinasyon gören grupta NPI'nın uyku bozuklukları ve depresyon alt skorları daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

İki hasta grubunun elektrofizyolojik sonuçlarındaki farklılığı diğer bilişsel alanlardaki farklılıklara değil bizatihi halüsinasyonların varlığına bağlayabilmek için iki hasta grubunun genel bilişsel durumu CDR ve MMSE profilleri açısından eşleştirilmiştir. Bu nedenle, halüsinasyon gören ve görmeyen PH grupları arasında CDR veya MMSE skorları açısından

anlamli bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bununla tutarlı olarak, iki hasta grubu bilişsel testlerin hiçbirinde anlamlı farklılık göstermemiştir. Buna rağmen, halüsinasyon gören grup neredeyse tüm alanlarda halüsinasyon görmeyen gruptan daha düşük bilişsel performans gösterme eğilimindeydi.

Beklendiği gibi, her iki hasta grubu da neredeyse tüm bilişsel testlerde sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde daha düşük performans göstermiştir. Sadece yüz tanıma ve Stroop-süre skorlarında hasta grupları sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde farklılaşmamıştı ($p > 0,05$). Halüsinasyonlu grup daha yüksek Stroop-hata skoruna sahipken, halüsinasyonsuz grup -kontrol grubuna kıyasla- daha yüksek Stroop-düzeltilme skoru göstermiştir (sırasıyla; $p=0,019$, $p=0,015$). Bu Stroop sonuçları, iki hasta grubu arasında hata yapma ve bunları düzeltme konusunda yürütücü işlevlerdeki farklılığın bir işareti olarak kabul edilebilir. Betimsel veriler ve gruplar arası istatistiksel sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

Güç Spektrum Analizi

Alfa: Alfa aktivitesi için yapılan tekrarlı varyans analizi, *Durum* değişkeni için gözler kapalı durumda daha yüksek alfa gücüne işaret eden anlamlı bir etki ortaya koymuştur [$F_{(1,27)}=6,757$, $p=0,015$]. *Lokasyon* değişkeni için parietal ve oksipital bölgelerde daha yüksek alfa gücüne işaret eden anlamlı bir etki gözlenmiştir [$F_{(6,162)}=7,184$, $p=0,003$]. *Durum* × *Lokasyon* × *Grup* için de anlamlı bir etkileşim etkisi gözlenmiş olup, sağlıklı kontrollerin spontan EEG alfa gücünün gözler kapalı durumda oksipital ve parietal bölgelerde gözler açık duruma kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [$F_{(12,162)}=2,917$, $p=0,017$]. Bu artış halüsinasyonları olan veya olmayan her iki hasta grubunda da görülmemiştir (Şekil 1 ve 2).

Beta: Beta bandı güç spektrumu için yapılan tekrarlı ANOVA ölçümüne göre anlamlı bir *Grup* etkisi bulunmamıştır [$F_{(2,27)}=0,594$, $p > 0,05$]. *Durum* değişkeni için gözler açık durumda daha yüksek beta gücünü gösteren

Tablo 1. Demografik ve davranışsal veriler

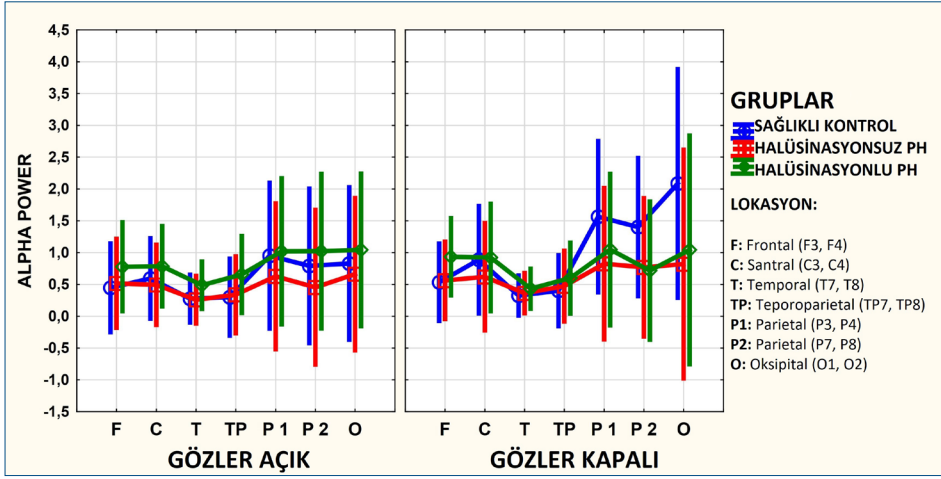
	Sağlıklı Kontrol (n=10 3E, 7K)		Halüsinasyonsuz PH (n=10 2E, 8K)		Halüsinasyonlu PH (n=10 1E, 9K)		p		
	$\bar{x}$	S. S	$\bar{x}$	S. S	$\bar{x}$	S. S			
Yaş	60,7	7,01	70,2	6,89	68,2	6,23	0,017*	0,017**	0,622
Eğitim	8,8	3,68	5,7	4,74	5	4,71	0,081	0,043**	0,676
Hastalık süresi (yıl)			6,3	2,41	7,4	4,38			0,938
UPDRS (motor)			17,8	6,03	31,3	14,94			0,023***
Hoehn-Yahr Evre			1,9	0,74	1,9	0,99			0,872
L-Dopa Eşdeğer Dozu			796,44	221,29	541,75	291,94			0,067
GDÖ	7,4	5,89	13,8	6,14	14,5	5,93	0,063	0,015	0,909
NPI (S x Ş)			12,56	11,33	29,8	15,29			0,022***
RBD	2,6	1,9	5,4	2,88	6,4	2,5	0,276	0,000**	0,008***
MU-PHHÖ			0	0	9,7	1,88			0,000***

GDÖ: geriatrik depresyon ölçeği; MU-PHHÖ: Miami Üniversitesi Parkinson hastalığı halüsinasyon ölçeği; NPI: nöropsikiyatrik envanter (S x Ş: Sıklık x Şiddet); PH: Parkinson hastalığı; RBD anketi: REM uykusu davranış bozukluğu tarama anketi; UPDRS: birleştirilmiş Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (unified Parkinson's disease rating scale); p*: sağlıklı kontrol ile halüsinasyonsuz grup karşılaştırması; p**: sağlıklı kontrol ile halüsinasyonlu grup karşılaştırması; p***: halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz grup karşılaştırması.

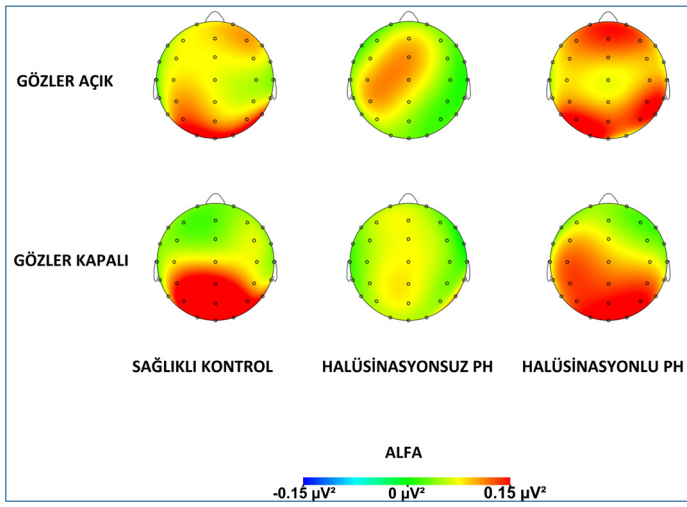
Tablo 2. Nöropsikolojik testlerin sonuçları

	Sağlıklı kontrol (n=10 3E, 7K)		Halüsinasyonsuz PH (n=10 2E, 8K)		Halüsinasyonlu PH (n=10 1E, 9K)		p		
	$\bar{x}$	S. S	$\bar{x}$	S. S	$\bar{x}$	S. S			
CDR	0	0	1,05	1,42	1	0,67	0,000*	0,000**	0,405
MMSE	27,8	1,55	21	7,24	19,7	4,52	0,001*	0,000**	0,239
SBST- gecikmiş hatırlama	13,5	1,08	6,6	3,92	3,3	3,92	0,000*	0,000**	0,077
SBST- tanıma	1,3	1,16	4,5	1,27	7	3,37	0,000*	0,000**	0,117
SBST- toplam öğrenme	122	12,11	65,8	17,1	53,9	24,1	0,000*	0,000**	0,289
WMS (görsel) anlık hatırlama	9,6	2,8	4,5	3,21	1,9	1,85	0,003*	0,000**	0,078
WMS (görsel) gecikmiş hatırlama	11,4	2,37	6,1	3,67	3,9	3,31	0,004*	0,000**	0,138
Sözel akıcılık- semantik	21,7	6,27	14	4,32	11	3,5	0,002*	0,000**	0,137
Sözel akıcılık- fonemik	31,7	10,69	16	9,08	13	2,98	0,008*	0,001**	0,499
Sözel akıcılık- alternan	8,2	2,2	4,5	2,42	4,2	2,1	0,002*	0,001**	0,789
BYT	26,4	9,34	22,6	10	25,9	10,31	0,102	0,675	0,519
ÇYBT	22,1	5,45	14,25	6,65	15	7,58	0,016*	0,096	0,714
Saat çizim	3,9	0,32	2,7	1,42	1,6	1,35	0,035*	0,000**	0,077
Stroop-süre	44,89	11,85	62,17	41,53	69,4	38,22	0,345	0,205	0,855
Stroop-hata	0,44	0,73	5,67	6,25	9,6	10,29	0,095	0,019**	0,71
Stroop-düzeltilme	1,33	1,87	6,67	5,24	4,6	3,97	0,015*	0,095	0,521

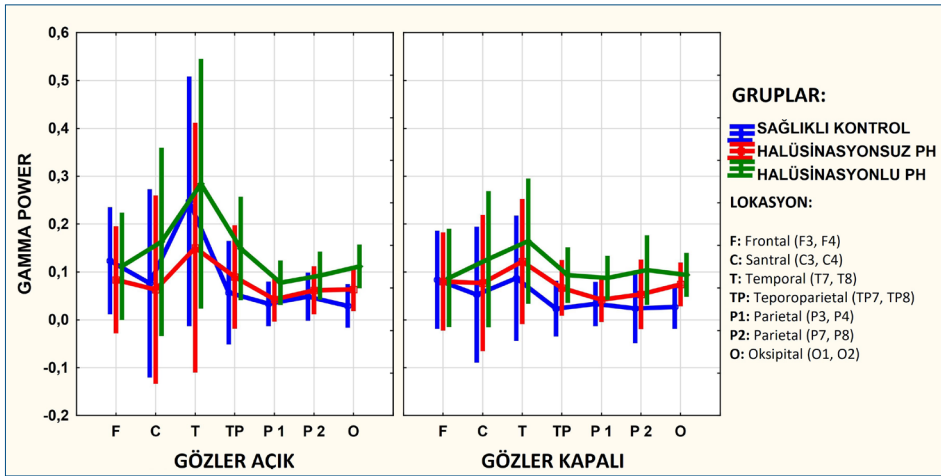
BYT: Benton yüz tanıma testi; CDR: klinik demans derecelendirme ölçeği; ÇYBT: Benton çizgi yönü belirleme testi; MMSE: mini mental durum muayenesi testi; PH: Parkinson hastalığı; SBST: Öktem sözel bellek süreçleri testi; WMS: Wechsler görsel bellek testi; p*: sağlıklı kontrol ile halüsinasyonsuz grup karşılaştırması; p**: sağlıklı kontrol ile halüsinasyonlu grup karşılaştırması; p***: halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz grup karşılaştırması.



Şekil 1. Her iki PH grubunda oksipital ve parietal bölgelerde gözler kapalı alfa gücü sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 2. Kontrol grubu oksipital bölgede daha yüksek gözler kapalı alfa gücüne sahipken, halüsinasyonlu Parkinson hastalarında gözler açık alfa gücü genel bir artış göstermiştir.



Şekil 3. Gruplar arası analize göre, halüsinasyonlu Parkinson hastaları grubu özellikle gözler açık durumda, santral ve temporal bölgelerindeki gama gücü spektrumunda artış eğilimi göstermiştir.

anlamlı bir etki [$F_{(1,27)}=6,315$, $p=0,018$] ve *Lokasyon* faktörü için temporal bölgede daha yüksek beta gücünü gösteren anlamlı bir etki [$F_{(6,162)}=4,552$, $p=0,008$] görülmüştür. *Durum* $\times$ *Lokasyon* için anlamlı bir etkileşim etkisi gözlenmiş olup spontan EEG beta gücünün gözler açık koşulda temporal bölgede anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir [$F_{(6,162)}=3,227$, $p=0,030$].

Gama: Gama bandı gücü değerlerini analiz etmek için yapılan ANOVA, *Durum* [$F_{(1,27)}=6,741$, $p=0,015$], *Lokasyon* [$F_{(6,162)}=5,977$, $p=0,003$] ve *Durum*

$\times$ *Lokasyon* [$F_{(6,162)}=5,489$, $p=0,004$] etkileşim etkisi için anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre spontan gama aktivitesinin gücü spektrum değeri, gözler açık durumda temporal bölgede anlamlı derecede daha yüksektir. ANOVA, gruplar arasında anlamlı bir etki göstermese de ($F_{(2,27)}=1,554$, $p>0,05$), PVH grubunun spontan EEG gama gücü hem gözler açık hem de gözler kapalı durumda halüsinasyonsuz PH grubu ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir. Bu eğilim özellikle gözler açık durumda santral ve temporal alanlarda ortaya çıkmıştır (Şekil 3).

Koherans Analizi

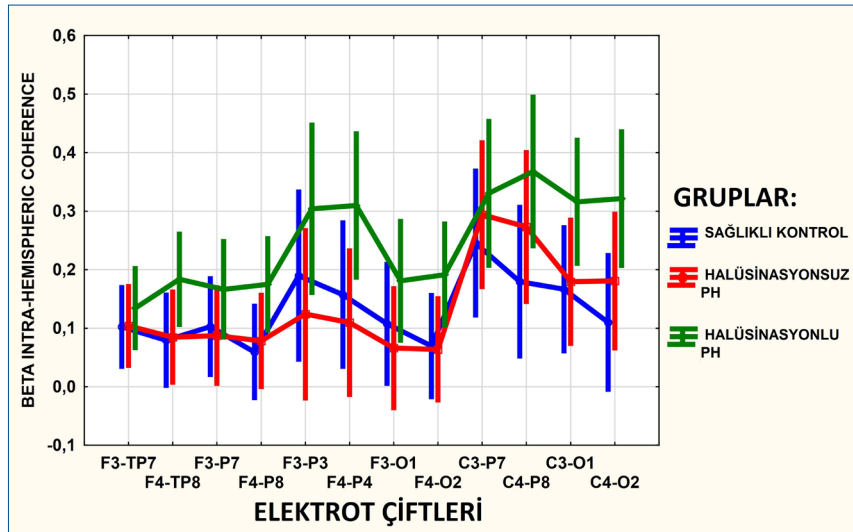
Alfa: İntrahemisferik koherans için yapılan ANOVA'ya göre, alfa koheransında *Grup* etkisi anlamlı değildir [$F_{(2,27)}=1,598, p > 0,05$]. Bununla birlikte, *Durum × Hemisfer × Grup* etkileşim etkisi anlamlı olup [$F_{(2,27)}=12,652, p < 0,001$] kontrol grubu için gözler kapalı durumda sol hemisferde artmış intrahemisferik alfa koherans ve PVH grubu için gözler açık durumda sağ hemisferde artmış intrahemisferik alfa koherans gösterilmiştir. *Lokasyon* değişkeni için santral-parietal bölgedeki (C3-P7 ve C4-P8) alfa koheransının daha yüksek olduğunu gösteren anlamlı bir etki bulunmuştur [$F_{(5,135)}=33,574, p < 0,001$].

İnterhemisferik alfa koherans için yapılan tekrarlı ANOVA ölçümlerinde ana *Grup* etkisi anlamlı farklılık göstermiştir [$F_{(2,27)}=5,690, p=0,009$]. Post-Hoc karşılaştırmalara göre, halüsinasyonsuz PH grubunun koherans değerleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde azalmış ($p=0,009$) fakat halüsinasyonlu PH grubuna kıyasla anlamlı ölçüde değişmemiştir ($p=0,066$). *Durum × Lokasyon* [$F_{(6,162)}=7,120, p < 0,001$] ve *Durum × Lokasyon × Grup* [$F_{(12,162)}=3,009, p=0,011$] için anlamlı bir etkileşim etkisi bulunmuş olup gözler kapalı durumda kontrol grubunda frontal bölgede (F3-F4) her iki hasta grubundan daha yüksek interhemisferik alfa koherans olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *Lokasyon* [$F_{(6,162)}=64,761, p < 0,001$] ve *Grup × Lokasyon* [$F_{(12,162)}=3,015, p=0,025$] için bulunan anlamlı farklar halüsinasyonlu grupta oksipital (O1-O2) bölgede anlamlı derecede daha yüksek interhemisferik alfa koherans olduğunu göstermektedir.

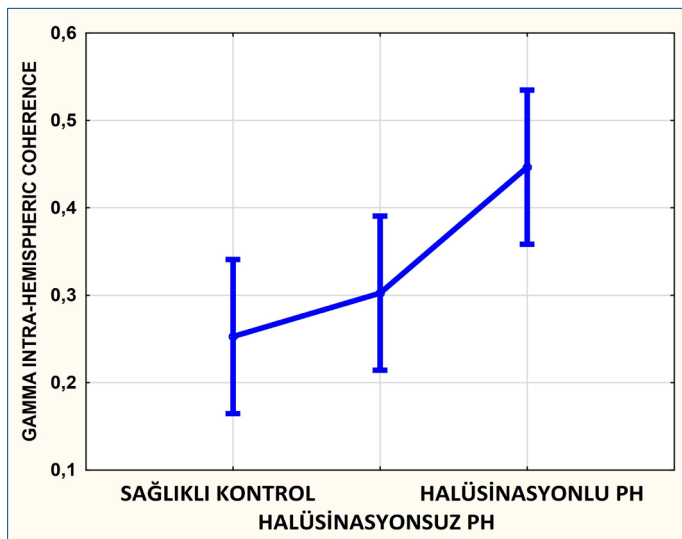
Beta: İntrahemisferik koherans için yapılan ANOVA'ya göre, beta frekansında *Grup* farkı anlamlıdır [$F_{(2,27)}=5,874, p=0,008$]. Post-Hoc karşılaştırmalara göre, halüsinasyonlu PH grubunun beta intrahemisferik koheransı genel olarak, hem halüsinasyonsuz PH grubundan ($p=0,023$) hem de sağlıklı kontrollerden ($p=0,015$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Şekil 4'de tüm elektrot çiftlerinin ilgili koherans düzeyleri görülmektedir. Ayrıca *Lokasyon* değişkeni için anlamlı bir etki [$F_{(5,135)}=38,882, p < 0,001$] ve *Grup × Lokasyon* için anlamlı bir etkileşim etkisi [$F_{(10,135)}=2,649, p=0,029$] bulunmuştur. Buna göre, santral ve parietal bölgeler arasındaki (C3-P7, C4-P8) beta intrahemisferik koherans diğer bölgelerden daha yüksektir ve halüsinasyonlu grupta frontoparietal (F3-P3, F4-P4) beta interhemisferik koherans anlamlı ölçüde daha yüksektir.

Beta interhemisferik koherans için yapılan analizde, ana *Grup* etkisi anlamlı fark göstermemekle birlikte halüsinasyonlu hastalar, halüsinasyonsuz hastalara kıyasla daha yüksek beta interhemisferik koherans gösterme eğilimindedir [$F_{(2,27)}=3,021, p=0,065$]. *Lokasyon* [$F_{(6,162)}=67,890, p < 0,001$] ve *Durum × Lokasyon* [$F_{(6,162)}=3,796, p=0,014$] için anlamlı bir etki bulunmuş olup gözler kapalı durumda oksipital bölgede (O1-O2) daha yüksek beta interhemisferik koherans izlenmiştir.

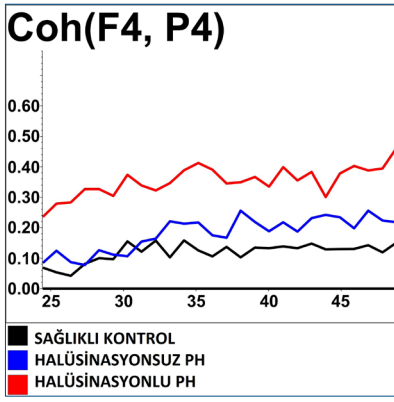
Gama: İntrahemisferik gama koherans için yapılan ANOVA, gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya koymuştur [$F_{(2,27)}=5,473, p=0,01$] (Şekil 5). Post-Hoc karşılaştırmalar, halüsinasyon gören Parkinson hastalarında



Şekil 4. Gruplar arası analiz, halüsinasyonlu Parkinson hastalarının hem halüsinasyonsuz hastalara ($p=0,023$) hem de sağlıklı kontrollere ($p=0,015$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek beta intrahemisferik koheransa sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 5. Halüsinasyonlu PH grubu sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek gama intrahemisferik koherans göstermiştir ($p=0,011$).



Şekil 6. İntrahemisferik gama koherans halüsinasyonlu Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki anlamlı farkı ($p=0,011$) F4-P4 elektrotlarına ait genel ortalama (Grand Average) resmi örneği üzerinden görülmektedir.

gama intrahemisferik koheransın sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p=0,011$). *Lokasyon* [$F_{(5,135)}=27,088$, $p<0,001$] ve *Durum* $\times$ *Lokasyon* $\times$ *Grup* [$F_{(10,135)}=2,531$, $p=0,019$] faktörleri için bulunan anlamlı etkilere göre, halüsinasyonlu grubun gözler kapalı durumda frontoparietal (F3-P3, F4-P4) bölgedeki intrahemisferik gama koheransı anlamlı ölçüde yüksektir (Şekil 6). *Hemisfer değişkeni* için ortaya çıkan anlamlı etkiye göre ise [$F_{(1,27)}=5,499$, $p=0,027$] sağ tarafta daha fazla intrahemisferik gama koherans izlenmiştir.

Tekrarlı ANOVA ölçümü hemisferler arası gama koherans da anlamlı *Grup* etkisi göstermiştir [$F_{(2,27)}=3,764$, $p=0,036$]. Post-hoc karşılaştırmalar, halüsinasyonlu PH grubunun interhemisferik gama koheransının halüsinasyonsuz PH grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ($p=0,037$). *Lokasyon değişkeni* için bulunan anlamlı fark [$F_{(6,162)}=85,882$, $p<0,001$] parietal (P3-P4) ve oksipital (O1-O2) bölgede daha yüksek gama interhemisferik koheransa işaret etmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmaya sağlıklı bir kontrol grubu ile halüsinasyon gören ve görmeyen iki Parkinson hasta grubu dâhil edilmiştir. Parkinson hasta grupları yaş, eğitim, hastalık süresi, HY evreleri ve bilişsel düzeyler açısından eşleştirilmiştir. Bu çalışma, halüsinasyon gören ve görmeyen Parkinson hastalarının elektrofizyolojik, nöropsikolojik ve davranışsal farklarını araştırmayı ve böylece halüsinasyonların altında yatan mekanizmaları anlamayı amaçlamıştır.

Parkinsonda kompleks görsel halüsinasyonlar ve bunların altında yatan süreçler üzerine dinlenme durumu EEG'si kullanılarak yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, Parkinson görsel halüsinasyonlarına dinlenme durumunda EEG (19) ve dinlenme durumunda MEG (18) kullanarak yaklaşan yalnızca birer kapsamlı çalışma vardır. Halüsinasyonları olan ve olmayan PH hastalarını karşılaştıran dinlenme durumu EEG çalışmalarının fazla olmaması nedeniyle, bu çalışmanın sonuçları Şizofreni, Charles Bonnet ve Lewy Cisimcikli Demans üzerine yapılan diğer halüsinasyon çalışmalarıyla birlikte tartışılmıştır.

Birçok EEG çalışmasına göre Parkinson demansı delta ve teta gibi yavaş dalgalarda artış ve alfa aktivitesinde azalma ile karakterizedir (12,17). Bunun yanı sıra, demansı olan ve olmayan Parkinson hastaları karşılaştırıldığında, gözler kapalı alfa gücündeki azalma bilişsel bozulmayla paralel bulunmuştur. Bu ilişki frontal alanda, özellikle yürütücü işlev bozukluğu olan hastalar için anlamlıdır (14,32). Charles Bonnet sendromu üzerine yapılan bir EEG çalışması da halüsinasyon gören hastalarda kontrollere kıyasla gözler kapalı alfa gücünde azalma olduğunu göstermiştir (33). Bir başka çalışmada, halüsinasyonları olan Alzheimer ve Lewy cisimcikli demans hastalarında EEG'de yavaşlama ile

alfa (8–10 Hz) ve beta aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Bu sonuçlar altta yatan kolinerjik eksikliğin göstergeleri olarak değerlendirilmiştir. (34). Bu çalışmamızın sonuçları özetlenen literatür bulguları ile örtüşmektedir. Parkinson hastaları (her iki grup) gözler kapalı durumda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük alfa gücü göstermiştir. Ancak, gözler açık durumda, halüsinasyon gören grup daha yüksek alfa gücü sergileme eğilimi göstermiştir. Bu farkın Parkinson görsel halüsinasyonlarına özgü olduğu düşünülmektedir. Gözler kapalı alfa gücünün azalması, hastaların halüsinasyon durumundan bağımsız olarak, diğer bilişsel bozulmalarının veya PH'nin diğer semptomlarının bir işareti olabilir. Ancak, gözler açık alfa gücündeki artış Parkinson görsel halüsinasyonlarıyla ilişkili olabilir. Bunun için iki olası açıklama öne sürülebilir; birincisi, halüsinasyonlar harici bir uyarana verilen bilişsel bir yanıt gibi başlı başına zihinsel süreçlerdir ve artmış alfa gücü ile belirgin hale geliyor olabilirler. İkincisi, Northoff'un hipoteziyle (2014) tutarlı olarak, halüsinasyon gören hastalarda, spontan alfa gücünün artması olarak görülebilecek daha yüksek bir anormal dinlenme aktivitesi var olabilir (35). Babiloni ve ark. (2020) da halüsinasyonlu PH grubunda, halüsinasyonsuz PH grubuna göre daha yüksek posterior alfa kaynağı aktivitesi göstermiştir (19).

Bu çalışmada, hemisferler arasındaki alfa koheransının halüsinasyonsuz PH grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalarında böyle bir alfa koherans azalması, belirgin bilişsel bozulma kaynaklı olarak beklenmektedir (36), halüsinasyonsuz grubumuz bu beklentiye uymaktadır ancak aynı bilişsel düzeyde olan halüsinasyonlu grup buna uymamaktadır. Demansla ilişkili yönünün ötesinde, alfa koherans duyuşsal bilgi işleme süreci ile ilişkili olabilir. İşitsel-sözel halüsinasyonları olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek temporal-parietal ve temporal-santral koherans gösterdiği bildirilmiştir (37). Bizim çalışmamızda ise frontal (F3-F4) interhemisferik alfa koherans kontrol grubunda en yüksek iken, halüsinasyonu olan PH grubunda oksipital (O1-O2) alfa koherans en yüksektir. Buradan hareketle halüsinasyonun modalitesi, artmış koheransın kortikal alanını belirleyebiliyor olabilir (İşitsel-Temporal, Görsel-Oksipital). Hemisfer değişkeni için görülen anlamlı etki ile, alfa koheransı kontrol grubunda gözler kapalı durumda sol hemisferde daha yüksekken, PVH grubunda gözler açık durumda sağ hemisferde daha yüksektir. Bu sonuç, halüsinasyon gören Parkinson hastalarının sağlıklılarda görülen frontal koherans (yani frontal kontrol) olmaksızın aşırı spontan görsel aktivasyona sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu durum, işitsel ve ilişkili alanlarda daha yüksek koherans gösteren işitsel-sözel halüsinasyonlu hastaların durumuna çok benzemektedir. Böyle bir modaliteye özgü artmış koherans, belirli bir tür halüsinasyon deneyiminin belirteci olabilir.

Halüsinasyonu olan ve olmayan PH gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında gama bandı gücünde anlamlı bir fark bildirilmemiştir (19). Dinlenme durumunda kaydedilen bir MEG çalışmasında ise, halüsinasyon gören ve görmeyen hastalar arasında altı frekans bandının hiç birinde fark olmadığı rapor edilmiştir. Ancak halüsinasyon gören Parkinson hastaları, unimodal ve multimodal halüsinasyon gören hastalar olarak iki gruba ayrılınca, unimodal (görsel) halüsinasyonlu hasta grubu halüsinasyonsuz gruba kıyasla anlamlı miktarda daha yüksek teta gücü ve daha düşük beta ve gama gücü değerleri göstermiştir (18). Bizim çalışmamızda, halüsinasyonlu PH grubu hem halüsinasyonsuz gruba hem de sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olmasa da artmış gama gücü göstermiştir. Beta gücü açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuçlar, Babiloni'nin (2020) beta frekansındaki sonuçlarıyla benzer, Dauwan'ın halüsinasyonlu grupta artmış beta aktivitesi bulgusundan ise farklıdır (18,19). Diğer halüsinasyon patolojileri incelendiğinde, artmış gama gücü ve bunun pozitif semptomlarla ilişkisi, halüsinasyon gören şizofreni hastaları için öne çıkan bulgulardan biridir (38). Hirano ve arkadaşları (2015), işitsel halüsinasyonların 40 Hz frekansındaki uyarılmış gama gücü ile ilişkili olduğunu ancak diğer frekanslar veya dinlenme durumu gama gücü ile ilişkili olmadığını iddia etmiştir (39). Pozitif semptomlar ile

DMN'deki medial prefrontal kortekste gamma gücü arasında anlamlı bir korelasyon bildirilmiştir (40). Bu sonuçlar, farklı patolojilerde farklı kortikal bölgelerde görülen gamma artışlarının halüsinasyon semptomlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bir dinlenme durumu EEG çalışması, şizofreni hastalarında kontrol grubunda görülme-yen artmış gamma bağlantısalılığı olduğunu göstermiştir (41). Farklı bir açıdan, LSD kullanıcıları ile yapılan bir çalışma, halüsinasyon gören hastaların gözler kapalı durumda daha yüksek oksipital bölgesel koheransa sahip olduğunu ve oksipital bölge ile uzak alanlar arasındaki koheransın azaldığını göstermiştir. Bu durum bozulmuş görsel işleme ile frontal takibin ve inhibisyonun eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (42). Mevcut çalışmamızda, Parkinsoniyen görsel halüsinasyonları olan hastalarda hem halüsinasyonsuz hastalara hem de sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek intrahemisferik beta koherans bulunmuştur. Ayrıca, hemisferler arasındaki beta koherans da artış eğilimi gösterilmiştir. Buna ek olarak, PVH grubunda sağlıklı yaşlılara kıyasla anlamlı derecede yüksek intrahemisferik gamma koherans ve halüsinasyonsuz gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek interhemisferik gamma koherans görülmüştür. Bu grup farklılıkları elektrot çiftlerinin çoğunda izlenebilmektedir. Bu yaygın kortikal aktivite artışı halüsinasyon deneyimlerine özgü gibi görünmektedir. Bu durum, gamma gücü artışında olduğu gibi daha yüksek ancak etkin olmayan dinlenme durumu kortikal ağ aktivitesi ile ilişkili olabilir. Görüntüleme çalışmalarında, halüsinasyonlu Parkinson hastalarında DMN'de bozulmalar olduğu ve büyük ölçekli ağlarda anormal derecede yüksek bağlantısalılık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu yüksek aktivitenin duyuşsal bilgi işleme süreçlerini ve görsel algıyı bozarak halüsinasyonlara yol açabileceği öne sürülmektedir. Yakın tarihli bir dinlenme durumu fMRI verisi, PVH'nin görsel networklerde görülen yukarıdan aşağıya süreçlerdeki bağlantısalılıkta artış ve aşağıdan yukarı süreçlerdeki bağlantısalılıkta düşüş ile ilişkili olduğunu göstermiştir (43). Bir başka dinlenme durumu fMRI çalışması ise halüsinasyon gören grupta, görsel ağlar ile dinlenme durumu ağları (DMN) arasındaki bağlantısalılığın arttığını bulmuştur (44). Çalışmamızdaki artmış yaygın koherans ve bu fMRI sonuçları, dinlenme durumundaki değişmiş bağlantısalılığın PH hastalarındaki halüsinasyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Davranışsal değerlendirme sonuçları, UPDRS motor puanlar, NPI toplam puanlar ve RBD-SQ puanlarının halüsinasyon gören Parkinson hastalarında halüsinasyonsuz hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (NPI'nin uyku bozuklukları ve depresyon alt skorları halüsinasyonlu PH grubunda en yüksektir ancak fark anlamlı değildir.) Literatürde halüsinasyonlar ve uyku bozuklukları arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılamamış olsa da, halüsinasyon gören hastaların RBD, gündüz uykululuk hali ve diğer uyku bozukluklarından daha fazla muzdarip oldukları rapor edilmiştir (1,45). Bunun yanı sıra, halüsinasyon gören hastalarda anksiyete, depresyon, gündüz uykululuk hali ve gece uykularında bozulmalar gibi uyku ile ilgili yakınmalar daha yaygındır. Motor bozukluklar da halüsinasyonu olan Parkinson hastalarında halüsinasyon görmeyenlere göre daha fazladır (46). Bu veriler bizim çalışmamızın bulgularıyla tutarlıdır.

Nöropsikolojik değerlendirme, halüsinasyonlu ve halüsinasyonsuz Parkinson hasta grupları arasında bilişsel test parametreleri açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, halüsinasyonlu hastaları, halüsinasyonsuz hastalara kıyasla özellikle Stroop-düzeltilme ve Stroop-hata alt skorları ve saat çizme testinde daha düşük performans gösterme eğilimindedir. Bu sonuçlar, halüsinasyon gören hastaların görsel-uzamsal işlevsellik açısından halüsinasyonu olmayan hastalara benzediğini ancak yürütücü işlevler açısından farklı olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, Parkinsoniyen halüsinasyonların frontal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu iddia eden (46,47) ve halüsinasyonlu Parkinson hastalarında Saat Çizme Testi ve Stroop Testinde daha düşük performans bulan (48,49) çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Sonuç olarak, halüsinasyon gören hastalarda anormal inerhemisferik alfa koherans ile artmış beta ve gamma koherans görülmüştür. Nöropsikolojik ve davranışsal değerlendirme sonuçları, halüsinasyon gören Parkinson hastalarının daha yüksek RBD-SQ skorları, motor semptomlar (UPDRS) ve bazı yürütücü işlev testlerinde daha düşük skorlar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, halüsinasyon gören Parkinson hastalarında görülen yürütücü işlev bozuklukları ve kortikal ağ anomalilerinin görsel halüsinasyonların altında yatan faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde Parkinson hastalığındaki halüsinasyonların kökenini anlamaya yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar örneklem büyüklüğü, kullanılan görüntüleme yöntemi, karşılaştırma grupları, frekans band aralıkları ve analiz yöntemleri gibi birçok açıdan farklılık gösterdiğinden elde edilen bulguları birbiriyle karşılaştırmak zorlaşmakta ya da çelişkili bulgular gözlenmektedir. İleride daha geniş örneklemle, farklı patoloji gruplarıyla, halüsinasyonların doğasının ayrıntılı olarak incelendiği karşılaştırmalı çalışmalar yapıldığında konunun daha iyi anlaşılması sağlanabilir.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.03.2017 tarihinde onaylanmıştır (No: 10840098-604.01.01-E.6787).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formunu imzalamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- LH, BG; Tasarım- LH, BG; Denetleme- LH, BG; Kaynaklar- LH, BG, NHY; Malzemeler- LH, BG, NHY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- LH, BG, RUK, TA, NHY; Analiz ve/veya Yorum- LH, BG, RUK; Literatür Taraması- RUK, TA, LH, BG; Yazıyı Yazan- LH, RUK, TA, BG; Eleştirel İnceleme- LH, BG, NHY, RUK, TA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma (proje numarası: 2145111), Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir. Destekleyici kurum, araştırmanın yürütülmesi veya makalenin hazırlanması sürecinde herhangi bir rol almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, Pal PK. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22:1–8. [\[Crossref\]](#)
2. Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:56–62. [\[Crossref\]](#)
3. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.* 1999;22:273–280. [\[Crossref\]](#)
4. Onofri M, Taylor JP, Monaco D, Franciotti R, Anzellotti F, Bonanni L, et al. Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behav Neurol.* 2013;27:479–493. [\[Crossref\]](#)
5. Botha H, Carr J. Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:742–747. [\[Crossref\]](#)
6. Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:270–274. [\[Crossref\]](#)
7. Shine JM, Halliday GM, Gilat M, 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;35:2206–2219. [\[Crossref\]](#)
8. Zmigrod L, Garrison JR, Carr J, Simons JS. The neural mechanisms of hallucinations: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;69:113–123. [\[Crossref\]](#)
9. Northoff G, Qin P. How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res.* 2011;127:202–214. [\[Crossref\]](#)
10. Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain.* 2007;130:1847–1860. [\[Crossref\]](#)
11. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiol Aging.* 2013;34:408–418. [\[Crossref\]](#)

12. Benz N, Hatz F, Bousleiman H, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hardmeier M, et al. Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:314. [\[Crossref\]](#)
13. Bosboom JL, Stoffers D, Stam CJ, Van Dijk BW, Verbunt J, Berendse HW, et al. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2521–2531. [\[Crossref\]](#)
14. Kamei S, Morita A, Serizawa K, Mizutani T, Hirayanagi K. Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol.* 2010;27:193–197. [\[Crossref\]](#)
15. Han CX, Wang J, Yi GS, Che YQ. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cogn Neurodyn.* 2013;7:351–359. [\[Crossref\]](#)
16. Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage.* 2008;41:985–997. [\[Crossref\]](#)
17. Fonseca LC, Tedrus GM, Carvas PN, Machado EC. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:1970–1974. [\[Crossref\]](#)
18. Dauwan M, Hoff JI, Vriens EM, Hillebrand A, Stam CJ, Sommer IE. Aberrant resting-state oscillatory brain activity in Parkinson's disease patients with visual hallucinations: an MEG source-space study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101752. [\[Crossref\]](#)
19. Babiloni C, Pascarelli MT, Lizio R, Noce G, Lopez S, Rizzo M, et al. Abnormal cortical neural synchronization mechanisms in quiet wakefulness are related to motor deficits, cognitive symptoms, and visual hallucinations in Parkinson's disease patients: an electroencephalographic study. *Neurobiol Aging.* 2020;91:88–111. [\[Crossref\]](#)
20. Hanoğlu T, Hanoğlu L, Güntekin B, Aktürk T, Yulug B. The therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in parkinsonian visual hallucinations: electrophysiological correlates. *J Clin Neurosci.* 2019;69:281–284. [\[Crossref\]](#)
21. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412–2414. [\[Crossref\]](#)
22. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002;13:273–281.
23. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS development committee. UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, Vol 2.* Florham Park, NJ; Macmillan Healthcare Information. 1987. p. 153–163.
24. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nasion D, et al. A questionnaire-based (UM-PDQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2008;8:21. [\[Crossref\]](#)
25. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Noro Psikiyatr Ars.* 1997;34:62–71.
26. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, İstanbul, Türkiye; 2005. Abstract book P47, p. 58.
27. Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST). Ankara: Türk Psikolog Derneği Yayınları; 2011.
28. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları, 1. Baskı. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
29. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları. *Türk Geriatri Derg.* 2006;9:136–142.
30. Keskinçilic C. Standardization of Benton face recognition test in a Turkish normal adult population. *Türk Noroloji Dergisi.* 2008;14:179–190.
31. Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:55–59. [\[Crossref\]](#)
32. Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2355–2364. [\[Crossref\]](#)
33. Hanoglu L, Yildiz S, Polat B, Demirci S, Mithat Tavli A, Yilmaz N, et al. Therapeutic effects of rivastigmine and alfa-lipoic acid combination in the Charles Bonnet syndrome: electroencephalography correlates. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11:270–273. [\[Crossref\]](#)
34. Dauwan M, Linszen MMJ, Lemstra AW, Scheltens P, Stam CJ, Sommer IE. EEG-based neurophysiological indicators of hallucinations in Alzheimer's disease: comparison with dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging.* 2018;67:75–83. [\[Crossref\]](#)
35. Northoff G. Are auditory hallucinations related to the brain's resting state activity? A 'neurophenomenal resting state hypothesis'. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014;12:189–195. [\[Crossref\]](#)
36. Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, et al. Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases [published correction appears in *Clin Neurophysiol.* 2019;130(6):1078]. *Clin Neurophysiol.* 2018;129:766–782. [\[Crossref\]](#)
37. Kam JW, Bolbecker AR, O'Donnell BF, Hetrick WP, Brenner CA. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2013;47:1893–1901. [\[Crossref\]](#)
38. Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Res.* 2008;1235:172–193. [\[Crossref\]](#)
39. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, Spencer KM. Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:813–821. [\[Crossref\]](#)
40. Kim JS, Shin KS, Jung WH, Kim SN, Kwon JS, Chung CK. Power spectral aspects of the default mode network in schizophrenia: an MEG study. *BMC Neurosci.* 2014;15:104. [\[Crossref\]](#)
41. Andreou C, Nolte G, Leicht G, Polomac N, Hanganu-Opatz IL, Lambert M, et al. Increased resting-state gamma-band connectivity in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41:930–939. [\[Crossref\]](#)
42. Abraham HD, Duffy FH. EEG coherence in post-LSD visual hallucinations. *Psychiatry Res.* 2001;107:151–163. [\[Crossref\]](#)
43. Thomas GEC, Zeidman P, Sultana T, Zarkali A, Razi A, Weil RS. Changes in both top-down and bottom-up effective connectivity drive visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2022;5:fcac329. [\[Crossref\]](#)
44. Tan JB, Müller EJ, Orlando IF, Taylor NL, Margulies DS, Szeto J, et al. Abnormal higher-order network interactions in Parkinson's disease visual hallucinations. *Brain.* 2024;147:458–471. [\[Crossref\]](#)
45. Onofri M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J Neurol Sci.* 2006;248:143–150. [\[Crossref\]](#)
46. Hepp DH, da Hora CC, Koene T, Uitdehaag BM, van den Heuvel OA, Klein M, et al. Cognitive correlates of visual hallucinations in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:795–799. [\[Crossref\]](#)
47. Grossi D, Trojano L, Pellicchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:668–673. [\[Crossref\]](#)
48. Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, et al. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Clin Neurosci.* 2007;14:742–746. [\[Crossref\]](#)
49. Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakashima K. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:255–259. [\[Crossref\]](#)