

# Posterior Atrofi Parkinson Hastalığında Hafif Kognitif Bozukluğun Nörogörüntüleme Belirtecidir

## Posterior Atrophy is a Neuroimaging Marker of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Ulaş AY<sup>1,2</sup>, Zerrin YILDIRIM<sup>3,4</sup>, Ani KİCİK<sup>5</sup>, Emel ERDOĞDU<sup>6</sup>, Başar BİLGİÇ<sup>7</sup>, Hasmet HANAGASI<sup>7</sup>,  
Esin OZTURK-ISIK<sup>8</sup>, Tamer DEMİRALP<sup>1,2</sup>, Hakan GURVİT<sup>7</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>Işık Üniversitesi, İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>7</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>8</sup>Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Parkinson hastalığı (PH) ilişkili kognitif bozukluğun nöroanatomik mekanizmaları üzerine birçok çalışma olmasına rağmen, bu araştırmalardan elde edilen bulguların klinik kullanımı sınırlıdır. Bu çalışmada, görsel değerlendirme ölçeği kullanılarak PH ile ilişkili kognitif bozukluğun tanısında pratik olarak kullanılabilir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) belirteçleri belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Kognitif olarak normal (PH-KN) ve hafif kognitif bozukluk ile seyreden Parkinson hastalarının (PH-HKB) anatomik MRG'leri, altı bilateral kortikal bölge için görsel olarak değerlendirildi. Daha sonra, görsel derecelendirme ölçeği sonucu iki grup arasında fark bulunan bölgeleri içeren hipotez temelli kortikal kalınlık analizi gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Görsel derecelendirme ölçeklerinin analizi sonucunda, iki grup arasında, sağ posterior atrofi skorları açısından anlamlı bir fark

bulundu (pFDR-corr = 0,042, Cohen's d= 1,06). Hipotez temelli kortikal kalınlık analizi, prekuneus ve parieto-okspital sulkus kesişiminde kortikal incelleme örüntüsü ortaya koyarak görsel derecelendirme ölçeğinden elde edilen sonucu doğruladı (Maksimum t= 6,171, p = 0,0006, MNlx, y, z = 11,0, -62,2, 25,4). ROC analizi, eğri altında kalan alanın 0,75 olduğunu ve PH-HKB ile sağ PA skoru arasında iyi bir ilişki olduğunu gösterdi. Maksimum doğruluk için kesme noktası, en yüksek duyarlılık (0,68) ve özgüllük (0,72) toplamına dayanarak  $\geq 2$  idi.

**Sonuç:** Bulgularımız, sağ PA atrofisinin, PH ile ilişkili kognitif bozukluğun tanısında klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Görsel derecelendirme ölçeği, hafif kognitif bozuklukla seyreden Parkinson hastalığı, kortikal incelleme, Parkinson hastalığı, posterior atrofi

### ABSTRACT

**Introduction:** Although there are several studies on the neuroanatomical mechanisms underlying Parkinson's disease (PD)-associated cognitive impairment, the clinical usefulness of the findings from these investigations is limited. In this study, we aimed to identify magnetic resonance imaging (MRI) markers that can be practically utilized for diagnosing PD-associated CI using a visual rating scale (VRS).

**Methods:** Anatomical MRIs of cognitively normal (PD-CN), and PD with mild cognitive impairment (PD-MCI) patients were visually evaluated for six bilateral cortical regions. Then, hypothesis-driven cortical thickness analysis (CTA) was performed in the regions obtained from VRS.

**Results:** As a consequence of VRS, a significant difference was found between the two groups with regards to right posterior atrophy (PA)

scores (pFDR-corr = 0.042, Cohen's d= 1.06). Hypothesis-driven CTA confirmed the result of VRS by revealing cortical thinning at the precuneus and parieto-occipital sulcus junction (Max. T= 6.171, P= 0.0006, MNlx, y, z = 11.0, -62.2, 25.4). The area under the curve was 0.75, showing a good association between the PD-MCI and the right PA score. The cut-off for maximum accuracy was  $\geq 2$ , based on the highest sum of sensitivity (0.68) and specificity (0.72).

**Conclusions:** Our findings indicate that right PA atrophy may be helpful for clinicians in the diagnosis of PD-associated cognitive impairment.

**Keywords:** Cortical thinning, Parkinson's disease, Parkinson's disease with mild cognitive impairment, posterior atrophy, visual rating scale

**Cite this article as:** Ay U, Yıldırım Z, Kicik A, Erdogdu E, Bilgiç B, Hanagasi H, et al. Posterior Atrophy is a Neuroimaging Marker of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. Arch Neuropsychiatry 2026;63:137-143. doi: 10.29399/npa.28821

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (1). Klasik olarak bradikinezi, rijidite ve tremor gibi motor semptomatoloji ile tanımlansa da, artık hastalığın en erken evrelerinden itibaren görülebilen ve bazıları motor semptomlardan önce ortaya çıkabilen geniş bir motor dışı semptomlar (İng.: non-motor symptoms, NMS) yelpazesinin de bulunduğu bilinmektedir (2). PH'nin NMS'lerini arasında kronik konstipasyonun da dahil olduğu disotonomi, depresyon ve anksiyete gibi duygudurum değişiklikleri, parasomni (REM-uyku davranış bozukluğu), hiposmi ve kognitif bozulma yer almaktadır. NMS'lerin ortaya çıkışına ilişkin zamansal örüntü, PH'de nedensel nörodejeneratif agregat olan Lewy cisimciklerinin (LC) Braak'ın kaudo-rostral yayılım evrelemesi ile en iyi şekilde açıklanmaktadır (3). Buna göre, konstipasyon ve anosmi Evre 1'e karşılık gelmekte olup, LC'lerin alt beyin sapı ve olfaktör sistem (vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği ve olfaktör bulbuslar) içinde senkron olarak ilk ortaya çıkışını yansıtmaktadır. Bunu Evre 2'de pontin yapıların tutulumu izler ve bu durum duygudurum değişiklikleri ile parasomniye yol açar. Güncel PH tanı ölçütleri, nihayetinde Evre 3'te üst beyin sapında dopaminerjik substantia nigra pars compacta'nın tutulumu ile karşılanabilir hale gelir; bu durum motor devreyi de içeren dorsal striatumun dopaminerjik deafferentasyonuna yol açarak Parkinsonizm olarak adlandırılan tipik asimetrik bradikineziyi ortaya çıkarır. Bununla birlikte, paralel dorsolateral prefrontal devrenin deafferentasyonu mantıksal olarak motor semptomlarla senkron biçimde diseksekütif sendrom şeklinde kognitif bozulmaya yol açar. Kortikal tutulum, Evre 4'te allokorteksin (CA2) ve mezokorteksin (transentorhinal veya perirhinal korteks) tutulumu ile başlar. Progresif neokortikal tutulum Evre 5 ve 6'da görülür. Dolayısıyla, Evre 4'ten 6'ya kadar olan dönemler PH'de progresif kognitif gerilemenin nöroanatomik temeli olarak kabul edilebilir.

Alzheimer hastalığından (AH) farklı olarak, PH'de kognitif bozulmanın amnestik bir çekirdeği yoktur. Yukarıda belirtildiği gibi, fronto-striatal dopaminerjik defisitler yürütücü işlev bozukluğuna yol açar. Bu muhtemelen daha "iyi huylu" (progresif olmayan) bir formdur ve motor semptomlara benzer şekilde dopaminerjik replasman tedavisine yanıt verebilir. Görsel-uzamsal bir çekirdeğe sahip olan diğer alt tip ise muhtemelen malign (yani progresif) alt tiptir ve Evre 4'ten 6'ya kadar LC'lerin yayılımına bağlı doku hasarının bir sonucu olarak değerlendirilebilir (4).

PH'de kognitif bozulma, dört faza ayrılan bir süreklilik olarak sınıflandırılabilir: kognitif olarak normal PH (PH-KN), subjektif kognitif şikayeti olan PH, hafif kognitif bozukluğu olan PH (PH-HKB) ve demansı olan PH (PH-D) (1). Son dönem çalışmalar, kognitif gerileme riski artmış PH hastalarını belirlemeyi amaçlamaktadır. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, PH-D ve PH-HKB hastalarında parietal, oksipital, temporal ve frontal loblarda ve hipokampus, amigdala, kaudat, putamen, talamus ve substantia innominata'da beyin atrofi bulunduğunu göstermiştir (5, 6). Pagonabarraga ve ark. (2013), PH kognitif bozulma sürekliliği boyunca entorhinal korteks, anterior temporal pol, parahippokampal girus, fusiform girus, süperior temporal sulkusun bankları, lingual girus, kuneus ve prekuneus'ta lineer ve progresif kortikal incelleme bildirmiştir (7). Bugüne kadarki tüm bu çalışmalar, PH ilişkili kognitif bozulma sürekliliğinde kortikal ve subkortikal hacim ve kalınlık ölçümleri yoluyla beyin atrofini değerlendirmek için kortikal kalınlık analizi ve voksel-tabanlı morfometri kullanmıştır. Kortikal kalınlık analizi ve voksel-tabanlı morfometri, nörogörüntüleme verilerinin otomatik değerlendirilmesini kolaylaştıran bilgisayar destekli nicel tekniklerdir. Bu yöntemler, kortikal ve subkortikal hacim ve kalınlıkların ölçülmesine olanak tanıyarak, özellikle nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklara özgü atrofi örüntülerinin araştırılmasına yardımcı olur. Bu teknikler araştırma amaçları için oldukça faydalı olmakla birlikte, çok zaman alıcı olmaları nedeniyle klinik ortamlarda kullanım için uygun değildir. Görsel derecelendirme sırasında, uzmanlar MRG görüntülerini

## Öne Çıkan Noktalar

- **Hafif kognitif bozukluk, Parkinson hastalığında yaygın bir semptomdur (PH-HKB).**
- **PH-HKB için yapısal nörogörüntüleme belirteçleri belirsizdir.**
- **Görsel değerlendirmedeki (GD) posterior atrofi (PA), PH-HKB belirteci olabilir.**
- **GD ve otomatik algoritmalar, PD-HKB'de PA varlığı konusunda uyumludur.**

hastanın klinik öyküsü, yaşı, semptomları ve diğer faktörlerle ilişkilendirerek daha bütüncül bir değerlendirme yapabilir. Otomatik yöntemler bu bağlamsal faktörleri doğrudan hesaba katmaz.

Bu nedenle, birincil nörodejeneratif hastalıkların tanı ve izleminde atrofiyi değerlendirmek amacıyla görsel derecelendirme ölçekleri (GDÖ) klinik uygulamaya girmiştir. Scheltens ve ark. (1992), Alzheimer hastalığında medial temporal lob (MTL) atrofisini değerlendirerek hipokampal atrofiyi nesnelleştiren ilk GDÖ'yü geliştirmiştir (8). 2011 yılına gelindiğinde, Koedam ve ark. (2011), posterior kortikal atrofiyi ölçen posterior atrofi (PA) puanını önermiştir (9). Sonraki çalışmalarda, semantik demans için anterior temporal; davranışsal varyant frontotemporal demans için ise orbitofrontal, anterior singulat ve fronto-insular atrofiyi değerlendiren diğer GDÖ'ler tanımlanmıştır (10-14). Harper ve ark. (2016), post-mortem demans tanısı olan 184 hastada GDÖ'lerin demansın ayırıcı tanısındaki etkinliğini araştırmış ve GDÖ kullanımının hızlı ve öğrenilmesinin kolay olduğunu, 3 dakikadan kısa sürede uygulanabildiğini belirtmiştir (15). Ayrıca, GDÖ'lerin nöroradyoloji uzmanlığı olmayan klinisyenlerin rutin pratiğinde zaman kazandırıcı ve tanılardan yardımcı bir araç olabileceğini vurgulamışlardır. Günümüze kadar yalnızca bir çalışma, PH'de global beyin atrofini değerlendirmek amacıyla altı GDÖ'yü birleştirmiş, toplam GDÖ puanı ile beyin hacmi arasında negatif bir korelasyon bildirmiş; ancak çalışmada bölgesel atrofi örüntüleri değerlendirilmemiştir (16).

Bu çalışma, kognitif bozulmanın PH'deki multimodal MRG imzalarını araştırmak üzere tasarlanmış ve bugüne kadar iki makalesi yayımlanmış olan önceki bir çalışmanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verilerini analiz etmektedir (17, 18). İlk makale arteriyel spin etiketleme (İng.: Arterial spin labeling, ASL) MRG (17) ve ikinci makale proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (1H-MRSI) (18) bulgularını PH kognitif bozulma sürekliliğinde raporlamıştır. Her iki makale de hipoperfüzyon ve metabolik anormallikler biçiminde "posterior kortikal değişiklikleri" ortak olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmada, benzer "posterior kortikal değişiklikleri" göreceğimiz hipoteziyle, PH-HKB ve PH-KN hastalarında kortikal kalınlık analizi ile doğrulanan GDÖ kullanılarak bölgesel kortikal atrofi örüntülerini değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Tüm katılımcılar, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış bir protokole göre ana çalışma için yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir. Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı'nda Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Tanı Kriterleri'ne göre idiyopatik PH tanısı almış 37 sağ elini kullanan PH hastası (18 PH-KN, 19 PH-HKB) dahil edildi. Tüm PH hastalarına Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (İng.: Unified Parkinsons Disease Rating Scale,

UPDRS) uygulandı. Görüntüleme sırasında hareket artefaktına yol açacak kadar şiddetli motor semptomları olan, PH dışında herhangi bir nöropsikiyatrik hastalık öyküsü bulunan veya Geriatrik Depresyon Ölçeği puanı >14 olan hastalar çalışmadan dışlandı. PH-HKB tanısı için Hareket Bozuklukları Derneği (Movement Disorders Society, MDS) Aşama I tanı kriterleri kullanıldı (19). PH-KN ( $\geq 83$ ) ve PH-HKB ( $< 83$ ) ayrımı için Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası revize edilmiş versiyonu (İng.: Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, ACE-R) kullanılarak kesme puanı 83 olarak belirlendi (20).

### Nöropsikolojik Batarya

Mini-Mental Durum Muayenesi'ni (MMSE) içeren ACE-R tarama testi olarak kullanıldı. Stroop Görevi, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), Benton Çizgi Yönelimi Yargılama Testi (JLO) ve Sembol-Rakam Modaliteleri Testi'ni (SDMT) içeren bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Tüm nöropsikolojik testler PH hastalarının ON döneminde gerçekleştirildi.

### MRG Verilerinin Toplanması

Tüm MRG verileri, İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Birimi'nde kurulu olan 3T MR cihazında (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) 32 kanallı kafa bobini kullanılarak elde edildi. Yüksek çözünürlüklü anatomik MR görüntüleri, anterior komissür-posterior komissür hattına hizalanmış aksiyel planda, T1-ağırlıklı 3B Turbo Field Echo (TFE) sekansı kullanılarak toplandı. Tarama süresi 5 dakika 55 saniye olup MRG parametreleri: yineleme zamanı (TR) = 8,4 ms, eko zamanı (TE) = 3,9 ms, yatırma açısı = 8°, dilim sayısı = 180, dilim kalınlığı = 1 mm (boşluksuz), voksel boyutu = 1 mm<sup>3</sup> ve görüş alanı (FOV) = 250 mm olarak ayarlandı.

### Görsel Derecelendirme

Her katılımcının GDÖ'sü, tüm klinik bilgilere kör olan ve her ikisi de davranış nörolojisi alanında uzmanlaşmış, GDÖ'ler konusunda özel olarak eğitilmiş bir uzman nörolog (8 yıllık deneyim, ZY) ve bir nöroloji profesörü (33 yıllık deneyim, HG) tarafından ayrı ayrı belirlendi. T1-ağırlıklı MRG görüntüleri aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde incelendi. Her hasta için posterior atrofi (PA) için posterior singulat sulkus (PCS) ve parieto-okspital sulkus (POS), orbitofrontal korteks için olfaktor sulkus (OS), anterior singulat korteks için anterior singulat sulkus (ACS), fronto-insular korteks için dairesel insular sulkus (Ins), anterior temporal lob (ATL) ve medial temporal lob (MTA) bilateral olarak değerlendirildi. OS, ACS, Ins ve PA Likert tipi 0-3 arasında (0: atrofi yok, 3: şiddetli atrofi), ATL ve MTA ise Likert tipi 0-4 arasında (0: atrofi yok, 4: şiddetli atrofi) puanlandı.

### Yapısal MRG Verilerinin İşlenmesi

Verteks temelli kortikal kalınlık analizi için, anatomik MRG verilerinin morfolometrik analizinde yaygın olarak kullanılan, kortikal yüzey modelleri oluşturarak yüzey tabanlı analize olanak tanıyan açık kaynaklı bir yazılım olan FreeSurfer (v6.0) kullanıldı (21). Tüm katılımcıların MRG verileri standart recon-all komutu kullanılarak analiz edildi. Uygulanan işlem akışı şu adımları içermektedir: beyin dışı dokuların çıkarılması, Talairach referans uzayına dönüşüm ve gri ile ak maddeye segmentasyon (22), gri madde ve beyaz madde sınırının tesellasyonu, otomatik topoloji düzeltmesi; yoğunluk normalizasyonu ve gri madde/ak madde sınırı ile pial yüzeylerin sub-voksel temsili (22, 23). Kortikal kalınlık, her bir verteks için söz konusu yüzeyler arasındaki en kısa mesafe olarak hesaplandı (23). Kortikal haritalar, yüzey boyunca tam genişlik-yarı maksimumu 15 mm olan dairesel simetrik bir Gauss çekirdeği kullanılarak yumuşatıldı. PH-KN ve PH-HKB grupları arasındaki kortikal kalınlık farklarını belirlemek için genel doğrusal model (İng.: General linear model, GLM) kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm demografik, klinik, nöropsikolojik ve görsel derecelendirme verileri, değişken türlerine göre bağımsız örneklem t-testi, Mann-Whitney

U-testi veya ki-kare testi kullanılarak SPSS yazılım paketi (v. 26.0) ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık, İng.: Interquartile range, IQR) olarak sunuldu. Nöropsikolojik test puanları yaş, cinsiyet ve eğitim için düzeltildi ve istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi. Gözlemciler arası güvenilirlik Cohen'in ağırlıklı kappa katsayısı kullanılarak test edildi ve buna karşılık gelen %95 güven aralıkları (GA) raporlandı. Gruplar arası GDÖ karşılaştırmalarında, çoklu karşılaştırmalar için  $p < 0,05$  düzeyinde yanlış keşif oranı (FDR) düzeltmesi uygulandı ve tüm farklar için Cohen'in  $d$  etki büyüklükleri hesaplandı. Anlamlı GDÖ puanı için kesme değeri tahmini, ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile yapıldı.

İki grup arasında verteks-bazlı kortikal kalınlık farklarını değerlendiren GLM analizi, önce tüm beyin için, ardından Destrieux atlasına (24) dayalı olarak üç bilateral posterior kortikal bölge (kuneus, parieto-okspital sulkus ve prekuneus) için gerçekleştirildi. Posterior kortikal bölgelerin özgül seçimi GDÖ sonuçlarına dayandırıldı. Grup düzeyinde kortikal kalınlık verilerini karşılaştırmak için FreeSurfer yazılımı kullanılarak verteks-bazlı bir GLM analizi yapıldı. Bu analiz, her bir verteks için ölçülen kortikal kalınlık ile bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişkileri test etmek için kullanıldı. İlk olarak, her katılımcı için kortikal yüzey modelleri oluşturuldu. Bu süreç, T1-ağırlıklı MRG görüntülerinin segmentasyonunu, kortikal yüzeylerin rekonstrüksiyonunu ve tüm yüzeylerin eşit verteks sayılarıyla standart *fsaverage* uzayına kaydedilmesini içermektedir. Bu işlemden sonra, her bir verteks için kortikal kalınlık değerleri hesaplandı. Grup karşılaştırmaları için kurulan GLM'de, verteks düzeyindeki kortikal kalınlık değerleri bağımlı değişken, grup ise bağımsız değişken olarak tanımlandı. Her bir verteks için kortikal kalınlık değerleri ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler model denkleminde dahil edildi. Olası karıştırıcı etkilerini dışlamak amacıyla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve ortalama levodopa eşdeğeri günlük doz (LEDD) GLM analizine kovaryat olarak eklendi. Çoklu karşılaştırmalar için düzeltme amacıyla 10,000 iterasyon içeren parametrik olmayan küme-bazlı Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Simülasyon ve kümeleme için verteks-bazlı eşik  $p < 0,001$  olarak belirlendi ve küme-bazlı olasılık değeri  $p < 0,05$ 'in altında kalan kümeler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

PH-KN ve PH-HKB grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı, hastalık süresi ve depresyon puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, PH-HKB grubunun UPDRS-III puanları ve LEDD değerleri PH-KN grubuna göre daha yüksek bulundu. PH-HKB grubunun ACE-R toplam puanı ve dikkat/oryantasyon alanı dışındaki beş alanın tümüne ait alt puanları daha düşüktü. Ek olarak, PH-HKB grubunun performansı BLO toplam doğru puanı, SDMT toplam doğru puanı, Stroop testi enterferans süresi ve WCST perseveratif hata yüzdesi açısından PH-KN grubuna göre daha kötüydü (Tablo 1).

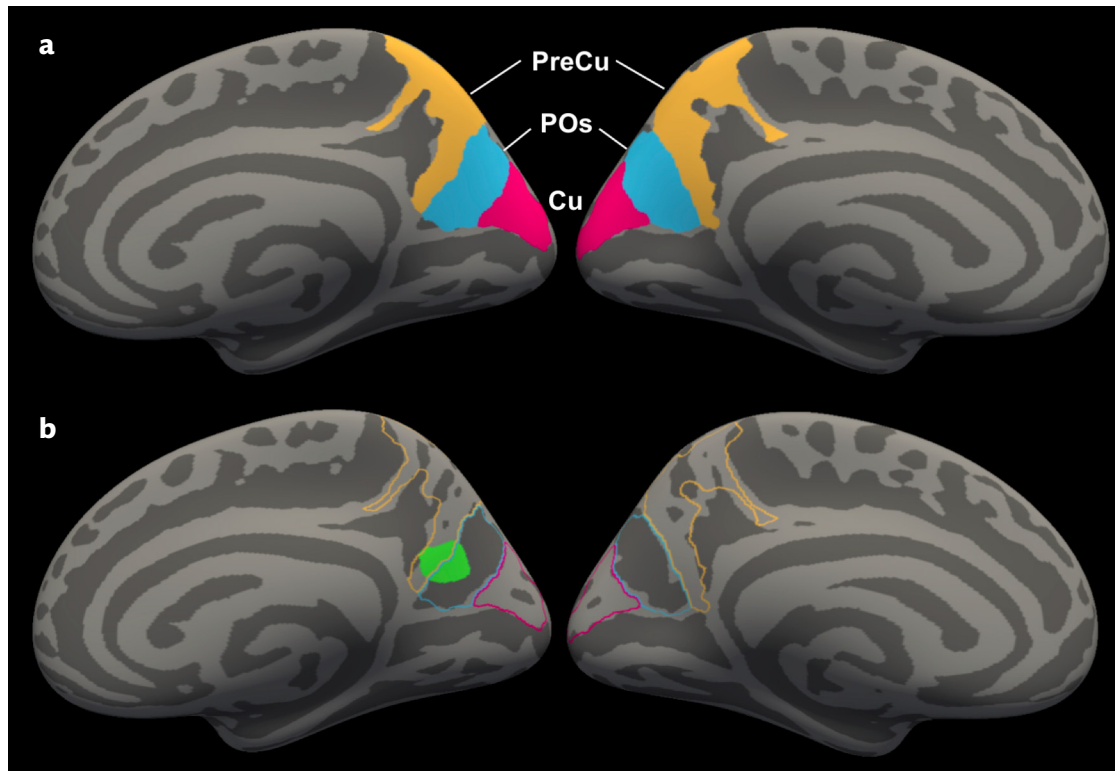
Ağırlıklı kappa katsayısı sağ orbitofrontal puanı (0,82 [0,66-0,97];  $p < 0,001$ ), sol orbitofrontal puanı (0,86 [0,73-0,99];  $p < 0,001$ ), sol anterior singulat puanı (0,82 [0,66-0,97];  $p < 0,001$ ) ve sağ posterior atrofi puanı (0,84 [0,68-0,99];  $p < 0,001$ ) için neredeyse mükemmeldi. Ağırlıklı kappa katsayısı ayrıca sağ anterior singulat puanı (0,80 [0,65-0,94];  $p < 0,001$ ), sağ fronto-insular puanı (0,76 [0,57-0,95];  $p < 0,001$ ), sol fronto-insular puanı (0,70 [0,49-0,91];  $p < 0,001$ ), sağ anterior temporal puanı (0,77 [0,59-0,93];  $p < 0,001$ ), sol anterior temporal puanı (0,79 [0,65-0,94];  $p < 0,001$ ), sağ medial temporal puanı (0,70 [0,46-0,93];  $p < 0,001$ ), sol medial temporal puanı (0,71 [0,50-0,91];  $p < 0,001$ ) ve sol posterior atrofi puanı (0,77 [0,61-0,97];  $p < 0,001$ ) için de yüksekti.

GDÖ'nün gruplar arası karşılaştırmasında, PH-HKB grubunun sağ PA puanı PH-KN grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p_{FDR-düzeltilmiş} = 0,042$ , Cohen's  $d = 1,06$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışmada incelenen gruplarının demografik, klinik ve nöropsikolojik özellikleri

|  | PH-KN<br>(n = 18) | PH-HKB<br>(n = 19) | İstatistik       | p                  |
|--|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Yaş (yıl), ortalama ± SS                     | 66,44 ± 6,85      | 69,63 ± 5,07       | t(35)= 1,614     | 0,115              |
| Cinsiyet (erkek/kadın), n                    | 10 / 8            | 16 / 3             | $\chi^2 = 3,633$ | 0,057              |
| Eğitim (yıl), medyan (ÇAA)                   | 10,50 (10,00)     | 5,00 (6,00)        | U(35)= 114,00    | 0,086              |
| Hastalık süresi (yıl), ortalama ± SS         | 5,31 ± 2,91       | 6,00 ± 3,29        | t(35)= 0,679     | 0,502              |
| UPDRS-III, ortalama ± SS                     | 22,61 ± 8,18      | 35,16 ± 14,50      | t(35)= 3,216     | <b>0,003*</b>      |
| LEDD, ortalama ± SS                          | 634,78 ± 275,45   | 903,80 ± 416,31    | t(35)= 2,287     | <b>0,029*</b>      |
| GDS puanı, ortalama ± SS                     | 5,11 ± 3,70       | 5,36 ± 3,15        | t(35)= 0,228     | 0,821              |
| ACE-R toplam puanı, ortalama ± SS            | 88,94 ± 3,49      | 77,47 ± 5,46       | t(35)= 7,566     | <b>&lt; 0,001*</b> |
| ACE-R dikkat/oryantasyon, ortalama ± SS      | 17,67 ± 0,59      | 17,26 ± 1,04       | t(35)= 1,453     | 0,157              |
| ACE-R bellek, medyan (ÇAA)                   | 21,00 (3,75)      | 15,00 (7,00)       | U(35)= 69,50     | <b>&lt; 0,001*</b> |
| ACE-R akıcılık, ortalama ± SS                | 10,44 ± 1,54      | 8,31 ± 1,86        | t(35)= 3,781     | <b>0,001*</b>      |
| ACE-R dil, medyan (ÇAA)                      | 25,00 (1,25)      | 23,00 (6,00)       | U(35)= 52,00     | <b>0,001*</b>      |
| ACE-R görsel-uzamsal, ortalama ± SS          | 15,33 ± 1,14      | 14,21 ± 1,44       | t(35)= 2,626     | <b>0,013*</b>      |
| Stroop enterferans süresi (sn), medyan (ÇAA) | 60,00 (21,50)     | 86,00 (54,00)      | U(35)= 71,50     | <b>0,002*</b>      |
| BLO (toplam doğru), medyan (ÇAA)             | 25,00 (4,00)      | 20,00 (10,00)      | U(35)= 105,00    | <b>0,046*</b>      |
| SDMT (toplam doğru), ortalama ± SS           | 29,33 ± 9,01      | 16,68 ± 6,93       | t(35)= 4,801     | <b>&lt; 0,001*</b> |
| WCST (perseveratif hata %), ortalama ± SS    | 20,61 ± 10,25     | 27,88 ± 11,09      | t(35)= 2,068     | <b>0,046*</b>      |

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, sn: Saniye, PH-KN: Kognitif olarak normal Parkinson hastalığı, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası revize versiyon, UPDRS-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor değerlendirme puanı, LEDD: Levodopa eşdeğeri günlük doz (mg/gün), GDS: Geriatrik Depresyon Skalası, BLO: Benton Çizgi Yönelimi Yargılama Testi, SDMT: Sembol-Rakam Modaliteleri Testi, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi, t: Bağımsız örneklem t-testi,  $\chi^2$ : Pearson ki-kare testi, U: Mann-Whitney U-testi. \* Anlamlılık eşiği p < 0,05 olarak belirlendi.

**Şekil 1. a)** GDÖ

sonuçlarına göre sınırlı bir alanda gerçekleştirilen kortikal kalınlık analizi için ilgi alanı olarak tanımlanan bölgelerin gösterimi. Pembe: kuneus (Cu), mavi: parieto-okspital sulkus (POs) ve sarı: prekuneus (PreCu). **b)** Sağ hemisferde POs ve PreCu'nun kesişiminde kortikal inceleme gösteren küme (yeşil).

Tüm beynin verteks-bazlı kortikal analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Öte yandan, bilateral posterior korteksleri içeren kortikal kalınlık analizi, PH-HKB grubunda PH-KN grubuna kıyasla sağ parieto-okspital sulkus ve prekuneusu kapsayan bir alanda kortikal inceleme gösterdi (Maks.  $T = 6,171$ ,  $p = 0,0006$ ,  $MNI_{x,y,z} = 11,0, -62,2, 25,4$ ) (Şekil 1b).

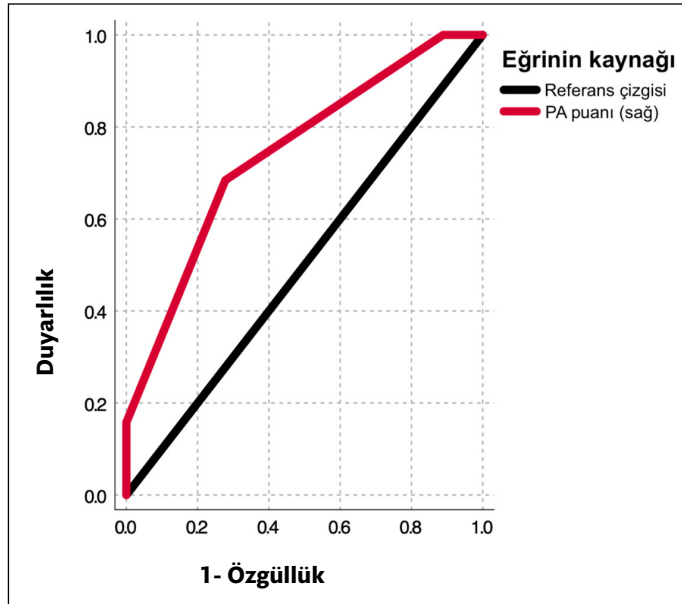
ROC eğrisi, eğri altında kalan alanın (AUC) 0,75 (%95 GA, 0,57 - 0,93) olduğunu gösterdi ve PH-HKB ile sağ PA puanları arasında iyi bir ilişki ortaya

koydu (Şekil 2). Sağ PA GDÖ puanı için kesme değeri  $\geq 2$  olarak belirlendi. Bu kesme değeri optimal duyarlılık (%68) ve özgüllük (%72) gösterdi. PA puanı  $> 0$  için duyarlılık %100, PA puanı = 3 için özgüllük %100'dür (Tablo 3). Sağ PA puanı için  $\geq 2$  kesme noktası, %68 duyarlılık ve %72 özgüllük ile optimal performansı göstermektedir. Bu, PH-HKB olan kişilerin %68'inin doğru şekilde tanımlandığı, ancak %32'sinin yalnızca negatif olarak sınıflandırıldığı anlamına gelmektedir. Benzer şekilde, %72 özgüllük, PH-HKB olmayan kişilerin %72'sinin doğru şekilde tanımlandığını, ancak %28'inin yalnızca pozitif olarak sınıflandırıldığını göstermektedir.

**Tablo 2.** PH-KN ve PH-HKB grupları arasındaki görsel değerlendirme ölçeklerinin karşılaştırılması

| Görsel değerlendirme ölçeği | PH-KN<br>(n = 18)      | PH-HKB<br>(n = 19)     | t     | P <sub>FDR</sub> * | d    |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|-------|--------------------|------|
| Sağ orbitofrontal           | 0,61 ± 0,61<br>[0 - 2] | 1,05 ± 0,71<br>[0 - 2] | 2,035 | 0,343              | 0,66 |
| Sol orbitofrontal           | 0,67 ± 0,69<br>[0 - 2] | 1,00 ± 0,75<br>[0 - 2] | 1,413 | 0,581              | 0,48 |
| Sağ anterior singulat       | 0,67 ± 0,59<br>[0 - 2] | 0,84 ± 0,76<br>[0 - 2] | 0,776 | 0,563              | 0,26 |
| Sol anterior singulat       | 0,78 ± 0,81<br>[0 - 2] | 1,05 ± 0,78<br>[0 - 2] | 1,053 | 0,600              | 0,36 |
| Sağ fronto-insular          | 1,05 ± 0,62<br>[0 - 3] | 1,11 ± 0,83<br>[0 - 2] | 0,243 | 0,809              | 0,08 |
| Sol fronto-insular          | 1,28 ± 0,67<br>[0 - 3] | 1,47 ± 0,61<br>[0 - 2] | 0,930 | 0,628              | 0,31 |
| Sağ anterior temporal       | 0,61 ± 0,78<br>[0 - 2] | 0,79 ± 0,42<br>[0 - 1] | 0,875 | 0,541              | 0,30 |
| Sol anterior temporal       | 0,56 ± 0,62<br>[0 - 2] | 0,79 ± 0,63<br>[0 - 2] | 1,141 | 0,734              | 0,39 |
| Sağ medial temporal         | 0,28 ± 0,57<br>[0 - 2] | 0,47 ± 0,70<br>[0 - 2] | 0,930 | 0,558              | 0,31 |
| Sol medial temporal         | 0,39 ± 0,61<br>[0 - 2] | 0,63 ± 0,68<br>[0 - 2] | 1,139 | 0,614              | 0,38 |
| Sağ posterior atrofi        | 1,17 ± 0,62<br>[0 - 2] | 1,84 ± 0,69<br>[1 - 3] | 3,134 | 0,042              | 1,06 |
| Sol posterior atrofi        | 1,50 ± 0,71<br>[1 - 3] | 1,63 ± 0,68<br>[1 - 3] | 0,575 | 0,663              | 0,19 |

Veriler ortalama ± standart sapma [aralık] olarak sunulmuştur. PH-KN: Kognitif olarak normal Parkinson hastalığı, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu, t: bağımsız örneklem t-testi, FDR: Yanlış keşif oranı düzeltmesi, d: Cohen d (etki büyüklüğü), \*FDR düzeltmeli anlamlılık eşiği  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

**Şekil 2.** Sağ posterior atrofi (PA) puanı için ROC eğrisi.**Tablo 3.** İki hasta grubuna ait sağ posterior atrofi GDÖ puanları

| Puan      | 0 | 1  | 2  | 3 |
|-----------|---|----|----|---|
| PH-KN, n  | 2 | 11 | 5  | 0 |
| PH-HKB, n | 0 | 6  | 10 | 3 |

PH-KN: Kognitif olarak normal Parkinson hastalığı, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu; n: katılımcı sayısı; GDÖ: Görsel derecelendirme ölçeği

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, PH-HKB hastaları ile PH-KN hastaları arasında GDÖ aracılığıyla bölgesel kortikal atrofi örüntüsünü değerlendirdik. PH-KN grubu, ACE-R Dikkat/Oryantasyon alt puanı dışında neredeyse tüm nöropsikolojik ölçümlerde PH-HKB grubundan daha iyi performans göstermiştir. Tüm beyin kortikal kalınlık analizi iki grup arasında fark göstermese de, PH-HKB grubunda yalnızca sağ posterior atrofiye (birleşik POS ve PCS değerlendirmesi) ait GDÖ puanları daha yüksek olmakla kalmamış, aynı zamanda kortikal kalınlık analizi de anlamlı derecede daha ince POS ve prekuneus göstermiştir. Sağ PA-GDÖ puanı için  $\geq 2$  değeri optimal kesme noktası olmuş;  $> 0$  en iyi duyarlılığı ve  $= 3$  en iyi özgüllüğü (her ikisi de %100) göstermiştir. Bu yeni bulgular, giriş bölümünün son paragrafında değinilen ve "posterior kortikal-tip değişiklik" olarak özetlediğimiz, aynı kohort üzerindeki önceki çalışmalarımıza katkı sağlamaktadır.

Lin ve arkadaşları, GDÖ kullanarak PH'de global kortikal atrofiyi değerlendiren ilk çalışmayı gerçekleştirmiş ve altı GDÖ'yü birleştirerek toplam bir GDÖ puanı hesaplamışlardır. Toplam GDÖ puanının nicel beyin hacmi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu, ayrıca GDÖ ile saptanan global atrofının motor dışı semptomlarla, özellikle depresyonla ilişkili olduğunu göstermişler, ancak özgül bir bölgesel atrofi örüntüsü bildirmemişlerdir (16).

PH kognitif bozulma sürekliliğinde beyin atrofisini inceleyen çeşitli çalışmalar, PH-KN'den PH-D'ye doğru özellikle parieto-temporal ve prefrontal kortekslerde doğrusal bir atrofi örüntüsü göstermiş; PH-HKB'de parietal-temporal korteks, prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala atrofisi bildirilmiştir (5). Pagonabarraga ve ark. (2013), PH-HKB hastalarında entorhinal korteks, anterior temporal pol, parahippokampal korteks, fusiform girus, süperior temporal sulkusun bankları, lingual girus, kuneus ve prekuneusu içeren bir kortikal incelleme örüntüsü gözlemlemiş ve

bu örüntünün PH-KN'den PH-D'ye doğru doğrusal ve progresif olduğunu göstermiştir (7). Weintraub ve ark.'nın (2012) çalışması, PH'de kognitif gerilemenin AH'de olduğu gibi hippokampus, medial temporal lob ve parieto-temporal korteksi içeren bir atrofi örüntüsü ile ilişkili olduğunu göstermiş ve bu AH tipi atrofi örüntüsünün PH'de kognitif gerileme için bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüştür (25). Hippokampal hacmin, PH-KN'den PH-HKB'ye ve PH-HKB'den PH-H'ye progresyon için anlamlı bir öngördürücü faktör olduğu gösterilmiştir (26). Yapısal MRG çalışmalarında hippokampal atrofi bildirilmiş olsa da, MRS, ASL-MRG, fonksiyonel bağlantısallık MRG veya FDG-PET gibi diğer görüntüleme modalitelerindeki çalışmalar, ağırlıklı olarak posterior kortikal alanlarda metabolik anormallikler, hipoperfüzyon, intrinsik bağlantısallık ağlarının bağlantısında azalma veya hipometabolizma göstermiştir (5, 17, 18, 27). Ayrıca, PH hastalarının tanıma belleğinin büyük ölçüde korunmuş olması, AH hastalarındaki "limbik-tip" ya da hippokampal tanıma belleği bozukluğunun aksine, hippokampal disfonksiyonun PH hastalarının bellek bozukluğunda temel bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Bellek bozukluğu olan PH hastalarında edinim ve geri çağırma (serbest hatırlama) defisitleri, genellikle epizodik bellek nöral ağının (yani Papez devresi) birincil bozukluğundan ziyade zayıf dikkat/yürütücü işlev mekanizmalarına atfedilmektedir (28).

Braak ve Braak'ın AH'de nörofibriler yumak (İng.: Neurofibrillary tangle, NFT) yayılımı ile Braak ve ark.'nın PH'de Lewy cisimcikleri (İng.: Lewy body, LB) yayılımı, Brodmann alanları 35 ve 36'ya karşılık gelen ve perirhinal girus (PRG) olarak daha iyi bilinen transentorhinal korteks bölgelerinde (TEC) örtülmektedir. İlki için bu Evre I, ikincisi için Evre 4'tür; Evre 1-3 kortikal olmayan, kaudo-rostral beyin sapı progresyonunu temsil etmektedir (3, 29, 30). Ancak ilginç bir şekilde, AH yayılımı önce intrinsik hippokampal devreyi, ardından Papez devresini izleyerek progresif bir amnestik sendromla sonuçlanır. Buna karşılık, PH yayılımı bu limbik-paralimbik yolu büyük ölçüde ihmal eder ve görsel neokorteks üzerinden atlayarak progresif bir görsel-uzamsal sendromla sonuçlanır. Konuya ilişkin olarak Braak ve Del Tredici (2016), TEC'deki ortak başlangıç kortikal tutulumunu, talamik olmayan çekirdeklerin uzun aksonlarının yaygın kortikal projeksiyonlarla yaptığı sinaptik temas yoluyla protein yanlış katlanmasının indüklenmesiyle yorumlamıştır (31). Braak ve ark. (2011), AH tau yayılımına ilişkin evrelemelerini genişleterek pre-NFT (Evre I-VI) a-c ve 1a, 1b evrelerini eklemiştir. Lokus seruleus burada, Gallyas-negatif (argirofilik olmayan), fibriler olmayan, dolayısıyla çözünebilir hiperfosforile tau içeren, "pre-tangle" olarak adlandırılan temel yapıdır (30). Bu çok erken tutulum, bu pre-NFT evreleri boyunca yaygın kortikal projeksiyonlara sahip diğer "talamik olmayan" çekirdeklerin tutulumu ile birliktedir. TEC'in tutulumu yoluyla kortekse ulaşıldığında, muhtemel mekanizma olarak anterograd ve retrograd aksonal taşınım yoluyla birbirine bağlı yollar boyunca daha ileri bir kortikal yayılım öngörmüşlerdir.

Kortikal patolojinin ortak başlangıcı açısından yenilikçi olmakla birlikte, bu tartışma TEC sonrası yayılımın yörüngelerinin neden ayrıştığına dair bir açıklama sunmamaktadır. Ayrıca, AH için NFT yayılımında amiloid ve inflamasyonun olası rollerini tartışmamaktadırlar. AH'de NFT tau yayılımı için muhtemelen birden fazla mekanizma bulunmaktadır. Yakın tarihli bir makalede de belirtildiği üzere, bir mekanizma gerçekten aksonal bağlantılar yoluyla uzak kortikal alanlara yayılımdır; ancak ikinci mekanizma bir tohum etrafında çoğalma ve ardından endositoz yoluyla komşu nöron tarafından alınmadır (32). Yazarlar ayrıca, Braak & Braak Evre III sonrası başlangıç evrelerinde her iki mekanizmanın da işlevsel olduğunu, ancak neokortikal yayılım için çoğalmanın tek mekanizma haline geldiğini iddia etmişlerdir. Neden Evre III sonrası? Bu soruya ışık tutan başka yakın tarihli çalışmalar bulunmaktadır. Insel ve ark. (2022), preklinik AH'li bireylerden oluşan üç büyük kohortu kullanarak, artmış Aβ42 varlığında inferior temporal korteksin (ITC) en büyük etki büyüklüğünü gösterdiğini, bunu fusiform girusun izlediğini göstermiş ve "medial temporal yapıların tau'nun erken ortaya çıkışında merkezi bir rol

oynadığı, ancak preklinik Alzheimer hastalığında hızlı tau birikimi için kritik bölgenin inferior temporal korteks olabileceği" sonucuna varmışlardır (33). Lee ve ark. (2022) da iki tau yayılım mekanizması bildirmiştir. İlki, TEC ile bağlantılı olan lateral entorhinal kortekstir ve "ilk tau yayılımı ile ilişkili, bağlantısallık aracılı uzak amiloid-beta/tau etkileşimlerine tabidir." (34). İkincisi ise, başlangıç Aβ42/Tau eş-yerleşiminin görüldüğü inferior temporal kortekstir; "en büyük lokal amiloid-beta/tau etkileşimlerini ve tau yayılımını hızlandırmaya elverişli bir bağlantısallık profilini barındıran bölge" olarak tanımlanmıştır. Son olarak, Pascoal ve arkadaşları (2021), Aβ, tau agregatları ve mikroglial aktivasyon için ayrı PET ligandları kullanarak, tau'nun neokortikal yayılımının ve buna bağlı AH demansının evriminin büyük ölçüde mikroglial aktivasyon tarafından yönlendirildiğini göstermiştir (35). Bu bulgular, muhtemelen kompakt amiloid plaklar ve bunların indüklediği mikroglia aktivasyonu tarafından izlenmesi kolaylaştırılan, çoğalma ve yayılım yollarının ortak bir mekanizması yoluyla inferior posterior kortekslere lokal bir yayılımı düşündürmektedir.

Buna karşın PH'de, bu ek yardımcıları barındırmayan LB'ler, en azından bu çalışmada atrofik bulduğumuz prekuneus ve POS'a ulaşmak için uzak yol yayılım mekanizmalarını hâlâ kullanıyor görünmektedir. ITC ve bu posteromedial kortikal yapılar, singulum demetinin beşinci bölümü (CING V) ile birbirine bağlanmıştır (36). Yakın zamanda, forniks bütünlüğü AH'de progresif kognitif gerileme için "forniks bulgusu" olarak adlandırılan bir yapısal bağlantısallık görüntüleme belirteci olarak önerilmiştir (37). Amacımız, PH'de kognitif gerileme için benzer bir görüntüleme biyobelirteci bulmak üzere bu projeyi ilerletmektir. Olası bir "CING V bulgusu" mevcut bulgumuzu daha iyi açıklamak için mükemmel bir bulgu olacaktır.

Bu çalışmanın bir dizi sınırlılığı bulunmaktadır. Araştırmamızın temel sınırlılığı, sonuçlarımızın ne ölçüde genellenebileceğini şüphesiz etkileyecek olan küçük örneklem büyüklüğüdür. Ayrıca, PH-HKB'yi tanımlamak için Aşama I tanı kriterlerinin kullanılması, sınıflandırma doğruluğunda idealin altında bir doğruluk düzeyiyle sonuçlanan ikincil bir kısıtlılıktır. Son olarak, çalışmamız iki hasta grubunun kesitsel karşılaştırmasını içermekte olup nedenselliğin belirlenmesini engellemektedir; bu nedenle gelecekte boylamsal değerlendirmeler kritik önemdedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, aynı kohortta farklı nörogörüntüleme yöntemleriyle daha önce de gösterdiğimiz, azalmış perfüzyon ve artmış metabolik anormallikleri ortaya koyan posterior kortikal alanlardaki yapısal değişiklikleri saptamıştır. Klinik rutinde hekimler tarafından kullanımı kolay ve kısa bir yöntem olan GDÖ, daha sofistike ve zaman alıcı olan kortikal kalınlık analizinin bulgularını neredeyse yansıtmıştır. GDÖ ile ortaya konan posterior kortikal atrofi, tipik Alzheimer hastalığı için medial temporal atrofının GDÖ ile halihazırda yerleşmiş olması gibi, PH-HKB için özgül ve pratik bir görüntüleme belirteci olabilir.

**Teşekkür:** Veri toplama sürecine katkılarından dolayı Dilek Betül Arslan, Sevim Cengiz ve Zeynep Tufekçioğlu'na teşekkür ederiz. EE, DAAD'den (German Academic Exchange Service) doktora bursu (57140539) almıştır. Bu çalışma, 29 Ekim - 2 Kasım 2022 tarihleri arasında Eskişehir'de düzenlenen 12. Ulusal Alzheimer Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 2022/1494).

**Hasta Onamı:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Fikir- UA, ZY, HG; Tasarım- UA, ZY, HG; Denetleme- BB, HH, EOI, TD, HG; Kaynaklar- EOI, TD; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AK, EE, BB, HH ; Analiz ve/veya Yorum- UA, ZY, AK, EE, BB, HH, EOI, TD, HG; Literatür Taraması- UA, ZY, HG; Yazıyı Yazan- UA, ZY, EE, AK; Eleştirel İnceleme- BB, HH, EOI, TD, HG.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1155219 numaralı proje ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi TSA-2022-39128 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K ve ark. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:47. [Crossref]
- Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:S119-S122. [Crossref]
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211. [Crossref]
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006;21:1343-1349. [Crossref]
- Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, Jimenez-Urbieta H, Rodriguez-Oroz MC. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:861-881. [Crossref]
- Ay U, Yildirim Z, Erdogdu E, Kicik A, Ozturk-Isik E, Demiralp T ve ark. Shrinkage of olfactory amygdala connotes cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Cogn Neurodyn* 2023;17:1309-1320 [Crossref]
- Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilbert Y, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B ve ark. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8:e54980. [Crossref]
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P ve ark. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:967-972. [Crossref]
- Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N ve ark. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011;21:2618-2625. [Crossref]
- Ambikairajah A, Devenney E, Flanagan E, Yew B, Mioshi E, Kiernan MC ve ark. A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:226-234. [Crossref]
- Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2006;63: 1627-1631. [Crossref]
- Davies RR, Scahill VL, Graham A, Williams GB, Graham KS, Hodges JR. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2009;51:491-503. [Crossref]
- Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:547-552. [Crossref]
- Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:334-342. [Crossref]
- Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F ve ark. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 2016;139:1211-1225. [Crossref]
- Lin Y, Fu Y, Zeng YF, Hu JP, Lin XZ, Cai NQ ve ark. Six Visual Rating Scales as A Biomarker for Monitoring Atrophied Brain Volume in Parkinson's Disease. *Aging Dis* 2020;1:1082-1090. [Crossref]
- 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;127:1285-1294. [Crossref]
- Cengiz S, Arslan DB, Kicik A, Erdogdu E, Yildirim M, Hatay GH ve ark. Identification of metabolic correlates of mild cognitive impairment in Parkinson's disease using magnetic resonance spectroscopic imaging and machine learning. *MAGMA* 2022;35:997-1008. [Crossref]
- Litvan I, Goldman JG, Troster 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; 27:349-356. [Crossref]
- Uysal-Canturk P, Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2018;25:148-153. [Crossref]
- Ay U, Kizilates-Evin G, Bayram A, Kurt E, Demiralp T. Comparison of FreeSurfer and CAT12 Software in Parcel-Based Cortical Thickness Calculations. *Brain Topogr* 2022;35:572-582. [Crossref]
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194. [Crossref]
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9:195-207. [Crossref]
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 2010;53:1-15. [Crossref]
- Weintraub D, Dietz N, Duda JE, Wolk DA, Doshi J, Xie SX ve ark. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:170-180. [Crossref]
- Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, Chander RJ, Ng A, Mak E ve ark. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:1203-1208. [Crossref]
- Ay U, Gurvit IH. Alterations in Large-Scale Intrinsic Connectivity Networks in the Parkinson's Disease-Associated Cognitive Impairment Continuum: A Systematic Review. *Arch Neuropsychiatry* 2022;59:557-566. [Crossref]
- Chiaravalloti ND, Ibarretxe-Bilbao N, DeLuca J, Rusu O, Pena J, Garcia-Gorostia I ve ark. The Source of the Memory Impairment in Parkinson's Disease: Acquisition Versus Retrieval. *Mov Disord* 2014;29:765-771. [Crossref]
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2001;249:1-5. [Crossref]
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70: 960-969. [Crossref]
- Braak H, Del Tredici K. Potential Pathways of Abnormal Tau and alpha-Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8:a023630. [Crossref]
- Meisl G, Hidari E, Allinson K, Rittman T, DeVos SL, Sanchez JS ve ark. In vivo rate-determining steps of tau seed accumulation in Alzheimer's disease. *Sci Adv* 2021;7:eabh1448. [Crossref]
- Insel PS, Young CB, Aisen PS, Johnson KA, Sperling RA, Mormino EC ve ark. Tau positron emission tomography in preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2022;146:700-711. [Crossref]
- Lee WJ, Brown JA, Kim HR, LaJoie R, Cho H, Lyoo CH ve ark. Regional Abeta-tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading. *Neuron* 2022;110:1932-1943. [Crossref]
- Pascoal TA, Benedet AL, Ashton NJ, Kang MS, Theriault J, Chamoun M ve ark. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages. *Nat Med* 2021; 27:1592-1599. [Crossref]
- Maldonado IL, Parente de Matos V, Castro Cuesta TA, Herbet G, Destrieux C. The human cingulum: From the limbic tract to the connectionist paradigm. *Neuropsychologia* 2020;144:107487. [Crossref]
- Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. The fornix sign: a potential sign for Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging. *J Neuroimaging*. 2012; 22:365-374. [Crossref]