

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**HUNTINGTON HASTALIĞINDA
KOGNİTİF FONKSİYONLAR
TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI İLE
MODÜLE EDİLEBİLİR Mİ?**

ASLI DEMİRTAŞ TATLİDEDE

**DANIŞMAN
PROF. DR. İ. HAKAN GÜRVİT**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

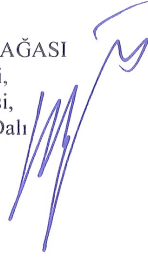
TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneyisel Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Aslı DEMİRTAŞ TATLİDEDE tarafından Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT'in danışmanlığında hazırlanan "Huntington Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar Transkranial Doğru Akım Uyarımı ile Modüle Edilebilir mi?" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 26/06/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



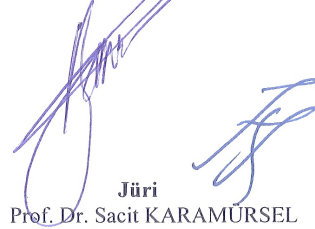
Jüri
Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL
İstinye Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aslı Demirtaş Tatlıdede



İTHAF

Sevgili babam Prof. Dr. Ali Demirtaş'ın anısına...

TEŞEKKÜR

Bu teze evsahipliği yapan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nin çok değerli hocaları tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Gürvit, Prof. Dr. Haşmet Hanağası, Doç. Dr. Başar Bilgiç ve Prof. Dr. Murat Emre'ye, cihazla ilgili yardım ve desteklerini esirgemeyerek bu tezin gerçekleşmesine olanak sağlayan Prof. Dr. Sacit Karamürsel ve Arş. Gör. Serkan Aksu'ya, hasta organizasyonlarında büyük emekleri geçen sevgili sekreterlerimiz Canan Barıkan Yonar ve Aysun Dülger'e, bu süreçte bana en büyük desteği sağlayan sevgili eşim Soner Tatlıdede ve beni uzunca bir süre bu tezle paylaşmak zorunda kalan yavrularım Arhan ve Pera'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XVI
ABSTRACT	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Huntington Hastalığı	3
2.1.1. Genetik.....	4
2.1.2. Epidemioloji.....	6
2.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar.....	8
2.1.3.1. Nöropatolojik Değişiklikler, Direk ve İndirek Devreler.....	8
2.1.3.2. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör.....	9
2.1.4. Tanı.....	10
2.1.5. Ayırıcı Tanı	14
2.1.5.1. HDL-1 ve ailesel prion hastalığı.....	14
2.1.5.2. HDL-2 ve HDL-3	14
2.1.5.3. HDL-4 ve SCA 1,2,3.....	14
2.1.5.4. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi.....	15
2.1.5.5. Nöroferritinopati	15
2.1.5.6. Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon.....	16
2.1.5.7. Benign herediter kore.....	16
2.1.5.8. Nöroakantositoz.....	16
2.1.6. Klinik Belirtiler	17
2.1.6.1. Motor Bulgular.....	17

2.1.6.2. Nöropsikiyatrik Bulgular.....	18
2.1.6.3. Kognitif Bulgular.....	20
<i>Kognitif Fonksiyonlara Genel Bakış.....</i>	20
<i>Hafif Kognitif Bozukluk.....</i>	22
<i>Yürütücü Bozukluk.....</i>	23
<i>Psikomotor hız.....</i>	23
2.1.7. Hastalığın Seyri ve Evreleri	24
2.1.8. Nörogörüntüleme.....	27
2.1.9. Tedavi.....	28
2.1.9.1. Motor Semptomlar.....	28
2.1.9.2. Psikiyatrik Semptomlar.	29
2.1.9.3. Kognitif Semptomlar.....	30
2.2. Transkranial Doğru Akım Uyarımı (tDCS)	31
2.3. Huntington Hastalarında Kognitif Nöromodülasyon Hedefi Olarak Dorsolateral Prefrontal Korteks.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Hastalar.....	37
3.2. Transkranial Doğru Akım (tDCS) Uygulamaları.....	39
3.3. Değerlendirme İçin Kullanılan Testler.....	40
3.3.1. Genel Değerlendirme.....	41
3.3.1.1. Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği.....	41
3.3.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.....	41
3.3.1.3. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi.....	42
3.3.1.4. Beck Depresyon Envanteri.....	42
3.3.1.5. Beck Anksiyete Ölçeği.....	42
3.3.1.6. Marin Apati Ölçekleri.....	43
3.3.2. tDCS Sırasında Uygulanan Değerlendirme Testleri.....	43
3.3.2.1. Verbal Akıcılık	44
<i>Semantik ve Fonemik Akıcılık.....</i>	44
<i>Eylem (Fiil) Akıcılığı.....</i>	45
<i>Alternan Akıcılık.....</i>	45
3.3.2.2. İz Sürme Testi A Formu.....	46
3.3.2.3. Öktem-Sessel İz Sürme Testi.....	46

3.3.2.4. Sayı Menzili Testi.....	47
3.3.2.5. Sayı Sembol Modaliteleri Testi	48
3.3.2.6. Stroop Testi.....	48
3.3.2.7. Görsel Analog Ölçekler.....	49
3.4. Veri Analizi.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Demografik Bulgular.....	51
4.2. Verbal Akıcılık Testleri.....	52
4.2.1. Semantik Akıcılık ve Fonemik Akıcılık.....	52
4.2.2. Eylem Akıcılığı.....	54
4.2.3. Alternan Sözel Akıcılık.....	55
4.3. İşleme Hızı.....	57
4.3.1. İz Sürme Testi A.....	57
4.3.2. Öktem Sessel İz Sürme Testi.....	58
4.3.3. Sayı Sembol Modaliteleri Testi.....	60
4.4. Sayı Menzili ve Stroop Testleri.....	61
4.5. Görsel Analog Ölçekler.....	62
4.6. Hafif ve Orta HH Gruplarına ait Özelleşmiş Frontal tDCS Cevapları.....	63
4.6.1. Semantik Akıcılık.....	63
4.6.2. Eylem Akıcılığı.....	63
4.6.3. Alternan Akıcılık	64
4.6.4. İz Sürme Testi A	66
4.6.5. Öktem Sessel İz Sürme Testi.....	66
4.6.6. Sayı Sembol Modaliteleri Testi.....	66
4.7. Özet: Sağ ve Sol Anodal tDCS'in Verbal Akıcılık ve İşleme Hızına Etkisi.....	67
4.8. Korelasyon ve Regresyon Analizleri.....	68
4.8.1. Bazal test performanslarıyla ilişkili korelasyonlar ve performansı yordayan değişkenler.....	68
4.8.1.1. Bazal Alternan Akıcılık Performansı.....	68
4.8.1.2. Bazal Sessel İz Sürme Performansı	69
4.8.1.3. Bazal Sayı Sembol Modaliteleri Test Performansı.....	71
4.8.2. tDCS tarafından indüklenen değişikliklerle ilişkili korelasyonlar ve tDCS etkisini yordayan değişiklikler	72

4.8.2.1. Sol Anodal tDCS tarafından SDMT testinde indüklenen değişiklikler..	72
4.8.2.2. Sağ Anodal tDCS tarafından SDMT testinde indüklenen değişiklikler.	73
4.8.2.3. Sol Anodal tDCS tarafından eylem akıcılığı testinde indüklenen değişiklikler.....	75
5. TARTIŞMA	76
5.1. Verbal Akıcılık.....	76
5.1.1. Semantik Akıcılık ve Fonemik Akıcılık.....	76
5.1.2. Eylem Akıcılığı.....	78
5.1.3. Alternan Akıcılık	80
5.1.4. Verbal Akıcılık: Genel Değerlendirme, Lateralizasyon,Kompansasyon..	82
5.2. İşleme Hızı	82
5.2.1. İz Sürme Testi A formu.....	82
5.2.2. Öktem-Sessel İz Sürme Testi	84
5.2.3. Sembol Sayı Modaliteleri Testi.....	85
5.2.4. İşleme Hızı: Genel Değerlendirme, Lateralizasyon,Kompansasyon...	86
5.3. Uykululuk.....	88
5.4. Plastisite, Kompansatuar Mekanizmalar ve Nöral Şebekeler.....	89
5.5. Kısıtlılıklar.....	91
5.6. Sonuç.....	91
KAYNAKLAR	93
ETİK KURUL KARARI	132
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	133
ÖZGEÇMİŞ	134

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Huntington hastalığında potansiyel biyobelirteçler.....	11
Tablo 2-2: Huntington hastalığı sınıflaması.....	13
Tablo 2-3: Bir Huntington hastasının hayatındaki evreler.....	25
Tablo 3-1: Çalışmada genel değerlendirmede kullanılan kognitif tarama testleri, klinik ve davranışsal ölçekler.....	41
Tablo 3-2: Çalışmada tDCS uygulaması sırasında kullanılan kognitif test bataryası.....	43
Tablo 4-1: Hasta grubunun klinik özellikleri.....	51
Tablo 4-2: Üç tDCS koşulu için semantik akıcılık ve fonemik akıcılık testlerindeki hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	52
Tablo 4-3: Üç tDCS koşulu için eylem akıcılığı testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	54
Tablo 4-4: Üç tDCS koşulu için alternan sözel akıcılık testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	55
Tablo 4-5: Üç tDCS koşulu için İz Sürme Testi A formunda hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	57
Tablo 4-6: Üç tDCS koşulu için Öktem Sessel İz Sürme testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	58
Tablo 4-7: Üç tDCS koşulu için Sayı Sembol Modaliteleri testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	60
Tablo 4-8: Üç tDCS koşulu için Sayı Menzili ve Stroop testlerinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	61
Tablo 4-9: Üç tDCS koşulu için görsel analog ölçeklerde hasta değerlendirmelerinin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları.....	62
Tablo 4-10: Hafif ve Orta HH Gruplarında Verbal Akıcılık Testleri.....	64
Tablo 4-11: Hafif ve Orta HH Gruplarında İşleme Hızı.....	65
Tablo 4-12: Sağ ve Sol Anodal tDCS'in Verbal Akıcılık Testleri Üzerine Etkisi.....	67
Tablo 4-13: Sağ ve Sol Anodal tDCS'in İşleme Hızına Etkisi.....	67
Tablo 4-14: Bazal Alternan Akıcılık Skorunu Yordayan Değişkenler.....	68
Tablo 4-15: Bazal Ö-SİST Skorunu Yordayan Değişkenler	70
Tablo 4-16: Bazal SDMT Skorunu Yordayan Değişkenler.....	72

Tablo 4-17: Sol Anodal Uyarım Sırasında SDMT Testindeki Değişiklikleri Yordayan Değişkenler.....	72
Tablo 4-18: Sağ Anodal Uyarım Sırasında SDMT Testindeki Değişiklikleri Yordayan Değişkenler.....	74



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Huntington hastalığında bazal ganglia seviyesindeki fonksiyonel değişiklikleri gösteren model.....	9
Şekil 2-2: tDCS kurulumu ve elektrot yerleşimleri.....	31
Şekil 2-3: Şebekelerin tDCS aracılığıyla modülasyonu.....	33
Şekil 3-1: Dorsolateral prefrontal kortekse tDCS uygulamasında anot ve katot elektrotlarının yerleşimleri.....	40
Şekil 4-1: Semantik akıcılık testinde üretilen kelime sayısı	53
Şekil 4-2: Fonemik akıcılık testinde üretilen kelime sayısı	54
Şekil 4-3: Eylem akıcılığı testinde üretilen kelime sayısı.....	55
Şekil 4-4: Alternan akıcılık testinde üretilen kelime sayısı.....	56
Şekil 4-5: İz Sürme Testi A formunda süre.....	57
Şekil 4-6: Öktem sessel iz sürme testinde süre	58
Şekil 4-7: Öktem sessel iz sürme testinde hata sayısı.....	59
Şekil 4-8: Sembol sayı modaliteleri testi doğru sayısı.....	60
Şekil 4-9: Uykululuk için görsel analog ölçek skorları	63
Şekil 4-10: Bazal alternan akıcılık skorlarının UHDRS Bağımsızlık skorları ile korelasyonu	69
Şekil 4-11: Bazal alternan akıcılık skorlarının Beck Depresyon skorları ile korelasyonu	
Şekil 4-12: Bazal ÖSİST skorlarının UHDRS Fonksiyonel Değerlendirme skorları ile korelasyonu.....	70
Şekil 4-13: Bazal SDMT skorlarının UHDRS Motor Değerlendirme skorları ile korelasyonu.....	71
Şekil 4-14: Sol anodal tDCS'in SDMT performansında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel değerlendirme skorları ile korelasyonu	73
Şekil 4-15: Sağ anodal tDCS'in SDMT performansında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel değerlendirme skorları ile korelasyonu.....	74
Şekil 4-16: Sol anodal tDCS'in eylem akıcılığında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel kapasite skorları ile korelasyonu.....	75

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Δ	Fark
#	Sayı
ACC	Anterior singulat korteks
ANOVA	Varyans analizi
ARAS	Asendan retiküler aktive edici sistem
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BDNF	Beyin kökenli nörotrofik faktör
CAG	Sitozin, Adenin, Guanin
CAP	CAG yaş ürünü puanı
DCL	Tanısal güven seviyeleri (diagnostic confidence level)
DLPFC	Dorsolateral prefrontal korteks
DMN	Olağan durum ağı
DRPLA	Dentatorubral pallidoluysian atrofi
EEG	Elektroensefalografi
EGCG	Epigallokatekin gallat
EMG	Elektromyografi
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi (U.S. food and drug administration)
FDG	Flordeoksiglukoz
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	Gamma aminobütirik asit
GPe	Globus pallidus pars eksterna
GPi	Globus pallidus pars interna
HARP	Hipoprebetalipoproteinemi- akantositoz- retinitis pigmentosa- pallidal dejenerasyon
HD-CAB	Huntington hastalığı kognitif değerlendirme bataryası
HDL	Huntington benzeri hastalık (Huntington disease like syndrome)
HH	Huntington hastalığı

HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
LTD	Uzun süreli depresyon
LTP	Uzun süreli potensiasyon
MCI	Hafif kognitif bozukluk
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MOCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSP	Orta boy dikenli projeksiyon nöronları
NBIA	Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSE	Nörona spesifik enolaz
OKB	Obsesif kompulsif bozukluk
Ö-SİST	Öktem-sessel iz sürme testi
PET	Pozitron emisyon tomografi
PKAN	Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon
rm-ANOVA	Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi
SCA	Spinocerebellar ataksi
SDMT	Sembol sayı modaliteleri testi
SMA	Suplementer motor alan
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SNRI	Selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri
SSRI	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
STN	Subtalamik çekirdek
tDCS	Transkranial doğru akım uyarımı
TES	Transkranial elektrik stimülasyon
TFC	Toplam fonksiyonel kapasite
TMS	Transkranial manyetik stimülasyon
TMT-A	İz sürme testi A formu

TMT-B	İz sürme testi B formu
UHDRS	Birleşik Huntington hastalığı değerlendirme ölçeği



ÖZET

Demirtaş Tatlıdede, A. (2018). Huntington Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar Transkranial Doğru Akım Uyarımı ile Modüle Edilebilir mi? İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Huntington hastalığı otozomal dominant kalıtım gösteren, kore ile başlayan motor disfonksiyonun yanı sıra kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla karakterize progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Demansa kadar ilerleyebilen kognitif bozuklukların iyileştirilmesi için şu anda herhangi bir tedavi alternatifi bulunmamaktadır. Transkranial Doğru Akım Uyarımı (tDCS) kortikal aktivitede uygulama süresini aşan değişikliklere olanak sağlayan ve invazif olmayan yeni bir nöromodulasyon yöntemidir. Yapılan çalışmalar tDCS uygulamalarının çeşitli kognitif alanlarda kolaylaştırıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada Huntington hastalarında dorsolateral prefrontal kortekse yapılan tDCS uygulamalarının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırması amaçlanmıştır.

Çalışmaya klinik tanı almış ve genetik inceleme ile tanısı doğrulanmış 22 Huntington hastası dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara farklı günlerde dorsolateral prefrontal korteks bölge üzerine gerçek ve sahte (sham) tDCS uygulamaları yapılmıştır. tDCS uygulamaları esnasında, hastalar ağırlıklı olarak yürütücü işlevleri test eden bir nöropsikolojik batarya aracılığı ile değerlendirilmiştir.

Gerçek ve sahte frontal tDCS uygulamalarındaki test performansları karşılaştırıldığında, anodal tDCS'nin Huntington hastalarında sözel akıcılık testlerinde ve işleme hızı ile ilişkili yürütücü testlerde anlamlı bir düzelme sağladığı saptanmıştır. Önemli olarak, fonksiyonel değerlendirme skorları daha yüksek olan hastaların tDCS uygulamasından daha çok fayda gördüğü tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, Huntington hastalarında verbal akıcılık ve işleme hızı üzerinde saptanan bu olumlu etkiler, dorsolateral prefrontal tDCS uygulamalarının kognitif fonksiyonlara olumlu etki yapabileceğini göstermektedir. tDCS'nin indüklediği etkilerin, hastalığın seviyesine bağlı olarak, şebekelerdeki hasar düzeyi ve kompensatuar mekanizmaların devreye girmesiyle ilişkili olabilecek, farklılıklar gösterdiği dikkat çekmektedir. Bulgularımız Huntington hastalarında tDCS'in daha uzun süreli kullanımını içeren çalışmaların yapılması için cesaret verici olup ileride yapılacak uzun süreli çalışmalar nöromodulatuvar tedavilerin Huntington hastalığının kognitif rehabilitasyonundaki yerini aydınlatacaktır.

Anahtar Kelimeler : Huntington hastalığı, transkranial doğru akım uyarımı, kognitif fonksiyonlar, sözel akıcılık, işleme hızı.

ABSTRACT

Demirtaş Tatlıdede, A. (2018). Can Transcranial Direct Current Stimulation Modulate Cognitive Functions in Huntington's Disease?. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant progressive neurodegenerative disease mainly characterized by motor dysfunction (including chorea), cognitive and psychiatric disorders. Currently, there is no effective treatment available for cognitive impairments, which eventually progress to dementia. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a novel method of noninvasive neuromodulation that induces changes in cortical activity beyond the duration of stimulation. Many studies have reported facilitating effects of tDCS on several cognitive domains. This study aimed to investigate whether dorsolateral prefrontal (DLPFC) tDCS could modulate cognitive functions in patients with HD.

Twenty-two patients with HD, all of whom had genetic testing confirming the clinical diagnosis, were included in the study. All participants received real and sham tDCS applications over the DLPFC on separate days. During tDCS administration, patients were tested using a neuropsychological battery, mainly comprising executive functions.

In patients with HD, anodal tDCS applications induced a significant improvement in verbal fluency tests and executive function tests mainly relying on processing speed, in comparison with sham tDCS. Importantly, patients with higher functional assessment scores benefited more from tDCS administrations.

In conclusion, the beneficial effects of tDCS on verbal fluency and speed of processing domains suggest that DLPFC tDCS applications may have a positive effect on cognitive functions in HD. It is noteworthy that the effects induced by tDCS may vary depending on the severity of the disease and the level of damage in the network, probably reflecting the compensatory mechanisms. Our findings are highly encouraging for future neuromodulation studies in HD.

Key Words: Huntington's disease, transcranial direct current stimulation, cognitive functions, verbal fluency, processing speed.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huntington Hastalığı (HH) otozomal dominant kalıtım gösteren, genellikle kore ile karakterize motor bozuklukların yanında demansa kadar ilerleyebilen davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla giden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (Bates ve ark. 2015). Kognitif etkilenme hastalığın daha başlangıç aşamasında, henüz koreik hareketler çok ilerlemeden, yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkmakta ve kliniğe unutkanlık, dikkat eksikliği, kişilik değişiklikleri eklenebilmektedir (Stout ve ark. 2011, Dumas ve ark. 2013a). Zamanla hastaların büyük çoğunluğunda aşikar hale gelen koreye bradikinezi, rijidite, distoni, postural instabilite, disfaji ve dizarti eşlik edebilir (Roos, 2010). Bunların yanında, semptomatik bireylerin çoğunda sakkad başlatma güçlüğü, yavaş ve hipometrik sakkadlar ve bakış impersistansı görülebilir. Emosyonel ve davranışsal problemler giderek artarak irritabilite, impulsivite, ilgi kaybı, apati, anksiyete, depresyon ve ajitasyonu içerebilir (van Dujin ve ark. 2014). Bu problemlere bellekte geri çağırma güçlüğü, konsantrasyon, planlama ve muhakeme bozukluğu gibi kognitif fonksiyonlarda artan kötüleşme eşlik etmektedir (Ross ve Tabrizi, 2011).

Girişimsel olmayan nöromodülasyon yöntemlerinden Transkranial Doğru Akım Uyarımı (tDCS), son yıllarda araştırmacıların dikkatini daha çok çeken ve düşük amplitüdlü elektriksel uyarım ile kortikal sinir hücrelerinin ateşlemesini modüle etmeye olanak tanıyan yeni bir tekniktir (Paulus, 2004). Uyarım sırasında saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla uygulanan düşük amplitüdlü (0.5-2 mA) elektrik akım, istirahat membran potansiyeli üzerindeki etkileri aracılığıyla, elektrotların yerleşimine ve polaritesine bağlı olarak kortikal eksitabilitede artış ya da azalmaya olanak sağlar (Wagner ve ark. 2007, Nitsche ve ark. 2003a). Anodal olarak uygulanan tDCS'in motor kortikal eksitabiliteyi arttırdığı, katodal uygulamanın ise, bunun tersine, uygulandığı alanda eksitabiliteyi deprese ettiği gösterilmiştir (Nitsche ve Paulus, 2000). tDCS'in etkisi uygulama süresini aşabilir ve bu etki, uygulamalarının süresi ve şiddeti ile ilişkilidir (Nitsche ve Paulus, 2001, Boggio ve ark. 2007). Şimdiye kadar yürütülen pek çok çalışmadan elde edilen sonuçlar tDCS'in güvenlik profilinin oldukça tatminkar olduğunu ve bu tekniğin uzun süreli yan etkileri olmadığını desteklemektedir (Bikson ve ark. 2016).

tDCS'in kısa süreli etkilerinin istirahat membran potansiyellerinin depolarizasyonu ile sinaptik olmayan mekanizmalar aracılığıyla olduğu tartışılırken, uzun süreli etkilerin uzun süreli potensiasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) benzeri N-metil-D-aspartat (NMDA)-aracılı mekanizmaları içeren sinaptik plastisiteye bağlı olduğuna inanılmaktadır (Priori, 2003). Şu ana kadar yapılan çalışmalar tDCS uygulamalarının pek çok kognitif alanda kolaylaştırıcı etkisi olduğunu göstermiş ve nörotransmitter aracılı plastisite modülasyonu aracılığıyla davranışı şebeke düzeyinde modüle etme potansiyeline işaret etmiştir (Antal ve ark. 2004, Nitsche ve ark. 2003b). Çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda ve bazı hareket bozukluklarında yapılan tDCS uygulamalarının kognitif fonksiyonlarda iyileşmeye sebep olduğu bildirilmiştir (Doruk ve ark. 2014, Demirtas-Tatlidede ve ark. 2013). Şu ana kadar Huntington hasta grubunda kognitif fonksiyonları iyileştirmek amacıyla yapılan sadece bir tDCS çalışması mevcuttur (Eddy ve ark. 2017).

Bu tez çalışması, Huntington hastalarında frontal tDCS uyarımının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılmasını amaçlamaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) çalışma belleği, yürütücü fonksiyonlar, dikkat gibi önemli kognitif işlevlere katılan kritik bir bölgedir (Petrides, 2005). Bu nedenle, amacımız Huntington hastalarında sol ve sağ DLPFC bölgelerdeki aktiviteyi anodal tDCS aracılığıyla arttırmak ve bu uyarıların, sahte (sham) uyarımdan farklı olarak, kognitif fonksiyonlara olumlu katkıda bulunup bulunmayacağını araştırmaktır.

Huntington hastalığında kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi için şu anda herhangi bir tedavi alternatifi bulunmamaktadır (Paulsen, 2011). Bu çalışmadan elde edilen veriler bilimsel literatüre Huntington Hastalığı'nda kognitif fonksiyonların invazif olmayan nöromodülasyon yöntemleri aracılığıyla iyileştirilmesi açısından önemli bir katkı sağlayacaktır. Huntington hastalarında kognitif fonksiyonlarda tDCS tarafından indüklenen iyileşmelerin gösterilmesinin, kognitif fonksiyonların uzun süreli olarak iyileştirilmesini araştırarak daha ileri nöromodülasyon çalışmaları için önemli bir ilk adım olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huntington Hastalığı

Huntington Hastalığı (HH) orta yaşlarda başlayan ve otozomal dominant genetik geçiş gösteren progresif bir nörodejeneratif hastalıktır (Roos, 2010). Hastalık esas olarak kore, psikiyatrik bozukluklar ve kognitif yıkım triadı ile karakterizedir. Bu hastalığı taşıyan ilk hasta 1842’de Waters tarafından bildirilmişse de bulguların bir hastalık olarak detaylı tanımlanması ilk kez 1872 yılında George Huntington tarafından yapıldığı için hastalık ‘Huntington Koresi’ adıyla anılmaya başlamıştır (Huntington, 1872). 1974’de Boll ve arkadaşları hastalıkta kognitif disfonksiyonu tanımlayan ilk makaleyi yayınlamışlardır (Boll ve ark. 1974). 1980’li yıllara gelindiğinde korenin yanında kognitif ve psikiyatrik bileşenlerin de artık iyice farkına varılmasıyla hastalığın adı ‘Huntington Hastalığı’ olarak değiştirilmiştir (Wilson ve ark. 1980). 1983 yılında hastalığın 4. kromozom ile bağlantısı gösterilmiş ve 1993’de hastalığa neden olan gende CAG trinükleotid tekrar genişlemesi olduğu bulunmuştur (Huntington’s disease collaborative research group, 1993). Bu önemli dönüm noktasından sonra hastalığın tanısı daha belirtilerin ortaya çıkmadığı presemptomatik dönemde konulmaya başlanmış, ve genin bulunuşu prelinik ve klinik araştırma çabalarını muazzam bir şekilde arttırarak insan HH kaynaklı pluripotent kök (iPS) hücre modelleri de dahil olmak üzere pek çok hücre ve hayvan modelleri yaratılmasına ve yeni rasyonellerin ortaya konmasına olanak tanımıştır (Reilman, 2012).

HH, striatum ve ilişkili ak madde yollarının erken, seçici olarak tutulmasıyla başlayıp ilerleyen aşamalarda daha yaygın bir nörodejenerasyonun ortaya çıkması ile karakterizedir (Ross ve Tabrizi, 2011). Hastalığın erken dönemlerinde selektif striatal disfonksiyon olması, striatumun kognisyonadaki rolünü anlamak için bir hastalık modeli olarak kullanılmasını mümkün kılmıştır. Klinik tanının temelini, aile hikayesi pozitif ya da genetik olarak konfirme edilmiş hastalık riski olan bir kişide aşikar kore bulunması oluşturur. Genetik testin bulunuşuyla HH fenokopi sendromlarının tamamen dışlandığı göz önüne alındığında, gözlemsel ve terapötik klinik araştırmalarda bu hastalık için net tanımlanmış hasta kohortlarından yararlanılmaktadır. Bu nedenle HH, nörodejeneratif

bir hastalıkta hastalık modifiye edici tedavi kavramını ispatlamak ve nörodejenerasyonu önleyici tedavi araştırmaları için iyi ve ümit vaadeden bir modeldir (Bates ve ark. 2015). Gen taşıyıcılarını henüz hastalık başlamadan presemptomatik dönemde tespit etme imkanı, hastalığı modifiye eden tedaviler üzerinde etkin şekilde çalışmayı ve dolayısıyla, ileride hastalığın başlangıcını geciktirmeyi mümkün kılabilir. HH'ye yönelik bazı terapötik yaklaşımlar diğer nörodejeneratif hastalıklar açısından da ilgi uyandıracığından, elde edilecek gelişmeler hastalık modifiye edici tedavilerin ilerlemesine daha global bir perspektifte katkıda bulunabilir.

2.1.1. Genetik

Huntington Hastalığı (HH), otozomal dominant kalıtım gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. “Huntingtin proteini” adında 350 kDa’lık çok büyük bir proteini kodlayan “Huntingtin” geni, kromozom 4p16.3’ün kısa kolunda bulunur ve 67 eksonu kapsar (Ross ve Tabrizi 2011). HH olan bireylerde ekson 1’de genişleyen bir CAG (sitozin (C), adenin (A), ve guanin (G)) trinükleotit tekrarı mevcuttur (Papoutsis ve ark. 2014). CAG glutamin aminoasidinin kodonudur. Bir poliglütamini kodlayan CAG triplet serisinin genişlemesi, anormal derecede uzun poliglütamin dizisine sahip bir protein oluşması ile sonuçlanmaktadır (Bates ve ark. 2015).

CAG tekrar uzunluğu popülasyonda oldukça polimorfiktir. Normal (vahşi-tip) uzunluk 6 ila 26 tekrar arasında değişir; en yaygın görülen uzunluk 15-20 tekrar arasındır. HH’de bu tekrar 36 veya daha üstünde (36-121 arası) bir artış gösterir (Roos, 2010). Tekrar sayısının 40 veya daha fazla olduğu durumlar, HH’nin tam penetrasyonu ile ilişkilidir ve klinik bulgular kesin olarak ortaya çıkar. 36-39 tekrarı olan bir birey inkomplet penetrasyon gösterir; yani, hastalığı geliştirmeyebilir veya hastalık çok geç ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, tekrar sayısının arttığı durumlarda tekrar sayısı ile semptomların başlama yaşı arasında ters bir orantı görülür. Hastalığın yaklaşık başlangıç yaşı, CAG tekrar uzunluğu ve o andaki yaşı içeren basit bir formülle %50 doğrulukla saptanabilir (Langbehn ve ark. 2004). Semptomları yetişkinlikte başlayan bireyler genellikle 36-55 tekrar arasında değişen bir allel uzunluğuna sahiptir. 60 veya daha büyük tekrar dizileri genellikle juvenil HH ile ilişkilendirilmektedir.

Önemli olarak, 27-35 CAG tekrar aralığı ‘‘ara alleller’’ olarak adlandırılır ve stabil değildir; yani ,bu alleller üreme sırasında değişikliklere eğilim gösterir ve genin kopyalanması sırasında hatalar olabilir (Bates ve ark. 2015). CAG sayısında sıklıkla uzama ve nesilden nesile büyüme görülse de nadiren kısalma da ortaya çıkabilir. Bu instabilite en fazla spermatogenez sırasında ortaya çıktığından, bu fenomen özellikle paternal üreme çizgisinde görülür (Roos, 2010). Sonuç olarak, bu allele sahip olan bireylerin HH geliştirme riski yoktur, ancak anormal aralıkta alleli olan bir çocuğa sahip olma riskleri mevcuttur.

Nöronlarda yaygın olarak eksprese edilen Huntingtin proteininin normal işlevi bilinmemektedir. Huntingtin genindeki artmış CAG tekrarına karşılık gelen bölge ile kodlanan proteinde uzamış bir poliglutamin bölgesi meydana gelir ve bu artışla gen toksik fonksiyon kazanır. Huntingtin’in sitotoksik formları hücre içi sinyalizasyon, hücre içi taşıma, sekretuar yolak, endositik geri dönüşüm, mitokondriyal bozukluk, sinaptik işlev bozukluğu ve bağışıklıkta bozulmayı içeren, son derece kompleks bir patojeniteye sebep olmaktadır (Ross ve Tabrizi, 2011). Poliglutamin bölgesi ve diğer proteinler, hücrelerin toksik huntingtin proteinini inaktive etmeye çalışmalarının veya patojenik mekanizmalara entegre olmalarının bir sonucu olarak, nöronların çekirdeğinde anormal inklüzyonlar oluşturmaktadır (Roze ve ark. 2008). Hücre ve hayvan model çalışmalarında uzamış glutamin uzantısının ve inklüzyonların, hücre ölümüne neden olabilecek bir dizi potansiyel mekanizmayla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Huntington’s Disease Collaborative Research Group, 1993). Bu mekanizmalar, apoptotik yolların tetiklenmesi, proteozomal işlevin değiştirilmesi, aksonal transport üzerinde zararlı etkiler ve diğer genlerin transkripsiyonunun azaltılmasını içermektedir (Bates ve ark. 2015). Mutant huntingtinden kaynaklanan bu hücreSEL bozukluk, şebekelerde de disfonksiyona da neden olmaktadır. Farklılaşan nöronal şebeke ve hücre dışı otonom disfonksiyondan kaynaklanan eksitotoksisite HH’nin tüm semptomlarına katkıda bulunmaktadır. Mutant formun striatumdaki orta boy GABAerjik dikensi nöronların ve serebral korteksin V-VI tabakalarındaki spesifik nöronların seçici ölümüne neden olduğu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (Robins Wahlin ve Bryne, 2012).

Huntingtin gen mutasyonunun ve trinükleotid CAG tekrarlarının bulunuşu, HH'nin motor semptomlarının başlamasından önce tanınması için yeni imkanlar sağlamıştır. Risk altındaki kişilerin, mutasyona sahip olup olmadıklarını öğrenme hakları mevcuttur. Genetik test için uluslararası kılavuz ilkeleri şöyledir: (a) 18 yaş ve üstü, (b) HH için% 50 risk, (c) HH için % 25 risk: anne/baba öldüyse veya % 50 risk taşıyan ebeveyn de genetik teste katılıyorsa (International Huntington Association ve the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea, 1994). Genetik test hakkında bilgi, büyük hastanelerde veya HH için uzmanlaşmış merkezlerdeki klinik genetik departmanında verilmektedir. Test yaptırmanın en yaygın nedenleri arasında genetik durumu netleştirme, geleceğe ve aileye yönelik genel planlama veya çocukların geleceği ile ilgili kaygılar yer almaktadır (Robins Wahlin ve ark. 2000). Ebeveynler fetüs mutasyon taşıdığı taktirde gebeliği sonlandırmayı düşündükleri takdirde prenatal tanı mümkündür; bununla birlikte, çiftlerin yaklaşık% 35'i genetik test yaptırdıktan sonra çocuk sahibi olmamaya karar verirler (Decruyenaere ve ark. 2007). Klinik pratikte, risk altındaki bireylerin sadece küçük bir azınlığı HH için genetik test yaptırmaktadır (Harper ve ark. 2000, Robins Wahlin ve ark. 2000).

2.1.2. Epidemioloji

HH'nin prevalansı 100.000'de 5-10 olup, beyaz ırkta nadir görülen bir nöropsikiyatrik hastalıktır (Roos, 2010). Japonya'da beyaz ırkın onda biri kadar bir prevalans ile çok daha nadir görüldüğü bildirilmiştir.

CAG tekrar ölçümleriyle hastalığın genetik olarak konfirme edilmesi HH'de modern epidemiyolojik ölçümlerin temelini oluşturmuştur. Kesin prevalans hesaplaması, genetik test ile hastalığın nörolojik olarak başlangıcının eşleştirilmesine dayanmaktadır. Hem genetik, hem de klinik tanı standartlarını birlikte kullanan prevalans çalışmaları, Batı populasyonlarında 10.6-13.7/100.000 veya 1/7300 bireyin etkilendiğini göstermektedir (Bates ve ark. 2015). Genetik tanı sonuçlarını kullanan prevalans çalışmaları, sadece klinik ölçümleri kullanan çalışmalara göre daha yüksek hastalık oranları bildirmektedirler (Morrison, 2012). Genetik testin daha yaygın uygulanmasına paralel olarak, son yirmi yılda HH prevalansında tutarlı bir artış olduğu

dikkati çekmektedir. Genetik test öncesinde, tanı için belirleyici kriter aile öyküsü olduğundan, daha önceki prevalans hesapları muhtemelen sporadik ve de novo vakaları içermezken bu hasta grubu şu anda tanı alan hastaların en az %5-8'ini oluşturmaktadır (Almqvist ve Elterman, 2001). Genetik test, özellikle yaşlı popülasyonda geç başlangıçlı HH'nin belirlenmesine olanak sağlamıştır (Koutsis ve ark. 2014). Bu grupta aile öyküsü sıklıkla yetersizdir ve yaşlı popülasyondaki diğer nörodejeneratif bozuklukların oranlarının yüksek oluşu nedeniyle nörolojik tanı sıklıkla daha zordur. Vakaların daha iyi saptanmasına ek olarak, nüfusların yaşlanması ve daha uzun hasta sağkalımı prevalansın artışına katkıda bulunuyor olabilir.

HH'nin insidansı, Batı popülasyonlarında yılda 4.7-6.9/1.000.000 yeni vaka olarak hesaplanmıştır (Ramos-Arroyo ve ark. 2005, Almqvist ve Elterman, 2001). Hastalık tüm popülasyonlarda endemiktir, ancak Avrupa kökenli bireyler arasında çok daha yüksek frekanslarda görülürken Japonya, Hong Kong ve Tayvan'da yalnızca 1-7/1.000.000 oranında tanı alır; bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika'nın yaklaşık onda biri kadardır (Bates ve ark. 2015). Güney Afrika'daki siyah nüfusta da beyaz ve karma kökenli alt popülasyonlara göre daha düşük oranlarda görülür. Hastalığın Kanada British Columbia'sındaki Avrupa kökenli nüfusta, diğer etnik nüfuslardan çok daha yaygın olması (100.000'de 17.2'ye karşılık 2.1 vaka), bu farklılıkların kökene özgü olduğunu göstermektedir (Fisher ve Hayden, 2014). Afrika ve Asya'daki diğer popülasyonlardan elde edilen epidemiyolojik veriler, vaka incelemeleri veya bölgesel klinik incelemelerle sınırlıdır. HH'nin dünya çapındaki genel prevalansı ve insidansı belirsizliğini korumaktadır.

HH'nin kökene özgü prevalans oranlarının, HTT lokusundaki genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ortalama CAG tekrar sayısı hastalığın daha yüksek prevalans gösterdiği Avrupa kökenli popülasyonlarda 18.4-18.7 iken, bu sayı Doğu Asya'da 17.5-17.7'ye ve Afrika'da 16.9-17.4'e kadar düşmektedir (Bates ve ark. 2015). Yüksek CAG tekrarının sadece Avrupa kökenli popülasyonlarda bulunan spesifik haplotiplerde olması, uzun CAG tekrarlarına yönelik bu genetik hükmü desteklemektedir. Hastalık yapıcı alleller (≥ 36 CAG tekrarı) ve denovo HH'ye yol açan ara alleller (27-35 CAG tekrarı) daha çok bu haplotiplerde bulunur (Squitieri ve ark. 1994). Ara allellerin germ hattı instabilitesi CAG tekrar uzunluğu ile birlikte artar; bu

da genel popülasyonda daha uzun CAG tekrarlarının daha yüksek bir CAG genişleme oranı ve yüksek HH prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Semaka ve ark. 2013). Bunun aksine, prevalansı düşük olan popülasyonlarda CAG tekrarlarında genişleme nadirdir ve düşük bir denovo mutasyon oranı görülmektedir.

2.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar

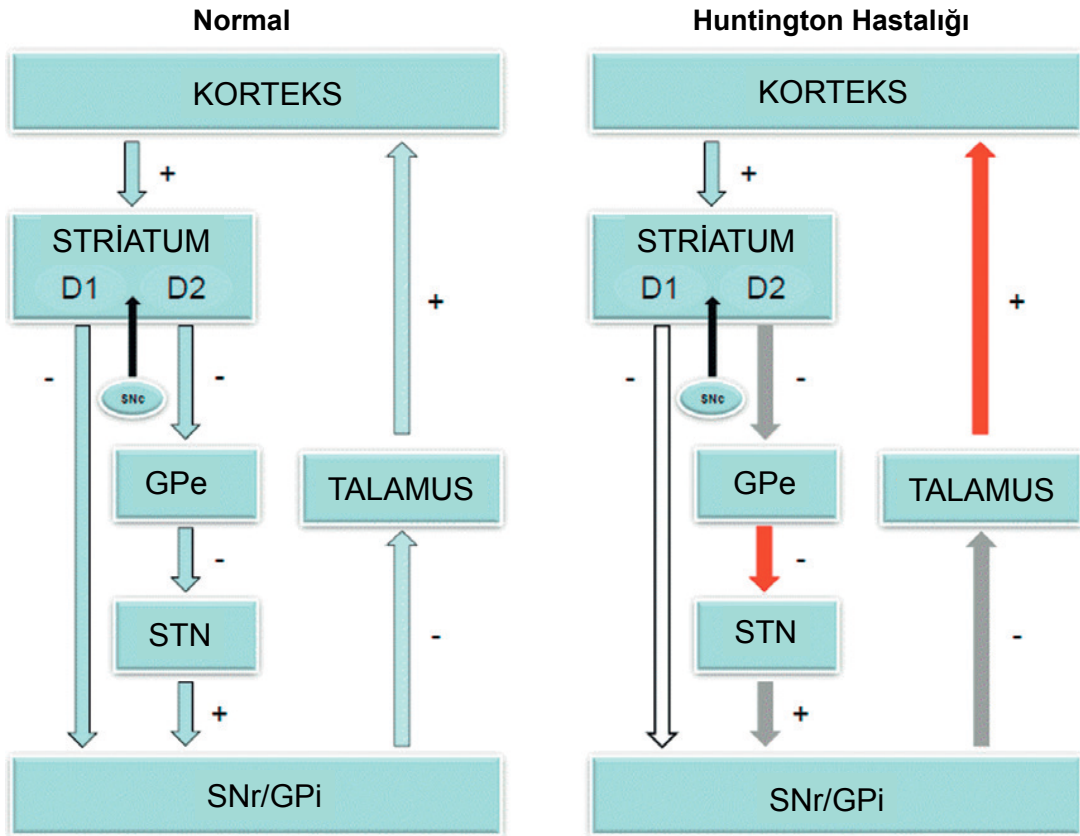
2.1.3.1. Nöropatolojik değişiklikler, direkt ve indirek devreler

HH nöropatolojisi belirli beyin yapıları ve spesifik beyin hücre tipleri üzerinde çarpıcı bir seçicilik gösterir. Erken nöropatolojik değişiklikler, ilk olarak striatumda ve özellikle kaudat çekirdekteki orta boy GABAerjik dikenli projeksiyon (MSP) nöronlarının kaybı ile karakterizedir (Rikani ve ark. 2014). İstemli hareketleri indirekt olarak kontrol eden ve striatumda enkefalini-baskılayan MSP nöronlarının kaybı, HH koresinin ortaya çıkışında nörobiyolojik temeli oluşturur. Bu nedenle motor semptomların kortikostriatotalamokortikal devrelerde, özellikle kaudat, putamen ve globus pallidustaki nöronal kayba sekonder olarak gelişen fonksiyonel değişikliklere bağlı olduğu kabul edilmektedir (Bates ve ark. 2015, DeLong ve Wichmann, 2007).

Hastalığın erken evresinde, globus pallidus pars externaya (GPe) projeksiyon yapan striatal (GABA)/enkefalinerjik nöronlarda dejenerasyon vardır (indirekt yol) ve bu da subtalamik çekirdekten (STN) çıkıp globus pallidus pars internaya (GPi) giden eksitator projeksiyonları azaltır. GPi'ye giden eksitator projeksiyonlardaki azalma, GPi ve substantia nigra pars retikülatanın (SNr) talamus üzerindeki inhibe edici etkisinin de azalmasına yol açar. Azalmış inhibitör pallidotalamik etki, eksitator talamokortikal çıktıyı artırır ve anormal motor girdileri kortikal motor bölgelere iletir. Hastalık ilerledikçe nöronal kayıp, GPi'ya projekte olan striatal nöronlarda da (direkt yol) ortaya çıkar ve bu da ileri evrede sertlik ve bradikinezinin ortaya çıkmasına sebep olur (Andre ve ark. 2010, Berardelli ve Suppa, 2013) (Şekil 2.1).

Hastalıkta striatumu frontal loblarla birbirine bağlayan frontostriatal devreler de etkilenir. Bu tutulum hastalığın kognitif ve psikiyatrik yönleri ile ilişkilendirilmiştir

(Papoutsis ve ark. 2014, Dominguez ve ark. 2017, Bonelli ve Cummings, 2007). Nöronal hücrelerin ölümü korteksin 3, 5 ve 6. katlarında, substantia nigra ve hippocampusun CA1 bölgesinde yavaş yavaş devam eder (Robins Wahlin ve Bryne, 2012). Hipotalamus ve ak maddenin bazı kısımlarında değişiklikler bulunurken, serebellumun nispeten korunduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.1. Huntington hastalığında bazal ganglia seviyesindeki fonksiyonel değişiklikleri gösteren model (Berardelli ve Suppa (2013)'ten uyarlanmıştır).

Gri oklar aktivitenin azaldığını gösterirken, kırmızı oklar aktivitenin arttığını göstermektedir. Beyaz ok hastalığın daha ileri evrelerinde direkt yolağın aktivitesinin azaldığını göstermektedir.

Kısaltmalar: GPe, globus pallidus pars eksterna; GPi, globus pallidus pars interna; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, subtalamik çekirdek

2.1.3.2. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)

Korteksten striatuma gönderilen masif nöronal projeksiyonlarda aracı nörotransmitter olarak salınan glutamata, nöromodulator ve trofik faktör görevi yapan, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) eşlik etmektedir. HH patolojisi esas olarak

nörotransmitter düzeni ve sinaptik haberleşmede bozulma, glutamat-aracılı eksitotoksosite ve BDNF’te azalmayı içermektedir (Centonze ve ark. 2001, Cepeda ve ark. 2004, Cha ve ark. 1998, Cummings ve ark. 2009). Huntingtin, dynein protein aracılı vezikül taşınması ve geri dönüşümünü de içeren bazı sitoskeletal motor fonksiyonları düzenlemektedir. Mutant huntingtin bu taşınmayı ve BDNF’in veziküler trafiğini bozarak kortikostriatal BDNF salınımını azaltır. Bununla birlikte, kortikostriatal LTP oluşumu için gereken TrkB sinyallemesini bozar ve kortikostriatal glutamaterjik sinyalleme progresif zayıflamasına yol açar (Plotkin ve Surmeier, 2015). Glutamatın glia tarafından geri alımının azalması ve ekstrasinaptik glutamat reseptörlerinin uyarılmasındaki artış nedeniyle eksitotoksosite ve metabolik toksik etkilere artmış duyarlılık ortaya çıkmaktadır. Huntingtin tüm beyin ve vücutta eksprese edilmesine rağmen striatuma seçici bir duyarlılık görülmesinin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna, kortikostriatal projeksiyonların glutamat eksitotoksitesine ve nörotrofik BDNF desteğinin kaybına duyarlılığının sebep olduğu öne sürülmüştür (Cowan ve Raymond, 2006).

Mutant Huntingtin’in hem transkripsiyon hem de veziküler taşınmadaki etkilerini kompanse etmek için BDNF aktivitesinin restorasyonu iyi bir hedef olabilir. BDNF miktarını arttırıcı girişimler HH fare modellerinde faydalı etkiler göstermiştir (Ross ve Tabrizi, 2011). Bu veriler, HH’de BDNF aktivitesini arttırıcı yöntemlerin terapötik açıdan gelecek vaadeden önemli bir seçenek olabileceğine işaret etmektedir.

2.1.4. Tanı

HH tanısı şu anda geçerli kriterlere göre: 1) HH geninde bir CAG-genişlemesi taşıyan ya da bir aile öyküsü olan ve 2) Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği’nin (UHDRS) Tanısal Güven Düzeyinde (DCL) tanımlandığı gibi HH’nin kesin motor belirtilerini geliştiren bir kişiye tanı konabilir (Reilman ve ark. 2014). Huntington hastalığı klinik değerlendirme, aile öyküsü ve çoğu zaman Huntingtin geninde CAG genişlemesinin varlığı için genetik test yapılması ile teşhis edilir. Hastalığı karakterize eden semptomlar, daha önce de belirtildiği gibi, motor disfonksiyon (tipik olarak kore), bilişsel bozukluk ve nöropsikiyatrik problemler triadını içerir. Kranial görüntüleme ve diğer testler (Tablo 2.1), hastalığı taklit eden diğer durumları dışlayarak tanıyı

desteklemek için kullanılabilir ancak hastalığın karakteristik olarak ortaya çıktığı, özellikle bilinen bir aile öyküsü olan ve pozitif bir genetik teste sahip kişilerde genellikle gerekli değildir (Bates ve ark. 2015). Bununla birlikte, simetrik striatal atrofi (ve sıklıkla diğer subkortikal bölgelerdeki serebral kortikal gri madde ve ak maddede atrofi) gösteren bir nörogörüntüleme HH tanısını kuvvetle destekler ve bu değişiklikler hastalığın motor başlangıcı öncesinde bile saptanabilir (Tabrizi ve ark. 2012). Juvenil HH'yi teşhis etmek daha zordur çünkü bu hastalarda kore çok sık görülmez. Bazen genç başlangıçlı hastalığı olan hastalar, anne babaları görünüşte etkilenmese bile tanı alabilir. Örneğin, 30'lu yaşlarında CAG tekrar uzunluğu 45 olan bir baba, henüz semptomatik hale gelmemişken paternal CAG tekrarının genişlemesiyle çocuğu 50-60 ünite uzunluğunda CAG tekrarına sahip olabilir ve juvenil başlangıçlı HH ortaya çıkabilir.

Tablo 2.1. Huntington hastalığında potansiyel biyobelirteçler (Bates ve ark. 2015'ten Türkçeleştirilerek)

Biyobelirteç	Ölçüm	Değişiklik
Klinik		
Hızlanmış tap aralığı	Q-motor	Artmış
Sıkma gücü	Q-motor	Artmış varyasyon
HD-CAB	Kognitif	Artmış skor
Görüntüleme		
Kaudat hacmi	MRI	Azalmış
Fraksiyonel anizotropi	Difüzyon görüntüleme	Azalmış
Ortalama diffüzyivite	Difüzyon görüntüleme	Artmış
Talamik FDG aktivitesi	PET	Artmış
Putaminal N-asetilaspartat	MRS	Azalmış
Putaminal myoinositol	MRS	Artmış
Elektrofizyolojik		
Kortikal aktivite	EEG	Azalmış alfa sinyali
Biyokimya		
Nörofilament	BOS	Artmış
Clusterin	Plazma	Artmış
	BOS	Artmış
24-hidroksikolesterol	Plazma	Azalmış
Farmakodinamik		
Mutant huntingtin düzeyi	BOS	Tedavi cevabı

Kısaltmalar: HD-CAB: HH kognitif değerlendirme bataryası, BOS: Beyin omurilik sıvısı, FDG: Flordeoksiglukoz, PET: pozitron emisyon tomografi, MRS: MR spektroskopisi

HH'nin motor belirtileri Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS) motor skalası kullanılarak değerlendirilebilir (Huntington Çalışma Grubu, 1996). UHDRS motor skalası göz hareketleri, konuşma, kore, distoni, hızlı alternan hareketler, bradikinezi ve yürümeyi içeren puanlamalar içerir. Genetik olarak CAG genişlemesi olduğu gösterilmiş ya da risk altında olan bir kişide UHDRS motor muayenesi aracılığıyla motor başlangıç klinik olarak saptanabilir ve klinik HH tanısı konabilir.

UHDRS skalasında tanısal güven düzeyleri (DCL) aşağıdaki gibidir:

- 0: normal (motor anormallik yok)
- 1: spesifik olmayan motor anormallikler (<%50 güven)
- 2: HH belirtileri olabilecek motor anormallikler (% 50-89 güven)
- 3: muhtemelen HH bulgusu olan motor anormallikler (% 90-98 güven)
- 4: HH'nin kesin belirtileri olan motor anormallikler (% 99 güven)

Başka türlü açıklanamayan bir ekstrapiramidal hareket bozukluğunun aşık olarak varlığı (örn. kore, distoni, bradikinezi ya da rijidite) tanısal olarak 4. düzeye karşılık gelir; bu da, işaretlerin % 99 güvenle HH'ye atfedilebilir olması anlamındadır.

Yetişkinlerde 15 puan civarındaki bir UHDRS toplam motor skoru, sakkadlarda yavaşlama, disdiadokokinezi, kore ve tandem yürüyüş zorluğu gibi karakteristik bulgular ile, teşhisi kuvvetle destekler. Kontrollerdeki puanlara dayanarak, HH mutasyonu taşıyan bir bireyin UHDRS motor skalasında 13'den fazla puan alması, CAG tekrar uzunluğu veya yaştan bağımsız olarak, HH motor belirtilerinin yüksek ihtimalle mevcut olduğunu gösterir (Braisch ve ark. 2016).

HH'nin tanımı giderek gelişmekte ve bilişsel faktörlerin varlığı daha fazla oranda dikkate alınmaktadır. Kognitif fonksiyon test skorları tanıyı destekleyebilir; bununla birlikte, bir bireyde kendi önceki performansına göre net bir değişiklik olması en güçlü desteği sağlar. Son zamanlarda, doğal seyir ve beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarını dikkate alan daha kapsamlı bir tanı sınıflandırması önerilmiştir. Reilmann ve ark. (2014), prelinik dönem (premanifest), prodromal dönem ve klinik olarak aşık (manifest) HH terimlerini daha formal olarak tanımlamışlardır (Tablo 2.2).

HH'nin seyri "preklinik" ve "klinik olarak aşıkâr" olarak iki ana döneme ayrılabilir. Preklinik dönem kendi içinde iki alt bölümde incelenebilir (Tablo 2.2). Kişilerin subjektif semptomları veya klinik bulguları göstermediği ve bu nedenle "presemptomatik" olarak adlandırılan dönem, genellikle hastalığın başlangıcının 10 ila 15 yıl öncesinde görülür. Kişi bundan sonra "prodromal" döneme girer ve motor başlangıçlı HH tanısı için geçerli kriterleri karşılamayan ancak motor, bilişsel ve davranışsal değişikliklerin zamanla ortaya çıktığı bir dönem başlar.

Tablo 2.2. Huntington Hastalığı Sınıflaması (Reilman ve ark. (2014)'ten Türkçeleştirilerek).

Genetik olarak doğrulanmış (G10.1)	Genetik olarak doğrulanmamış (G10.2)
Presemptomatik HH (G10.1.1)	Klinik olarak HH riski taşıyor (G10.2.1)
Klinik motor bulgu/semptom yok (DCL 0/1) Kognitif bulgu ya da semptom yok Görüntüleme, kantitatif motor değerlendirme veya diğer biyobelirteçlerde değişiklik +/- Semptomatik tedavi endikasyonu yok Mümkün ve güvenli olduğu takdirde hastalık modifiye edici tedavi	
Prodromal HH (G10.1.2)	Klinik olarak prodromal HH
Hafif motor bulgular (DCL 2) VE/VEYA Hafif kognitif bulgu ya da semptom Premorbid seviyeye göre minor fonksiyonel azalma: TFC'de azalma yok HH ile ilişkili apati/depresyon/davranışsal değişiklikler Semptomatik /hastalık modifiye edici tedavi	(G10.2.2)
Klinik HH (G10.1.3)	Klinik olarak aşıkâr HH (G10.2.3) (Motor DCL 4 + kognitif değişiklikler görülmeli)
Fonksiyonel değişiklikler, TFC'de azalma Motor DCL 3/4 (kognitif değişiklikler belirgin ve progresyon kanıtı varsa motor DCL 2) Semptomatik/hastalık modifiye edici tedavi	

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Klinisyen tarafından hikaye ve muayene sonrası HH tanısı alan vakaların yaklaşık %1-3'ünde genetik test tanıyı doğrulamamaktadır (Wild ve Tabrizi, 2007). HH'yi taklit eden bu durumlar HH fenokopileri olarak adlandırılır. Fenokopiler genellikle 2-4. dekadlarda HH'ye benzer şekilde progresif kore, psikiyatrik ve kognitif bulgularla ortaya çıkmakta ve sıklıkla otozomal dominant paternde ailesel kalıtım göstermektedir (Roos, 2010). HH'yi en sık taklit eden hastalık HDL-4 (SCA 17) ve Afrika kökenlilerde HDL-2'dir. Hala tanı konamayan pek çok HH fenokopi sendromu oluşu altta yatan henüz tanımlanamamış genetik sebeplerin varlığını göstermektedir. Bilinen başlıca HH fenokopileri aşağıda kısaca özetlenmiştir:

2.1.5.1. HDL-1 ve ailesel prion hastalığı: HH fenokopilerinin nadir görülen bir nedeni olup, ilk olarak kişilik değişikliği, bunama ve kore bulgularıyla otozomal dominant geçişli bir ailede tanımlanmıştır. Neden olan mutasyon PRNP geninde oktapeptit tekrar genişlemesidir (Mead ve ark. 2006).

2.1.5.2. HDL-2 ve HDL-3: HDL-2, junktofilin-3 (JPH-3) genindeki bir CAG/CTG tekrar genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Güney Afrika'da HH'den daha yaygın olan bu fenokopi genellikle Afrika soylarında görülmekte olup sadece bir Kuveyt ailesinde tarif edilmiştir (Margolis ve ark. 2004, Krause ve ark. 2005). Klinik tablo, HH'ye çok benzemekte, kore ve distoniye ek olarak kognitif ve psikiyatrik bozuklukları da içermektedir (Walker ve ark. 2003). HDL-2 patolojisinde ubikitin pozitif intranükleer nöronal inklüzyonlar ve kaudat atrofi mevcut olup kortekste (özellikle oksipital korteks) daha fazla tutulum söz konusudur (Greenstein ve ark. 2007). Otozomal resesif geçişli iki ailede bildirilen HDL-3 ise kromozom 4p15.3.15 ile bağlantılıdır ve çocukluk çağında başlangıç göstermektedir (Kambouris ve ark. 2000).

2.1.5.3. HDL-4 (SCA-17) ve SCA 1,2,3: Spinocerebellar ataksiler (SCA) serebellar ataksi ve kore gibi hiperkinetik hareketlere yol açabilen ve otozomal dominant kalıtım gösterebilen, nörodejeneratif hastalıklar grubudur. HH fenokopi sendromlarının en sık tespit edilen nedeni ve en yakın klinik taklitçisi olan SCA 17, TATA-box-bağlayıcı proteini kodlayan TBP geninde CAG/CAA ekspansiyonundan kaynaklanmaktadır (>48 patolojik, intermediyer:43-48, normal:25-42) (Koide ve ark. 1999). Ataksi ve epilepsi ile birlikte kognitif bozulma ve nöropsikiyatrik semptomlara neden olabilmekte, kore

vakalarının yaklaşık % 20'sinde bildirilmektedir. Beyin MR'ında serebellumda atrofi ve bazen putamen kenarında intensite artışı görülmektedir (Stevanin ve ark. 2003).

HH fenokopileri arasında yer alan diğer spinoserebellar ataksi formlarından SCA 1, 2 ve 3 otozomal dominant geçişli kalıtım göstermekte ve Ataksin 1/2/3-genlerinin 6p23/12q24/14q24-q31 lokuslarındaki CAG triplet genişlemesinden kaynaklanmaktadır (Schöls ve ark. 2004). Klinikte serebellar bulgulara koreyi de içerebilen hareket bozuklukları ve periferik nöropati eşlik edebilir.

2.1.5.4. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA): DRPLA, otozomal dominant geçişli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Atrofin 1'i kodlayan gende CAG tekrarının ekspansiyonuyla ortaya çıkmakta ve proteinde genişlemiş bir poliglutamin dizisi oluşmasına neden olmaktadır (Warner ve ark. 1995). En sık Japonya'da görülen bu hastalıkta ortalama başlangıç yaşı 30 olup ana klinik özellikler ataksi, kore, distoni, parkinsonizmi içermektedir; ek olarak miyoklonus, nöbetler ve kognitif değişiklikler görülebilir (Becher ve ark. 1997). Klinik fenotip büyük oranda başlangıç yaşına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hastalığın 20 yaşından önce başladığı fenotip progresif miyoklonik epilepsi ile birlikte olup miyoklonus, nöbetler, ataksi ve progresif entelektüel kayıp eşlik edebilir. Hastalığın başlangıç yaşı arttıkça nöbetlerin sıklığı azalmakta ve 40 yaş üstü başlangıçta nöbetler oldukça nadir görülmektedir. Hastalık başlangıcı 20 yaşından büyük olduğunda genellikle serebellar ataksi, kore, distoni, demans ve psikiyatrik bozukluklar görülür ve HH'yi taklit edebilir (Becher ve ark. 1997). Beyin MRI'da T2'de hiperintens beyaz cevher lezyonları, beyin sapı ve serebellumda atrofi görülebilir. DRPLA için genetik test dışında spesifik tetkik yoktur. Gen analizi, etkilenen bireylerde 48-93 aralığında CAG tekrarı (N: 6-35) olduğunu göstermektedir.

2.1.5.5. Nöroferritinopati: Otozomal dominant geçişli ve nispeten seyrek bir durumdur; bugüne kadar 50'den daha az vaka bildirilmiştir (Chinnery ve ark. 2007). Nöroferritinopati tipik olarak erişkin yaşta (ortalama yaş 40 yıl) ortaya çıkar ancak ergenlik çağında da başlayabilir. Tipik olarak asimetric kore veya distoni ile başlayıp ilerleyici bir seyir izlemektedir. Parkinsonizm, serebellar ataksi, frontal ve subkortikal kognitif yıkım da bildirilmiştir. Zamanla konuşmayı etkileyen orofasyal distoni gelişir ancak göz hareketleri korunur. En yararlı tetkik, bazal gangliada (özellikle kaudat,

globus pallidus ve putamende) kistik değişikliklerle birlikte demir depolanmasının kanıtını gösteren beyin MRI görüntüsüdür. Postmortemde karakteristik bazal ganglia kavitasyonu, demir ve ferritin birikmesi ve eşlik eden nöronal kayıp vardır. Serum ferritin düşük olabilir ve ferritin hafif zincir geninde mutasyonlar gösterilebilir.

2.1.5.6. Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (NBIA): NBIA, beyin demir birikimiyle tipik MR bulgularına yol açan nörodejenerasyonun başka bir şeklidir (Hartig ve ark. 2006). Otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır ve prevalansı milyonda 1-3 iken taşıyıcı frekansı ise 275-300'de 1 olarak bildirilmiştir. En sık görülen formu Pantotenat Kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) olarak bilinir ve pantotenat kinaz 2 geninde mutasyon mevcuttur. Tipik PKAN hayatın ilk dekadında hızla ilerleyen distoni, rijidite ve bazen hızlı ilerleme gösteren kore ile kendini gösterir. Kraniyal distoni genellikle dizartri ve dil yaralanmalarına neden olur. Kortikospinal yol tutulumu yaygındır ve spastisiteye yol açar. Pigmenter retinopati, gece körlüğü ve ilerleyici periferik alan kaybı olguların yaklaşık üçte ikisinde görülür. Kognitif tutulum değişkenlik gösterir. Motor belirtiler ilerleyerek 10-15 yıl sonra yürüme kaybına yol açar. Atipik PKAN, daha geç başlangıçlıdır (ilk 3 dekat), konuşma güçlükleri (dizartri, palilali), psikiyatrik değişiklikler (kişilik değişikliği, depresyon, emosyonel labilite) ve bazen motor ve sözlü tikler ile başlar. Progresyon daha yavaştır, motor değişiklikler daha sonra ortaya çıkar ve yürümenin kayboluşu 40 yıl alabilir. Retinopati nadirdir. Benzer bir fenotip olan HARP sendromu (hipoprebetalipoproteinemi, akantositoz, retinitis pigmentosa ve pallidal dejenerasyon), PANK2 gen mutasyonları ile birlikte PKAN spektrumunun bir parçasıdır (Dastsooz ve ark. 2017). PANK2 genindeki mutasyonlar için genetik analizi tanı ve taşıyıcılık amaçlı bakılabilir.

2.1.5.7. Benign herediter kore: Otozomal dominant kalıtım gösteren benign herediter kore tiroid transkripsiyon faktör 1.24'ü kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Neredeyse vakaların tümünde çocukluk çağında başlayan hafif, ilerleyici olmayan koreye normal veya hafifçe düşük zeka eşlik eder, ancak HH'deki ilerleyici kognitif düşüş görülmemektedir (Kleiner-Fisman ve ark. 2003).

2.1.5.8. Nöroakantositoz: Kanda akantositlerin görüldüğü progressif nörolojik bozukluklar olan nöroakantositoz sendromları, başlıca koreoakantositoz ve Macleod

sendromunu içerir (Danek ve Walker, 2005). Koreoakantositoz otozomal resesif geçişli, genellikle erişkin yaşta (ortalama 35 yaş) ortaya çıkan, hareket bozukluğu, miyopati, bilişsel ve davranışsal değişikliklerle karakterize, kronik ilerleyici bir hastalıktır. En sık görülen hareket bozukluğu koredir, ancak bazı kişiler distoni, tikler veya parkinsonizm gösterebilir. Dil ve dudak ısırma, vokal tikler, oromandibular distoni yaygındır. Kognitif bozulma, kişilik ve davranış değişiklikleri siktir ve apati, depresyon ve emosyonel labiliteden dolayı frontal lob sendromuna benzeyebilir. Nöbetler, hastaların % 40-50'sinde görülür ve hastalığın HH'den ayırt edilmesine yardımcı olur. Hastalık sırasında miyopati ve aksonal nöropati de ortaya çıkabilir. Akantosit, kırmızı kan hücrelerinde % 5 ila 50 arasında değişen oranlarda bulunur, serum kreatin fosfokinazı sıklıkla yükselir (%85), karaciğer enzimleri artabilir. Beyin görüntülemesinde kaudat atrofiyle birlikte kaudat ve putamende T2 sinyalinde artma görülür. Elektrofizyoloji, duysal aksonal nöropati ve genellikle nörojenik EMG değişiklikleri gösterir. Kromozom 9q21'deki VPS13A (CHAC) geni için moleküler genetik test yapılabilmektedir (Ueno ve ark. 2001).

2.1.6. Klinik Belirtiler

2.1.6.1. Motor Bulgular

HH'de görülen motor bozukluk iki ana bileşen altında incelenebilir: (1) hastalığı karakterize eden istemsiz hareketler ve (2) istemli hareketlerde bozulma. En sık görülen istemsiz hareket olan kore yetişkin hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur ve genellikle hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülür. Hareketler sıklıkla el ve ayak parmakları gibi ekstremite distallerinden ve küçük yüz kaslarından başlar (Roos, 2010). Erken dönemde bu küçük kas hareketleri dışarıdan farkedilmeyebilir veya sadece huzursuzluk, sinirlilik ya da sakarlık izlenimi verebilir. İstemsiz hareketler zamanla distalden proksimal ve aksiyel kaslara yayılır, motor impersistans ortaya çıkar; yüzdeki koreik hareketler yüz kaslarının dil çıkarma, göz kapama, kaş kaldırma gibi sürekli hareketine yol açar. Semptomatik hastaların %75'inde oküler takipte impersistans, sakkad başlatmada güçlük, yavaş ve hipometrik sakkadlar gibi okülomotor anormallikler görülür (Lasker ve Zee, 1997). İleri evrelerde dizartri belirginleşir, disfaji ve diyafram kontrolünde zayıflama ile beraber postural stabilite bozulur ve hasta danseder ya da sarhoşvari bir şekilde düzensiz yürüyor görünebilir.

İkinci bileşen bradikinezi ve koordinasyon bozukluğunu içerir. İstemli motor hareketlerde güçlük, özellikle yüksek CAG tekrarı olan erken başlangıçlı hastalarda ve juvenil HH'de daha ön plandadır (Biglan ve Shoulson, 2007). Hastalığın yaklaşık %10'unu oluşturan juvenil HH'de semptomlar 20 yaşından önce başlar; daha agresif bir seyir izleyen bu fenotipte epileptik nöbetler ve myokloniler sıktır. Erişkin başlangıçlı hastalarda ise bradikinezi hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar. Buna karşılık, parkinsonizm, distoni ve rijiditenin baskın hale gelmesiyle kore sıklıkla plato yapar ve azalma gösterir (Bates ve ark. 2015). Kore ve hipokinezi arasındaki bu denge bireysel olarak değişkendir. Tüm hastalar sonunda hipokinezi, akinezi, rijidite ve hareket başlatma güçlüğü geliştirirler. İstemli hareketlerde bozulma koreye göre daha istikrarlı bir şekilde ilerler ve hastaların fonksiyonelliğindeki bozulmayı koreden daha iyi öngörür.

Bu ana bileşenlerin yanında distoni (örn. tortikollis), tikler ve serebellar bulgular görülebilir (Ross, 2010). Hiperkinezi ve hipokinezi beraberliği duruş ve yürüyüşte zorluğa yol açar; ataksik bir yürüyüş ve sık düşmelerle sonuçlanır. Dizartri ve disfaji hastalık ilerledikçe oldukça belirgin hale gelir, daha ileri evrelerde hastalar mutistik olurlar. Uzun bir hastalık süresinin sonunda hastalığın son evresinde hastalar ekstremitelerde rijidite ve fleksiyon kontraktürleri ile yatağa bağımlı hale gelirler.

2.1.6.2. Nöropsikiyatrik Bulgular

HH nörodejeneratif bir hastalık olduğundan sürekli bir progresyon ve değişim göstermektedir. Hastalık hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik bulgularla başlangıç gösterirken, üçte birinde psikiyatrik ya da davranışsal semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Emosyonel ve davranışsal problemler irritabilite, impulsivite, öfke patlamaları, kendini kontrol etme güçlüğü ve ilgi kaybını içerir (Paulsen ve ark. 2001). Psikiyatrik bozukluklar içinde anksiyete, depresyon, ajitasyon, obsesif kompulsif bozukluk, apati ve psikoz sıktır (Van Duijn ve ark. 2014). Farklı çalışmalarda psikiyatrik belirti gösteren hastaların yüzdesinin %33-76 arasında değiştiği bildirilmiştir (Van Duijn ve ark. 2007). Suisidal girişim hastaların %2.3-12 kadarında görülür ve genel popülasyonun 4 ile 5 katı sıklıkta (Haskins ve Harrison, 2000). Hastalarda sık görülen impulsivite ve öfke kontrol bozukluğu suisid riskini arttırmakta ve suisidi öngörmeyi ve önlemeyi zorlaştırmaktadır.

HH'de psikiyatrik bulgular günlük hayata etkileri yüzünden sıklıkla fonksiyonellik ve aile üzerinde negatif etkilidir (Anderson ve Marshall, 2005). Bu bulgular hastalığın her evresinde görülebilir; hastalığın en başında sıklıkla hafif kişilik değişiklikleri ile ortaya çıkabileceği gibi, motor semptomların başlamasından önce hastalığın ilk bulgusu da olarak da görülebilir (Van Duijn ve ark. 2014). Önemli olarak psikiyatrik semptomlar, zamanla kötüleşme gösteren motor ve kognitif bulgulara göre, daha değişken bir seyir izlemektedir; bu bulgulardan yalnızca apati hastalık evresi ilerledikçe artma eğilimindedir.

HH psikiyatrik olarak depresyon, irritabilite, anksiyete, apati, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve psikozun da dahil olduğu bir seri farklı bozukluğu içerebilir. En sık gözlenen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Depresif semptomlar hastalık süresi boyunca hastaların %50'si tarafından bildirilmektedir (Bates ve ark. 2015). Depresif duygudurum ve üzüntü erken semptomatik fazda tepe yapan ilk semptomlardandır. Depresyon hem fonksiyonallikte değişikliklere sekonder (yani reaksiyonel), hem de beyindeki değişikliklere sekonder (yani nörofizyolojik) olarak ortaya çıkabilir. Major depresyon hasta olmayan bireylerin depresyonuna benzer ancak tanısı daha güç olabilir çünkü HH'de apati nedeniyle ilgi ve aktivite kaybı, istemsiz hareketler nedeniyle kilo kaybı ve geç evrelerde hiposeksualite sıklıkla görülmektedir (Paoli ve ark. 2017). Özsaygı genellikle azalmıştır, suçluluk duyguları ve anksiyete eşlik edebilir. Suisid girişimi erken semptomatik bireylerde ve henüz bulguların ortaya çıkmadığı taşıyıcılarda daha sık görülmektedir (Roos, 2010). Suisidal açıdan en riskli dönemler genetik tanının konulduğu zaman ve fonksiyonel bağımsızlığın yitirildiği zamanlardır.

Anksiyete hastalarda %34- %61 sıklığında görülür (Dale ve Van Duijn, 2015). HH'de anksiyete, sosyal anksiyete ya da obsesif kompulsif bozukluk özelliklerinin hepsi ya da bir kısmı görülebilmektedir. Çeşitli korelasyon çalışmalarında anksiyete ve depresyon arasında ilişki olduğunu bulunmuş ve anksiyete ile ajitasyon/irritabilite arasında bir pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (Van Duijn ve ark. 2014). Retrospektif olarak bakıldığında irritabilite çoğunlukla hastada ilk görülen semptomdur. Ciddi tartışmalardan fiziksel şiddete varabilen geniş bir değişkenlik gösterir ve hastalığın tüm evrelerinde sık olarak görülür. Bununla beraber obsesif kompulsif bozukluk da

irritabilite ve agresyona sebep olabilir.

Hastalığın seyri sırasında psikotik bozukluklar ve psikotik semptomlar ortaya çıkabilir ancak hastalığın erken evrelerinde daha nadirdir. Bu bulgular tipik olarak hastalığın geç evrelerinde, diğer psikiyatrik bulgulardan bağımsız olarak ortaya çıkar ve sıklıkla kognitif gerilemeye eşlik eder (Ross, 2010). Çalışmalarda bildirilen psikoz prevalansları %1-%11 arasında değişmektedir (Van Duijn ve ark. 2014). Klinik olarak delüzyonel depresyon ya da şizofreni benzeri, paranoid ve işitsel halüsinasyonların eşlik ettiği alevli bir tablo gösterebilir; psikotik semptomların tedavisi güç ve yatırılarak tedavi gerektirecek kadar ağır olabilir (Chou ve ark. 2007).

HH'de apati siktir. TRACK-HD çalışması henüz motor açıdan semptomatik olmayan HH'de apati bulunduğuna dikkati çekmiştir (Tabrizi ve ark. 2013). Apati hastalığın evresinin ilerlemesiyle progresif olarak ilerleme gösterir ve nörodejenerasyon ile doğrusal ilişki gösteren tek nöropsikiyatrik semptom olduğu söylenebilir.

2.1.6.3. Kognitif Bulgular

Kognitif Fonksiyonlara Genel Bakış

İlk kognitif değişikliklerin hastalığın klinik motor başlangıcından yaklaşık 12-15 yıl önce gerçekleştiği bilinmektedir (Paulsen ve ark. 2008, Robins Wahlin ve ark. 2007, Stout ve ark. 2011). Prodromal dönemdeki ilk değişiklikler, kognitif esneklik, akıl yürütme, planlama ve sözel akıcılıkta değişikliklerle kendini gösteren yürütücü işlevlerde bozulma ile karakterizedir (Larsson ve ark. 2008, Lemiere ve ark. 2004, van Walsem ve ark. 2009). Çalışma belleği ve dikkat de erken dönemde bozulmalar gösterir (Verny ve ark. 2007). Preklinik gen taşıyıcılarını içeren uzunlamasına çalışmalar (sırasıyla 120 ve 30 ay), çalışma belleği işlevlerinin kontrollerden daha fazla düşüş gösterdiğine işaret etmiştir (Lemiere ve ark. 2004, Solomon ve ark. 2008). Karmaşık akıl yürütme, ardışık görevleri yerine getirme ve eşzamanlı ikili işleme yeteneği kademeli olarak kötüleşir (Stout ve ark. 2011). HH'deki dil özellikleri göreceli olarak korunmuş olup hastalığın başlangıcından sonra ortaya çıkar ve bunların sıklığı ve şiddeti oldukça düşüktür. Dilin fonksiyonlarının birçok spesifik özelliğine odaklı çalışmalar, global dil bozukluğunun hastalık semptomlarının ana özelliklerinden biri

olmadığını göstermektedir. Ancak cümle karmaşıklığı ve sözel akıcılık azalmaktadır (Larsson ve ark. 2008). Episodik bellek bozukluğu, aktif öğrenme zorlukları ve bilgi için etkili arama stratejilerinin yetersizliği ile başlar; geri çağırma da bilgi kodlamaya kıyasla daha büyük bir sorun ortaya çıkar (Montoya ve ark. 2006, Solomon ve ark. 2007, Verny ve ark. 2007). Yeni becerilerin öğrenilmesi daha zordur ve uzun sürede gerçekleşir. Öğrenme kapasitesinin ve konsantrasyonun azalması, mesleki, finansal ve ailesel işleyişte sorunlara neden olur (van Walsem ve ark. 2010, Verny ve ark. 2007). Özellikle negatif emosyonların tanınmasında bozulma başlayabilir (Gray ve ark. 1997, Sprengelmeyer ve ark. 1996, Johnson ve ark. 2007).

Hastalık ilerledikçe, yürütücü işlevler, konsantrasyon, sabır ve dayanıklılık gibi beceriler daha da bozulma gösterir. Soyut düşünme yeteneğinin azalması daha belirgin hale gelir. Yargılama ve planlama kabiliyeti giderek azalır. Hastanın apatisi artar. Çalışma belleği bozulmaya devam eder. Semantik bellekte bozulma hafiftir (Robins Wahlin ve ark. 2010); öte yandan, epizodik ve prospektif hafıza kötüleşir (Lundervold ve ark. 1994). Bellekte hem yeni bilgileri öğrenme, hem de eski bilgileri geri çağırma da bozukluk görülür; yani öğrenme eğrisi alçak ve düz bir çizgi gösterir (Verny ve ark. 2007). Fonemik ve semantik akıcılık daha da azalır. Kelime dağarcığı azalır, hasta sessizleşir ve tartışmalara ayak uydurmakta zorluk çeker. Emosyon tanıma da bozulma gösterir; negatif emosyonlar yine daha çok etkilenirken, mutluluk gibi pozitif emosyonların tanınmasında genellikle problem yoktur (Hayes ve ark. 2009). Negatif emosyonlar içinden en tutarlı olarak bozulan emosyonun tiksinti olduğu bildirilmiştir (Hayes ve ark. 2007). Görsel mekansal bozukluklar bu aşamada ortaya çıkar (Lundervold ve Reinvang, 1991). Psikomotor yavaşlık ve görsel mekansal bozukluklar nedeniyle bu aşamadaki hastaların araba kullanması önerilmemektedir.

Son evrede bütün kognitif işlevler ağır şekilde azalır (Lundervold ve ark 1994; Zakzanis, 1998). Bilgiyi harekete geçirememesi ve motivasyon eksikliği ile birlikte yaygın demansiyel bir tablo ortaya çıkar. Genel zihinsel durgunluk ve yavaşlık nedeniyle bir kelimeyi veya fikri ifade etmek oldukça uzun sürebilir. Hastalığın ilerlemesiyle konuşma ve dil yeteneği gittikçe bozulur ve sonunda hasta tamamen sessiz hale gelebilir. Nihai aşamada şiddetli demans hakimdir (Zakzanis, 1998).

Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif kognitif bozukluk (MCI) tanımı en sık olarak Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ile ilişkili kullanılmakta olup yakın zamanda HH olan bireylerde de tanımlanmıştır (Duff ve ark. 2010). MCI, subjektif kognitif yakınmalar ve objektif olarak gösterilebilen kognitif defisitlere karşılık demansın ve işlevsel bozukluğun olmadığı, normal kognisyon ile demans arasındaki evredir.

HH'de kognitif değişikliklerin motor işaretlerden 15 yıl önce bile ortaya çıkabildiği bilinmektedir (Paulsen ve ark. 2008). Genetik testi pozitif olup henüz motor tanı almamış 575 kişilik geniş bir pre-HH kohortta yapılan çalışmada, grubun yaklaşık %40'ında işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar, episodik bellek ve/veya vizyospasyal algıda hafif bozukluklar olduğu tespit edilmiştir (Duff ve ark. 2010). Hastaların yaklaşık %25.9'unda bu kognitif alanlardan yalnızca biri etkilenmişken (tek alanlı MCI), %13.9'unda birden fazla kognitif alanın tutulduğu (çok alanlı MCI) ve amnestik olmayan MCI alt tipinin, amnestik alt tipten iki kat daha sık olduğu görülmüştür (Duff ve ark. 2010). Tanıya yaklaşan bireylerde MCI oranları CAG tekrar uzunluğuna ve yaşına göre, tanıya uzak olanlara göre iki kat (% 27.3 ile % 54.1) artmaktadır. Hastalarda motor anormallik artışı ile MCI oranları artış göstermektedir; motor olarak normal bireylerde MCI oranı %33.8 iken, motor anormallik saptananlarda bu oran %64'tür. Tek alanlı MCI normal kognisyon ve demans arasındaki geçişte daha erken bir noktayı yansıtmaktayken, çok alanlı MCI'nın kognitif işlev bozukluğunun ilerlemesinde daha sonraki bir noktayı temsil ettiği düşünülmektedir. Tek alanlı pre-HH grubunda etkilenen bilişsel alanlar incelendiğinde en sık bozulan alanın işleme hızı (% 9.1) olduğu görülmüş ve yalnızca işleme hızı HH öncesi üç aşamada da lineer bir eğilim göstermiştir. Bu nedenle işleme hızı klinik araştırmalar için en iyi hedef adaylarından biri olabilir.

Hem pre-HH dönemde, hem de klinik HH olan bireylerde kognitif, emosyonel ve fonksiyonel defisitler açısından farkındalığın azaldığı bildirilmiştir (Hoff ve ark. 2007). Bu nedenle bu hasta grubunda subjektif kognitif yakınmaların endişe yaratmaması ve ilk başvuru nedeni olmaması mümkündür. HH'de MCI'nın erken tanınması kognitif yıkımı geciktirebilecek nöroprotektif ajanlar ile tedavi, kognitif rehabilitasyon veya kognisyonu düzeltmeye yönelik nöroplastisite indükleyici

yaklaşımlar açısından önemlidir. Pre-HH gruptaki MCI hastaları özellikle kognisyona yönelik hastalığı modifiye edici klinik araştırmalar için daha iyi adaylar olabilirler.

Yürütücü Bozukluk

HH araştırmalarında en çok çalışılmış kognitif alan yürütücü fonksiyonlardır. Bu kompleks işlevler günlük yaşam durumlarına esnek bir şekilde adapte olabilmek ve görevin kavramsallaştırılması, planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi için gereklidir. Erken çalışmalar HH'de yürütücü fonksiyonlarda bozukluklar olduğunu tespit ettiği için bu hastalarda sık uygulanan yürütücü testler Birleşik Huntington Hastalık Derecelendirme Ölçeği'nin kognitif değerlendirme bataryalarına dahil edilmiştir (Huntington Study Group, 1996). Bu derecelendirme ölçeğinde yer alan üç yürütücü test, Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT), sözel akıcılık ve Stroop testleridir ve bu üç test halen HH araştırmalarında sıklıkla tercih edilmektedir.

Hemen hemen tüm kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar, klinik HH'de yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu göstermektedir (Geniş bir gözden geçirme yazısı için bkz. Dumas ve ark. 2013a). Preklinik gen taşıyıcılarında yürütücü fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalar bozulmanın varlığı konusunda tümüyle hemfikir olmasa da, çalışmaların çoğunun yavaş ilerleyen bir işlev bozukluğuna işaret ettiği söylenebilir; hastalığın motor bulguları başlamadan önce yürütücü işlevlerde bazı hafif bozulmalar saptanabilir. Lemiere ve ark. (2002) bazı yürütücü fonksiyon testlerinin, preklinik gen taşıyıcıları ile kontroller arasındaki farklılıkları göstermek için daha uygun olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yürütücü fonksiyon testlerinin sadece bazılarında kontrollere göre farklılık saptandığından işlev türlerinden hangilerinin etkilendiğini saptamak önem taşımaktadır. Yürütücü fonksiyonlar, HH'de bilişsel işlevsellik için iyi bir biyolojik belirteç adayı olarak kabul edilmekle birlikte etkilenen alt tipleri belirlemek en uygun biyolojik belirteçin belirlenmesi için gereklidir.

Psikomotor Hız

Psikomotor hız olarak adlandırılan düşünme ve hareket etmedeki bozulma bir görevde yavaşlamış performans ile kendini gösterir. Bir görev sırasında performans hızıyla ilgili beyin işlevlerinin yavaşlaması fonksiyonelliğin önemli bir ölçüsüdür. Psikomotor hızda bozulma HH'de sık olarak bildirilmiş ve bunun motor performanstaki

bozulmadan ayrı olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Lawrence ve ark. (1996) erken evre HH hastalarında psikomotor hız bozukluğu olduğunu ve bilişsel performanstaki tüm farklılıkların motor bozukluğun negatif etkisi ile açıklanamayacağını bildirmiştir. Aron ve ark. (2003) saf motor bazlı bir parametre olan hareket zamanının hastalar ve kontroller arasında farklı olmadığını ancak kognitif ilişkili olan reaksiyon zamanının gruplar arasında farklı olduğunu göstermişlerdir. Klinik HH'de tüm bulgular, psikomotor hızda bir yavaşlama olduğuna işaret etmektedir ve bu çalışmalar motor bozukluklara rağmen, HH'de kognitif süreçlerde yavaşlama olduğunu göstermektedir (Lawrence ve ark. 1996, Watkins ve ark. 2000, Aron ve ark. 2003, Stout ve ark. 2007, Ho ve ark. 2003).

Preklinik dönem HH'de özellikle hastalık başlangıcına yakın grupta psikomotor hızın daha yavaş olduğunu gösterilmiş (Stout ve ark. 2007, 2011, Robins Wahlin ve ark. 2007, Verny ve ark. 2007) ve bu bulgu uzunlamasına çalışmalarda da doğrulanmıştır (Tabrizi ve ark. 2013, Solomon ve ark. 2007, Kirkwood ve ark. 1999). Preklinik gen taşıyıcılarında psikomotor hız değişikliklerinin hastalık başlangıcından 10 yıl veya daha öncesinde saptanan ilk değişiklikler arasında olduğu öne sürülmüştür (Tabrizi ve ark. 2013, Robins Wahlin ve ark. 2007, Verny ve ark. 2007). Basit ancak psikomotor zamanlı bileşenleri olan kognitif testlerin daha kompleks testlere göre daha yüksek hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir (Snowden ve ark. 2002). Bu açıdan, psikomotor yavaşlama kognitif biyobelirteç olarak iyi bir gösterge olabilir.

2.1.7. Hastalığın Seyri ve Evreleri

HH'nin seyri esas olarak (1) hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasından önceki "preklinik" (premanifest) dönem ve (2) klinik bulguların ortaya çıktığı "klinik" (manifest) dönem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Roos, 2010). Preklinik dönem iki alt bölüm halinde incelenebilir (Tablo 2.3). Kişilerin subjektif semptomlarının olmadığı veya klinik bulguları göstermediği, bu nedenle "presemptomatik" olarak adlandırılan dönem, genellikle hastalık başlangıcının 10-15 yıl öncesinde görülmektedir. Kişi bundan sonra "prodromal" döneme girmekte ve motor başlangıçlı klinik HH tanısı için geçerli kriterleri karşılamayan ancak motor, bilişsel ve davranışsal değişikliklerin zamanla ortaya çıktığı bir dönem başlamaktadır (Roos, 2010, Paulsen ve ark. 2008).

Tablo 2.3. Bir Huntington Hastasının Hayatındaki Evreler (Roos, 2010).**A. Preklinik Evre****A1. Risk altında (%50), Hasta Ebeveyn**

Gelecek için endişeli
Taşıyıcılık durumu belirsiz
Hasta anne/baba bakımı ile ilgili

A2. Genetik Taşıyıcı, Preklinik Evre

Taşıyıcılık durumu kesin
Aile içindeki pozisyonu değişikliği
Hastalığın başlangıcı konusunda belirsizlik
Hasta ebeveynin ve kendi ailesinin bakımı

A3. Prodromal Evre

Kognisyonda değişiklikler olduğu hissi
Davranışlarda değişiklik
Motor aktivitede değişiklik

B. Klinik Evre**B1. Klinik Evre 1**

Nörolojik, kognitif ya da psikiyatrik ilk semptomların ortaya çıkması
Kore en belirgin semptom
Yaşam aktiviteleri bağımsız
Aileye yükü psikolojik
İntihar dışında ölüm nadir

B2. Klinik Evre 2

Motor bozukluk daha jeneralize
Kısmi fiziksel bağımlılık
Aile için psikolojik ve fiziksel yük
Diğer sebeplerle ölüm, intihar, ötenazi

B3. Klinik Evre 3

Ağır jeneralize motor bozukluk
Neredeyse tam fiziksel bağımlılık
Hasta tamamen bakıma muhtaç
Aileye yükü fiziksel
Ölüm

Daha önce de belirtildiği gibi, hastalığın motor başlangıç yaşı Huntingtin geni içindeki CAG tekrar genişlemesinin uzunluğuna bağlıdır; daha uzun CAG tekrargenişlemeleri hastalığın daha erken başlangıcına ve daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır (Reilman ve ark. 2014). Hastalık başlama yaşının tepe noktası 40-45 yaş olup hastaların %25'i ilk semptomlarını 50 yaştan sonra göstermektedirler. Bununla birlikte, hastalık klinik olarak çocukluk çağından geç erişkin yaşa kadar ortaya çıkabilir. CAG yaş ürünü (CAP) puanı, hastanın mutant huntingtin'in etkilerine maruz kalma süresinin ve şiddetinin yaklaşık bir ölçümünü sağlar ve farklı yaş ve CAG tekrar uzunluğu olan hastaların kohortlarından uzunlamasına verileri toplamak için önemlidir.

HH'de yürütülen bazı uzunlamasına gözlemsel çalışmalar, hastalık belirti ve semptomlarının motor başlangıç teşhisi konulmadan yıllar önce başladığını ve beyindeki değişikliklerin motor başlangıçtan en az 10-15 yıl önce tespit edilebileceğini göstermiştir. Yakın zamanda tamamlanan çok merkezli doğal gözlem ve biyolojik belirteç çalışmaları, HH'nin nörobiyolojisi üzerine bilgimizi önemli ölçüde arttırmıştır:

1. COHORT: Klinik ve prelinik HH olan bireyleri takip eden bir çalışmadır (Dorsey ve ark. 2013).
2. PREDICT-HD: 800'den fazla prelinik HH ve 200 kontrol bireyin klinik, nöropsikolojik ve görüntüleme ölçümler kullanılarak 10 yıl boyunca takip edildiği çok merkezli geniş bir çalışmadır (Paulsen ve ark. 2008).
3. TRACK-HD: 120 prelinik HH ile 120 erken evre HH'yi hastalığın öngörülen başlangıç zamanına göre sınıflayan ve 120 eşleştirilmiş kontrol grubunu kapsayan bu çalışma görüntüleme, objektif ve klinik ölçümlerle kapsamlı yıllık değerlendirmeler içermektedir (Tabrizi ve ark. 2009).
4. REGISTRY: 16 ülkeden 13.000'in üzerinde katılımcıyla bugüne kadarki en büyük çok merkezli klinik çalışmadır ancak görüntüleme bileşeni yoktur (Orth ve ark. 2010).
5. Johns Hopkins Üniversitesi çalışması: Bu uzunlamasına çalışma hastaları ve aileleri 30 yıldan uzun süredir izlemekte olup nöropsikoloji ve görüntüleme verilerini içermektedir.

HH klinik bulgularının ortaya çıkışı, ilerleme hızı ve bireysel semptomların değişen baskınlığı ile iyi gösterilmiş olan bir fenotipik heterojenlikle karakterizedir. Bu heterojenliğin bir kısmı, bireyin nöropatolojik hasara cevap verme kapasitesiyle ilişkili olabilir (Bohanna ve ark. 2008; Georgiou-Karistianis, 2009; Paulsen ve ark., 2008). Preklinik dönem, beynin çok sayıda patolojik değişikliğe uğradığı, bireyler arası değişen fonksiyonel kompensatuar süreçlerin gözle görülür klinik bulguları maskeleyebildiği bir zaman olarak görülmüştür (Penney ve ark. 1990). Bununla birlikte, morfolojik hücre değişikliklerini nöronal ölümün takip ettiği göz önüne alındığında, terapötik müdahalelerin, preklinik dönemi önemli derecede uzatabileceği düşünülmektedir (Nopoulos ve ark. 2010, Paulsen, 2010).

2.1.8. Nörogörüntüleme

Yapılan uzunlamasına görüntüleme çalışmalarında, HH'de yapısal değişikliklerin klinik tanıdan 15-20 yıl kadar önce varolabileceği saptanmıştır (Bohanna ve ark. 2011, Georgiou-Karistianis ve ark. 2013, Jurgens ve ark. 2008, Mascalchi ve ark. 2004, Sanchez-Castaneda ve ark. 2013, Thieben ve ark. 2002). PREDICT-HD (Paulsen ve ark. 2008) ve TRACK-HD (Tabrizi ve ark. 2009), çok erken preklinik-HH ve pre-HH evrelerinde nörogörüntüleme özelliklerini değerlendiren iki geniş ölçekli, çok merkezli uzunlamasına çalışmadır. Paulsen ve ark. (2010), PREDICT-HD çalışmasında, hastalık başlangıcından 15 yıl önce sadece subkortikal bölgelerde değil, kortikal gri madde, serebral ak madde ve tüm beyin dokusunda volümetrik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Tabrizi ve ark. (2012) tarafından yürütülen TRACK-HD çalışmasında, striatumdaki değişim hızı ile hastalık yük skorları arasında yüksek anlamlılık gösteren korelasyonlar olduğu bildirilmiştir. Hastalık öncesi bireylerde ve semptomatik HH'de selektif alanlarda kortikal incelleme olduğu tespit edilmiştir (Georgiou-Karistianis ve ark. 2013, Gómez-Ansón ve ark. 2009, Nopoulos ve ark. 2010, Rosas ve ark. 2002, 2005, Stoffers ve ark. 2010, Tabrizi ve ark. 2009). Kortikal incelleme paternindeki değişiklikler HH'de spesifik fenotiplerle ilişkilendirilmiş olup, bu paternlerin klinik heterojeniteyi anlamada faydalı olabileceği düşünülmektedir (Rosas ve ark. 2008, 2011). PREDICT-HD, ak madde değişikliklerinin erken dönemde görüldüğünü, kortikal gri maddedeki morfolojik değişikliklerin ise hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıktığı ortaya koymuştur (Aylward ve ark. 2011, Nopoulos ve ark. 2010). Difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında hem presemptomatik hem de

septomatik-HH'de görülen ortalama difüzivite (MD) ve fraksiyonel anizotropide (FA) saptanan değişikliklerin motor ve bilişsel fonksiyonlar ve CAG tekrar uzunluğu ile korele olduğu gösterilmiştir (Bohanna ve ark. 2011, Della Nave ve ark. 2010, Mascalchi ve ark. 2004, Reading ve ark. 2005, Rosas ve ark. 2006, Sritharan ve ark. 2010, Weaver ve ark. 2009). Georgiou-Karistianis ve ark. (2013) IMAGE-HD çalışmasında, motor ve nörokognitif puanlara ek olarak bazal ganglia bölgelerinden multimodal volumetrik ve difüzyon ölçümleri içeren kapsamlı bir yaklaşımın en yüksek doğru ayırt ediciliği sağladığını bildirmiştir.

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları hastalık spektrumundaki fonksiyonel ve kompensatuar değişikliklere ilişkin çok değerli bilgiler sağlamıştır ancak bu yöntemlerin biyolojik belirteç adayları olarak değerlendirilebilmeleri için henüz ileri araştırmalarla ihtiyaç vardır (Georgiou-Karistianis, 2009, Paulsen, 2009). Genel olarak, hem pre-HH, hem de semptomatik-HH'de gerçekleştirilen fMRI çalışmaları nörokognitif görev performansı boyunca, kortikostriatal şebekeye dahil bölgeler arasında fonksiyonel konnektivitede bozulma ve bölgesel hiperaktivite olduğuna işaret etmiş ve bu bulgular CAG tekrar uzunluğu ve UHDRS skorlarıyla korelasyon göstermiştir (Georgiou-Karistianis ve ark. 2007, Gray ve ark. 2013, Klöppel ve ark. 2009, Paulsen ve ark. 2004, Unschuld ve ark. 2012; Wolf ve ark. 2008). Hastalık öncesinde gerçekleştirilen FDG-PET çalışmalarında belirli bölgelerde metabolizma değişikliklerinin saptandığı bir fonksiyonel şebeke tarif edilmiştir (Feigin ve ark. 2001, 2007). HH'de fonksiyonel görüntülemenin çalışmamızda hedef bölge olan DLPFC'ye ilişkin detaylarına bölüm 2.3.'de ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Motor Semptomlar

HH'de progresyonunu önleyen bir farmakolojik ajan halihazırda bulunmamaktadır. Henüz hastalığı etkili olarak modifiye edebilen bir tedavi olmadığından günümüzde hastalığın tedavisi semptomatik tedavi üzerine kurulmuştur (Bates ve ark. 2015).

Koreiform hareketlerin günlük fonksiyonelliği etkilediği, sosyal zorluklara yol açtığı, yürüyüş instabilitesi, düşmeler ya da fiziksel yaralanmaya sebep olduğu

durumlarda koreinin tedavi edilmesi önerilir. Huntington koresinin tedavisinde FDA onayı olan ilk ilaç dopamin depolarını boşaltan bir ilaç olan tetrabenazindir (Huntington Study Group, 2006). Özellikle depresyon öyküsü olan hastalarda depresif semptomlar ve suisidal davranış gibi ciddi yan etkilerinin monitorize edilmesi kritik önem taşır. Yine yakın dönemde FDA onayı alan tetrabenazin türevi bir farmakolojik ajan olan deutetrabenazin'in koreiform hareketler üzerine etkilerinin tetrabenazinle karşılaştırılabilir olmasına rağmen sedasyon gibi bazı tepe dozu yan etkilerinin daha az olduğu ve depresyon skalalarını daha az etkilediği bildirilmiştir (Huntington Study Group ve ark. 2016).

Koreyi azaltmak için ilk sırada tercih edilen diğer ilaçlar arasında dopamin reseptör blokerleri yer alır. Bu grup ajanlar içinde olanzapin, risperidon, klozapin, ketiapin, haloperidol, pimozid, flufenazin kullanılmaktadır (Coppen ve Roos, 2016). Mevcut literatür bu ilaçların koreiform hareketler üzerine faydalarının yanı sıra psikiyatrik semptomlarda da düzelme yaptıklarını ve duygudurum, uyku bozuklukları, kilo kaybını önlemede faydalı olduklarını desteklemektedir. Erken başlangıçlı hastalarda ve hastalığın ileri evrelerinde dopaminergik nörotransmisyonu azaltan bu ilaçlar parkinsonizmi arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

HH'de motor semptomları azaltmak için dopamin-stabilize edici ve dopamin boşaltıcı bazı potansiyel ajanların yanı sıra fosfodiesteraz 10 enzim inhibitörleri, deasetilasyon inhibisyonu gibi farklı yeni mekanizmaları test eden geniş çok merkezli çalışmalarda araştırmalara devam edilmektedir (Ayrıntılı gözden geçirme için bkz: Deb ve ark. 2017, Rodrigues ve Wild, 2018).

2.1.9.2. Psikiyatrik Semptomlar

Psikiyatrik semptomlar için farmakolojik yaklaşımlar semptomatik açıdan etkilidir. Depresif semptomlar için selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), selektif serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya bupropion, buspiron ya da mirtazapin gibi atipik antidepresanlar kullanılabilir (Van Dujin, 2017). Anksiyete için yine SSRI ve SNRI'ların yanında olanzapin, ketiapin, risperdal gibi nöroleptikler veya diazepam, alprazolam, klonazepam gibi benzodiazepinler kısa süreli olarak tercih edilebilir (Wyant ve ark. 2017). Apatinin tedavisi güçtür, SSRI ve

SNRI'lerden fayda görmeyen hastalarda modafinil ya da kontrollü bir şekilde psikostimulanlar denenebilir. İrritabilite ve öfke için SSRI ve SNRI'lar yetersiz kaldığında karbamazepin, valproat ya da lamotrijin gibi duygudurum stabilizatörleri veya nöroleptikler uygulanabilir. Psikiyatrik semptomlar üzerinde 180 HH üzerinde yürütülmekte olan olanzapin, tetrabenazin ve tiapridi karşılaştıran NEUROHD çalışmasının sonuçları henüz açıklanmamıştır (Coppen ve Roos, 2017).

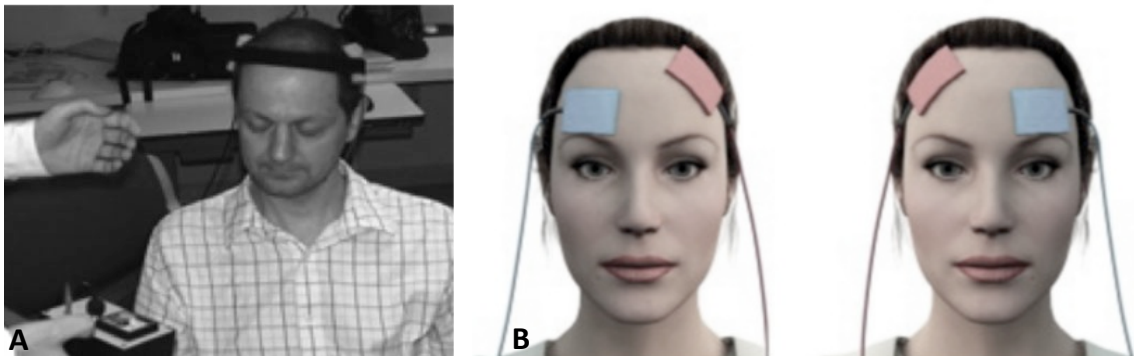
2.1.9.3. Kognitif Semptomlar

Hastalığın yol açtığı kognitif bozukluklar için henüz bir tedavi geliştirilmemiştir (Paulsen, 2011). Bu tezin konusu olan beyin plastisitesini indükleyici mekanizmalarla kognisyonun iyileştirilmesi bu açıdan da önem taşımaktadır. Kognitif semptomatik tedavi için araştırılmakta olan ajanlar şaperon bir ligand olan PBT 2 (REACH2HD çalışması), zayıf bir NMDA reseptör antagonisti olan latrepirdin (HORIZON çalışması) ve oksidatif stresi azalttığı düşünülen epigallocatechin gallat (EGCG) (ETON çalışması) dır (Deb ve ark. 2017). PBT2'nin Faz 2 çalışması sonuçlanmış olup ajan güvenli ve iyi tolere edilebilir bulunmuş ancak kompozit kognisyon Z skorunda anlamlı düzelme sağlanmazken, 250 mg PBT2 alan grupta İz Sürme testi B formunda anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (Huntington Study Group REACH2HD Investigators, 2015). Latrepirdin kognisyon ya da global fonksiyonda düzelme sağlamamıştır (HORIZON Investigators of the Huntington Study Group ve European Huntington's Disease Network, 2013).

Kognitif rehabilitasyonla ilişkili olarak, Cruickshank ve ark. (2015) HH'de 9 ay süreyle yürüttükleri multidisipliner rehabilitasyon çalışmasında 15 hastaya düzenli klinik motor egzersizlerin yanı sıra iki haftada bir sözel bellek, problem çözme egzersizleri uygulamışlardır. Yazarlar çalışma sonunda bilateral DLPFC'de artmış gri madde volümü olduğunu tespit etmiş ve bu artışların hastaların verbal öğrenme ve bellekte anlamlı düzelmelerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu küçük önçalışma beyin plastisitesini indükleyici girişimlerin HH tedavisinde bir rolü olabileceğini düşündürmekte ve bu alanda daha büyük kontrollü çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

2.2. Transkranial Doğru Akım Uyarımı (tDCS)

Transkranial doğru akım uyarımı (transcranial direct current stimulation, tDCS), noninvazif beyin uyarımı alanında önemli ve gelecek vaadeden bir araçtır (Şekil 2.2). tDCS, kafa üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla düşük amplitüdlü doğru akım (0.5-2 mA) uygulayarak beyin eksitabilitesini modüle eder (Wagner ve ark. 2007, Nitsche ve ark. 2003a). Bu akım, istirahat membran potansiyelleri üzerindeki etkileri sayesinde, yerleştirilen elektrotların kutuplarına ve konumuna bağlı olarak, nöronal eksitabilitede artmaya veya azalmaya yol açabilir. Nitsche ve arkadaşlarının bu konuda yayınladığı ilk makaleler, tDCS'in motor kortikal eksitabiliteyi modüle etme kapasitesi olduğunu göstermiştir (Nitsche ve Paulus, 2000). Genel olarak, kortikal eksitabilite tDCS anodu altında artar ve katotun altında azalır. tDCS, transkranial manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal elektrik stimülasyondan (TES) farklı olarak nöronal aktivasyona neden olmaz. Bunun yerine, spontan nöronal aktiviteyi etkileyen, farklı bir uyarım paradigması ile çalışır (Wagner ve ark. 2007). tDCS'in uyarım süresi sona erdikten sonra devam eden etkileri, tDCS uygulamalarındaki akım şiddeti ve uygulama süresi ile bağlantılıdır (Nitsche ve Paulus, 2001). Yapılan çalışmalar, tüm hafta boyunca tekrarlanan tDCS seanslarının uyarım sonrası etki süresini daha da uzatabileceğini göstermektedir (Boggio ve ark. 2007).



Şekil 2.2: tDCS kurulumu ve elektrot yerleşimleri.

A. Şekilde saçlı derinin üzerinde tuzlu bir çözeltiyle ıslatılmış ve saç bandı ile sabitlenmiş iletken elektrotlar ve araştırmacının elindeki taşınabilir boyuttaki uyarım cihazı görülmektedir. **B.** Çalışmamızda uygulanan sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteksin anodal uyarımı için şekilde görüldüğü gibi anot elektrodu dorsolateral prefrontal korteks üzerinde, katot elektrodu ise supraorbital bölgede yerleştirilmiştir.

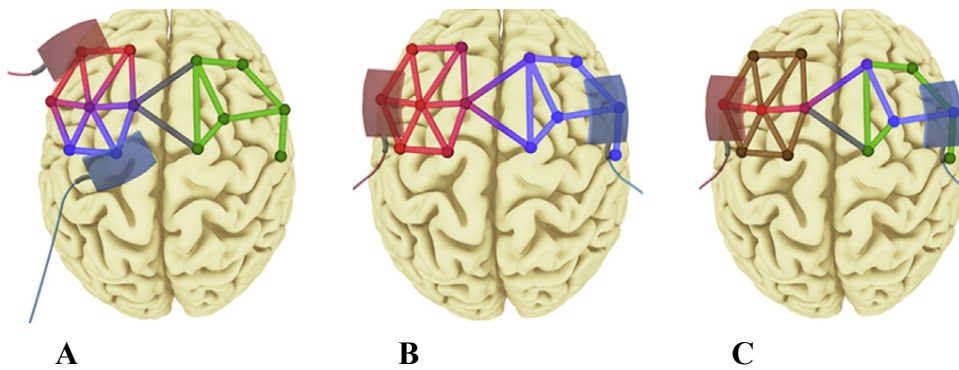
Yapılan birçok çalışmada tDCS'in ılımlı bir yan etki profili olduğu ve uzun süreli olumsuz etkilerinin olmadığı gösterildiği için tDCS'in güvenlik profili klinik kullanım için oldukça elverişli bulunmuştur. Nitsche ve Paulus, 1 mA tDCS'yi takiben 13 dakikaya kadar nöron hasarının bir göstergesi olan nörona spesifik enolaz (NSE) seviyelerini araştırmışlar ve NSE düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (Nitsche ve Paulus, 2001). Sık olarak bildirilen yan etkiler, yorgunluk (% 35), hafif baş ağrısı (% 11.8), mide bulantısı (% 2.9) ve uyarı bölgesinde geçici bir karıncalanma, kaşıntı ve/veya kızarıklıktır (Nitsche ve ark. 2003c, Poreisz ve ark. 2007). Elektrik stimülasyonunun güvenliği ile ilgili ölçümler arasında akım dansitesi (A/cm²), toplam yük (C/cm²), faz başına şarj (mC) ve şarj dansitesi (mC/cm²) bulunur. Bununla birlikte, maksimum stimülasyon genliği (amplitüd) için spesifik olarak belirlenmiş bir kriter olmaksızın, objektif bir emniyet eşiğinin belirlenmesi zor olmuştur.

tDCS uygulaması için önemli bir konu da, gerçek tDCS uygulamasının yanında katılımcıya sahte (ya da sham/plasebo) tDCS uygulamasının da yapılarak çalışmada körlüğün sağlanmasıdır. Halihazırda kullanılmakta olan sahte tDCS protokolleri çeşitli çalışmalarda değerlendirmiş ve uygulamanın etkin körlük sağladığı bulunmuştur (Kalu ve ark. 2012, Iyer ve ark. 2005, Palm ve ark. 2013). Sahte tDCS uygulaması sırasında katılımcıdan sahte uyarım aldıkları gizlenerek, elektrotlar gerçek uyarım ile aynı bölgelere yerleştirilmektedir. Uyarım sırasında akım 30-60 sn. içinde kademeli olarak arttırıldıktan sonra devam ettirilmeyip aynı şekilde azaltılarak sonlandırılmakta, ancak ekipman belirlenen uyarım süresinin tamamlanmasından sonra çıkarılmaktadır. İlk saniyelerde akımın arttırılması sırasında hastanın başında oluşan karıncalanma hissi katılımcıya gerçek uygulama yapıldığı fikrini vermektedir. Bizim bu çalışmada kullanacağımız cihazın körlük etkinliğini değerlendiren bir çalışma, sahte tDCS uygulanan hastaların %73'ünün gerçek tDCS aldıklarını düşündüklerini ve şu anda kullanılmakta olan körlük sistemini etkin olduğunu bildirmişlerdir (Dinn ve ark. 2017).

tDCS'in indüklediği kısa süreli etkilerin, istirahat membran potansiyellerinin depolarizasyonu ile sinaptik olmayan mekanizmalar yoluyla (Nitsche ve ark. 2003a, Priori, 2003), uzun süreli etkilerin ise NMDA'ya bağlı LTP- ve LTD-benzeri mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Liebetanz ve ark. (2002), tDCS'in etkilerinin glutamaterjik sinyalizasyon ve membran potansiyelindeki

değişikliklerle ilişkisini araştırmışlardır. Bir NMDA antagonisti olan deksmetorfan, hem anodal hem de katodal polaritedeki uyarımının etkilerini bloke edebiliyorken, bir sodyum kanalı blokörü olan karbamazepinin sadece anodal etkileri bozduğu ve spesifik olarak anot altındaki membran potansiyelinin depolarizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (Liebetanz ve ark. 2002, Priori, 2003). Elde edilen bu veriler, tDCS'in etkilerinin LTP ve LTD benzeri sinaptik plastisite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yayınlar tDCS'in hem sağlıklı bireyler hem de hasta gruplarında çeşitli kognitif alanlar üzerindeki kolaylaştırıcı etkisini ortaya koymuş (Antal ve ark. 2004, Nitsche ve ark. 2003b, Demirtas-Tatlidede ve ark. 2013) ve nörotransmitter bağımlı plastisiteyi şebeke düzeyinde modüle etmek yoluyla davranışı modüle etme potansiyeline dikkat çekmişlerdir.

Nöral şebekenin tDCS modülasyonuna verdiği yanıt, hedef bölgenin kendi şebekesi içindeki bağlantılarına ve diğer şebekelerle olan bağlantılarına bağlıdır (Lefacheur ve ark. 2014). tDCS sadece tek bir fonksiyonel şebeke içinde nodları uyarırsa indüklenen etkiler 'şebeke içi' olarak değerlendirilebilir. Şebekeler arası yoğun bağlantıları olan ve farklı şebekeler içinde görev alan bir nod uyarıldığında ise şebekeler arası etkiler indüklenebilir. tDCS uygulaması hedef şebekeyi uyaran bir görev ile kombine edildiğinde indüklenen etkiler şebeke için daha büyük bir özelleşme göstermektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Şebekelerin tDCS aracılığıyla modülasyonu.

A. Şebeke içi etkiler, B. şebekeler arası etkiler, C. görev ilişkili modülasyon gösterilmektedir.

Cihazlarının taşınabilirliği ve uygulama kolaylığı göz önüne alındığında, tDCS'in diğer tedavi modaliteleri ile kombinasyonu göreceli olarak kolay bir şekilde başarılabılır. Bugüne kadar, bazı çalışmalar, tDCS tarafından indüklenen nöronal modülasyonunun fiziksel rehabilitasyon ile birlikte kullanımını araştırmışlardır (Lindenberg ve ark. 2010, Mendonca ve ark. 2016). Genel olarak, tDCS'in, kognitif rehabilitasyonda translasyonel klinik uygulamalar için uygun görünen önemli özellikleri vardır. Nöronal plastisite üzerindeki etkileri ve altta yatan farmakolojiyle ilgili bilgilerimiz artmaya devam ettikçe, tDCS'in geleneksel yöntemlerle rehabilitasyon, kognitif terapi, psikoterapi veya bilgisayar ve/veya oyun aracılı girişimlerle beraber kullanılarak işlevsel iyileştirmeleri artırmak için mevcut tedavi metodlarının ötesinde önemli bir potansiyel taşıdığı görülmektedir.

2.3. Huntington Hastalarında Kognitif Nöromodülasyon Hedefi Olarak Dorsolateral Prefrontal Korteks

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), dikkat, çalışma belleği, uygunsuz cevabın inhibisyonu, soyutlama, muhakeme, planlama ve diğer yürütücü fonksiyonları içeren kognitif alanları kontrol ve koordine eden önemli bir noddur. DLPFC bu görevler için kognitif kontrol şebekesini oluşturan diğer iki bölge olan dorsal anterior singulat korteks (ACC) ve posterior parietal korteksle işbirliği içinde çalışır (Niendam ve ark. 2012, Breukeelaar ve ark. 2017). Lezyon çalışmalarından edinilen bilgiler bu şebekelerin kognitif fonksiyonlar için kritik önem taşımakta olduğuna dikkat çekmiş ve kognitif egzersizlerden sonra bu şebekeler içinde konnektivite artışı olduğu gösterilmiştir (Turken ve ark. 2008, Lewis ve ark. 2009, Mazoyer ve ark. 2009). Bunların yanında DLPFC, HH için kritik bir bölge olan dorsal striatuma (kaudat ve putamen) da efferent projeksiyonlar göndermektedir (Krawczyk, 2002).

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında HH'de lateral prefrontal ve bilateral anterior singulat alanda konnektivitenin azaldığı görülmüş ve bu bölgelerdeki konnektivite azlığı fMRI'da kötü task performansını göstermiştir (Thiruvady ve ark. 2007). Hastalarda, lateral prefrontal, supplemter motor, talamik, singulat, temporal ve parietal bölgeleri içeren farklı nöral sistemlerde konnektivite değişiklikleri olduğu ve özellikle lateral prefrontal konnektivitenin kognisyon ile ilişkili olduğu görülmüştür

(Wolf ve ark. 2014). Gray ve ark. (2013) inhibitör dikkat kontrolünü ölçen fMRI çalışmalarında, HH'nin kognitif zorluklara yanıt olarak prefrontal alanda daha büyük aktivasyonlar ve deaktivasyonlar sergilediğini ve bunun kompensatuar nöral aktivite ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Farklı fMRI ve konnektivite çalışmaları DMN, frontostriatal dikkat ve yürütücü kontrol şebekesini oluşturan pek çok alanda aktivite ve konnektivitenin azaldığına işaret etmiştir (Dominguez ve ark. 2017); konnektivitede ilk azalma görülen bölgeler arasında sol frontal ve sağ parietal bölgeler gelmektedir (Dumas ve ark. 2013b). HH'de senkronizasyon açısından en yaygın ve önemli azalma dorsal dikkat şebekesinde gözlenmekle birlikte, santral yürütücü şebeke ve sol frontoparietal şebekelerde de senkronide değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Poudel ve ark. 2014). Bu çalışmada uyarılması hedeflenen DLPFC hem dorsal dikkat şebekesi ve hem de santral yürütücü şebekenin ana bileşen bölgelerindendir (Corbetta ve Shulman, 2002).

tDCS aracılığıyla indüklenen intra- ve interhemisferik konnektivite değişiklikleri önce motor alan uyarım çalışmaları ile ortaya konmuş (Polania ve ark. 2011), ardından DLPFC uyarımı sonrasında indüklenen konnektivite değişiklikleri araştırılmıştır. Keeser ve ark. (2011) DLPFC bölgeye uygulanan anodal tDCS'in intrinsik konnektivite şebekelerini modüle ettiğini ve spesifik olarak DMN ve frontoparietal şebekelerin konnektivitesinde (şebekenin uygulama yerine uzak noktalarında da) anlamlı değişiklikler görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Meinzer ve ark. (2012) inferior frontal girusa uyguladıkları tDCS sonrasında bu bölge ile dil şebekelerinin ana nodları arasındaki konnektivitede artış görüldüğünü bildirmişlerdir. tDCS uygulamaları sonrasında çeşitli hasta popülasyonlarında da konnektivite değişiklikleri saptanmıştır. Pereira ve ark. (2013) Parkinson hastalarında DLPFC tDCS sonrasında bilateral frontal, sağ insula, parietal ve fusiform bölgelerde konnektivite artışı olduğunu göstermişlerdir. Meinzer ve ark. (2015) sol inferior frontal girusun tDCS uyarımı sonrasında MCI hastalarında intrinsik konnektivite şebekelerinde görülen anormalliğin normalleşme gösterdiğini bildirmişlerdir (Meinzer ve ark. 2015).

Şu anda literatürde HH'de tDCS aracılığıyla kognitif fonksiyonların modülasyonunu araştırmış yalnız bir çalışma mevcuttur. Eddy ve ark. (2017) 20 HH hastasında sol DLPFC'e ayrı günlerde 15 dakika süreyle 1.5 mA anodal ve sahte tDCS

uygulamışlar ve tDCS uygulamasını çalışma belleğini aktifleştirecek kognitif bir egzersiz ile kombine etmişlerdir. Hastalarda anodal tDCS sonrası çalışma belleği testinde düzelme saptanırken sahte uyarım sonrası bir fark bulunmamıştır. Çalışma belleğindeki artış UHDRS motor semptom puanlarıyla pozitif bir ilişki göstermiştir, yani daha ağır motor semptomu olan hastaların çalışma belleğinde daha büyük bir düzelme gözlenmiştir. Ancak, önemli olarak, sahte ve anodal uyarım sonrası performanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yazarlar, tDCS ve kognitif egzersizin kombine edildiği diğer çalışmaların HH kognisyonunda anlamlı etkileri olabileceğini ve hastaların günlük hayatlarını kolaylaştırabileceğini tartışmışlardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hastalar

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde, hareket bozuklukları alanında uzman hekimler tarafından değerlendirilmiş ve genetik test konfirmasyonu ile tanı almış hastalar davet edilmiştir. Bu hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, ve yazılı onam veren 22 HH tanısı almış birey bu araştırmaya dahil edilmiştir. HH'de tDCS kullanımı ile ilgili verilerin azlığı nedeniyle örneklem büyüklüğü, daha önce normal bireylerde ve başka hasta gruplarında yapılan tDCS çalışmalarında test edilen birey sayıları ve HH'nin seyrek oluşu gözönüne alınarak belirlenmiştir.

Gönüllü seçimi tDCS araştırma kılavuzlarında belirtilen kriterler gözönüne alınarak yapılmıştır (Bikson ve ark. 2016). Hastalar için çalışmada kullanılan araştırmaya dahil etme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Klinik ve genetik inceleme ile doğrulanmış (HH'ye spesifik CAG tekrar artışı saptanmış) HH tanısı olmak
2. 18-80 yaşları arasında olmak
3. tDCS uygulamaları için hastaneye gidip gelebilir durumda olmak
4. En az bir aydır aynı dozda ilaç kullanıyor olmak, araştırma süresince ilaç kullanımında değişiklik yapmamak ve ilaçların dozunu değiştirmemek
5. En az 5 yıl eğitim almış olmak
6. Sağ elleri olmak

Hastaların araştırmadan dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. tDCS kontraendikasyonları
 - i. Gözde ya da yüzde metal parçaları olan hastalar

- ii. Kardiak pacemaker, kardiak defibrilatör, koklear implantlar, sinir stimulatörleri, ventriküloperitoneal şant ya da implante medikasyon pompası olan hastalar
 - iii. Diğer biyomedikal alet (metal protez, holter monitor, anevrizma klibi) kullanımı olan hastalar
2. Araştırmaya katılamayacak derecede ağır motor ve kognitif yıkım
 3. Herhangi bir ilaç çalışmasına dahil olmak
 4. Gebelik mevcudiyeti
 5. Epileptik nöbet öyküsü
 6. Bilinen diğer nörodejeneratif hastalıkların mevcudiyeti
 7. Deliryum mevcudiyeti
 8. Bilinen beyin tümörü, yer kaplayıcı lezyon, aktif santral sinir sistemi vaskülitisi olmak
 9. Major psikiyatrik hastalığı olmak
 10. Son 6 ay içinde alkol ve madde bağımlılığı öyküsü
 11. Major kafa travması veya beyin ameliyatı geçirmiş olmak

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayını aldıktan sonra Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Etüt Proje Yetkilendirme ve Koordinasyon Daire Başkanlığı'na iletilmiş ve bu kurum tarafından da etik açıdan onaylanmıştır. Araştırmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışmanın tamamı “İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı”nda gerçekleştirilmiş ve hastalar çalışma merkezine bir kez ön değerlendirme, iki kere anodal tDCS ve bir kez sahte tDCS almak üzere toplam dört kez çağırılmışlardır.

İlk muayenede hastaların motor bulguları Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS) kullanılarak değerlendirilmiştir (Huntington Study Group, 1996). Tüm hastaların depresyon, anksiyete ve apati seviyeleri Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Marin Apati Değerlendirme Ölçeği (klinikyeni ve hasta öz bildirim formları) uygulanarak değerlendirilmiştir. Hastaların kognitif taramaları için Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) ve Montreal Bilişsel

Değerlendirme Ölçeği (MOCA) testleri uygulanmıştır. Hastalar UHDRS fonksiyonel kapasite değerlendirme (TFC) altskoruna göre gruplara ayrılmışlar ve fonksiyonellik evrelerine göre daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan TFC aralıkları baz alınarak hafif HH (TFC 10-13), orta HH (TFC 7-9) ve ağır HH (TFC 0-6) olmak üzere gruplandırılmışlardır (Gluhm ve ark. 2013). Hastaların bazal seviyelerinin tDCS'nin indüklediği etkilere katkısını araştırmak amacıyla sonuçlar bu gruplamalar doğrultusunda ayrıca değerlendirilmiştir.

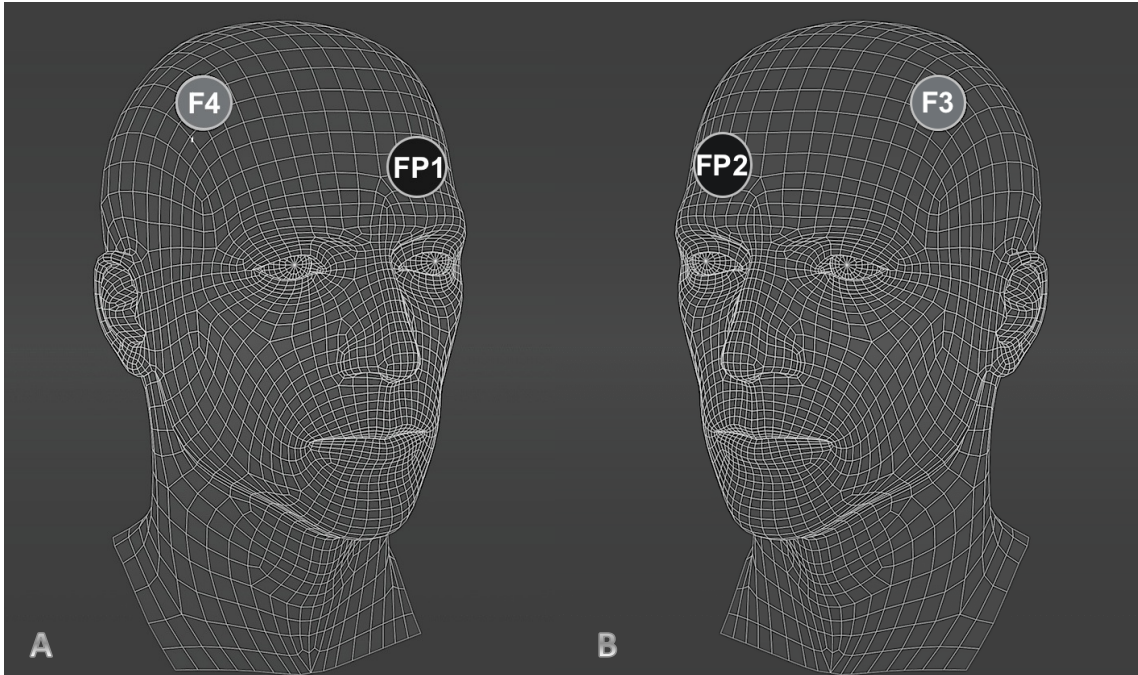
3.2. Transkranial Doğru Akım (tDCS) Uygulamaları

Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve yazılı onam veren HH hastalarına toplam üç kez tDCS uygulaması yapılmış ve bu uyarımlar rasgele bir sırayla (1) sol DLPDC tDCS, (2) sağ DLPFC tDCS ve (3) sahte (sham) DLPFC tDCS uyarımlarını içermiştir.

tDCS aracılığıyla uyarım bölgesine bağlı olarak oluşturulan etkileri karşılaştırmak için rasgele (randomize), denek-içi (within-subject) denkleştirilmiş (counter-balanced) tasarımlı bir araştırma yürütülmüştür. Tüm uyarımlar NeuroConn (Neurocare, Almanya) tDCS cihazı kullanılarak uygulanmıştır. Her bir tDCS uygulaması ayrı günlerde gerçekleştirilmiş, iki uyarım arasında minimum 24 saat ara verilmesi sağlanmıştır. Uyarılan bölgelerin sırası hastalar arasında rasgele olarak denkleştirilmiştir.

Uyarım süreci hastalara detaylı olarak açıklandıktan sonra, tuz çözeltisi ile ıslatılmış pedlerin içindeki 35 cm² genişliğindeki elektrotlar bir saç bandı aracılığıyla baş üzerine yerleştirilmiş ve stimülatöre bağlanmıştır. Sol DLPFC'yi uyarmak için anot 10-20 EEG sistemine göre F3 bölgesine, katot ise kontralateral supraorbital alan üzerindeki FP2 bölgesine uygulanmıştır (Şekil 3.1.). Sağ DLPFC'i uyarmak için de elektrotlar tam ters yerleşimle anot F4 ve katot FP1 üzerine gelecek şekilde yerleştirilmişlerdir (Şekil 3.1.). Hasta hazır olduğunda, akım 30 sn içinde kademeli olarak arttırılarak 2mA'e yükseltilmiştir. Bu sırada hastalara rahat olup olmadıkları ve herhangi bir his duyup duymadıkları sorulmuştur. Akım 2 mA'ya ulaştıktan 5 dakika sonra, hastalar kognitif batarya ile test edilmeye başlanmıştır ve test etme işlemi tDCS uygulaması boyunca devam etmiştir. tDCS akımı 30 dakika boyunca sürdürülmüş,

sürenin bitiminden sonra 30 sn. içinde kademeli olarak azaltılarak sonlandırılmış ve ekipman çıkarılmıştır. Sahte (sham) uygulama sırasında hastalardan sahte uyarım aldıkları gizlenmiş, elektrotlar aynı şekilde yukarıda belirtilen konfigürasyonlardan birinde yerleştirilmiştir. Uyarım için akım yine 30 sn. içinde kademeli olarak arttırıldıktan hemen sonra 30 sn. içinde azaltılarak sonlandırılmış ancak ekipman otuz dakikanın tamamlanmasından sonra çıkarılmıştır.



Şekil 3.1. Dorsolateral prefrontal kortekse tDCS uygulamasında anot ve katot elektrotlarının yerleşimleri.

A. Sağ DLPFC uyarımı için anot F4 ve katot FP1'e yerleştirilirken **B.** sol DLPFC uyarımı anot F3 ve katot FP2'ye yerleştirilerek yapılmıştır.

3.3. Değerlendirme İçin Kullanılan Testler

3.3.1. Genel Değerlendirme

İlk vizitte hastaların yazılı onam ve kişisel bilgileri alındıktan genel değerlendirme testleri ve klinik ölçekler uygulanmıştır. Genel değerlendirme her bir hasta için ortalama 1 ila 2 saat arasında sürmüştür. Hastalığın ayrıntılı motor değerlendirme muayenesi Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UHDRS) motor kısmı kullanarak yapılmıştır. Kognitif tarama için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) uygulanmıştır. Duygudurum için Beck Depresyon Envanteri, anksiyete için Beck

Anksiyete Envanteri ve apati değerlendirmesi için Marin Apati Ölçekleri (hasta öz bildirim ve klinisyen formları) kullanılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmada genel değerlendirmede kullanılan kognitif tarama testleri, klinik ve davranışsal ölçekler

Genel Değerlendirme	
<i>Klinik Değerlendirmeler</i>	
Motor fonksiyonlar	Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UHDRS)
Kognitif tarama testleri	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)
	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)
<i>Davranışsal Ölçekler</i>	
Depresyon	Beck Depresyon Envanteri
Anksiyete	Beck Anksiyete Envanteri
Apati	Marin Apati Ölçeği
Kısaltmalar: UHDRS: Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	

3.3.1.1 Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UHDRS)

HH'de klinik özelliklerin ve hastalık seyrinin değerlendirilmesi amacıyla Huntington Çalışma Grubu tarafından geliştirilmiş bir araştırma ölçeğidir (Huntington Study Group, 1996). Motor değerlendirme, kognitif değerlendirme, davranışsal değerlendirme, fonksiyonel değerlendirme, bağımsızlık değerlendirmesi, toplam fonksiyonel kapasite değerlendirmesi olmak üzere 6 alt değerlendirme testinden oluşan bu ölçek, detaylı geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarından geçmiştir ve HH çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada da klinik motor değerlendirme için UHDRS ölçeği motor altskoru tercih edilmiştir ve motor semptomlar bu ölçek kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği hızlı mental durum taraması için oluşturulmuş, 30 puan üzerinden değerlendirme yapılan bir enstrümandır (Nasreddine, 2005). Dikkat, yürütücü fonksiyonlar, bellek, dil, görsel mekansal işlevler, soyut düşünme ve oryantasyonu içeren farklı kognitif alanları değerlendiren test yaklaşık 10 dakikada tamamlanabilmektedir. Mickes ve ark. (2010) HH hastalarında bir tarama testi

olarak MOCA'nın kognitif bozuklukları taramada MMSE testine göre daha kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. HH kognisyon değerlendirme ölçekleri içinde kognitif bozukluğu tarama ölçeği olarak MOCA'nın kullanılması tavsiye edilmektedir (Mestre ve ark. 2016). Testin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmış olup demans için kesme skoru 21 puan olarak belirlenmiştir (Selekler ve ark. 2010). HH hastalarında yapılan MOCA çalışmaları erken evre HH'de MOCA skorunun 21 ve üstü, orta ve ileri evre HH'de MOCA skorunun 21 puan altı olduğunu bildirmişlerdir (Gluhm ve ark. 2013).

3.3.1.3. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

Mental durum taraması için en sık kullanılan testlerden biri olan Mini Mental Durum Değerlendirme Testi 1975 yılında Folstein tarafından geliştirilmiştir (Folstein ve ark. 1975). Kullanımı kolay ve uygulaması hızlı olan bu test 30 puan üzerinden sırasıyla oryantasyon (10 puan), kayıt (3 puan), dikkat (5 puan), bellek (3 puan), dil (8 puan) ve vizyospasyal becerileri (1 puan) test etmektedir. MMSE başarılı bir genel bir tarama testi olmasının yanı sıra tedavi ve izleme sürecinde de hastaların kognitif durumunu değerlendirmek amacıyla yardımcı bir test olarak sıklıkla tercih edilmektedir.

3.3.1.4. Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon Envanteri depresyonun ana semptomlarını değerlendiren 21 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir (Beck ve ark. 1961). Depressif belirtilerin şiddetini ve duygudurumdaki değişiklikleri saptamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Duygudurum, karamsarlık, başarısızlık hissi, kendinden memnun olmama, suçluluk, cezalandırma, kendini beğenmeme, kendini suçlama, intihar düşünceleri, ağlama, irritabilite, sosyal çekilme, kararsızlık, beden imaj değişikliği, işleri yapmada zorluk, uykusuzluk, yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, somatik hislerle meşguliyet ve libido kaybını içeren bu ölçekte maksimum skor 63 olup yüksek skorlar daha depresif duygudurumu göstermektedir.

3.3.1.5. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilen Beck Anksiyete Ölçeği 21 sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçekteki tüm maddeler anksiyetenin subjektif, nörofizyolojik, otonomik ve panik-ilişkili yönlerini değerlendirmektedir. Maksimum

skor 63'tür ve semptom şiddeti arttıkça skor artmaktadır.

3.3.1.6. Marin Apati Ölçekleri

Marin Apati Ölçekleri apatiyi değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, klinisyen, hasta yakını ve hasta öz bildirimi olmak üzere her biri 18 maddeden oluşan üç versiyonu bulunan ölçeklerdir (Marin ve ark. 1991). Her bir ölçek için maksimum skor 72'dir, yüksek skorlar daha ağır apati varlığını göstermektedir. Bu çalışmada HH hastalarındaki apati düzeyinin değerlendirilmesinde klinisyen ve hasta öz bildirim formları kullanılmıştır.

3.3.2. tDCS Sırasında Uygulanan Değerlendirme Testleri

Hastalara iki, üç ve dördüncü ziyaretler sırasında rasgele bir sırayla olarak üç farklı tDCS uyarımı yapılmış ve her ziyarette aşağıda belirtilen frontal testlerin ağırlıklı olarak yer aldığı, yürütücü işlevler ve dikkat değerlendirmelerini içeren bir nöropsikolojik batarya aynı şekilde uygulanmıştır (Tablo 3.2). Bu ziyaretlerin sonunda hastalarla tDCS uygulamasına bağlı olabilecek muhtemel yan etkiler konusunda detaylı olarak konuşulmuştur.

Tablo 3.2. Çalışmada tDCS uygulaması sırasında kullanılan kognitif test bataryası

tDCS kognitif test bataryası	
Verbal akıcılık	Semantik akıcılık (hayvan)
	Fonemik akıcılık (K harfi)
	Eylem akıcılığı
	Alternan akıcılık
İşleme hızı	Sayı sembol testi
	İz sürme testi (A formu)
	Öktem-sessel iz sürme testi (Ö-SİST)
Set değiştirme	Alternan akıcılık (isim, meyve)
	Öktem-sessel iz sürme testi (Ö-SİST)
Dikkat	Sayı menzili testi
Enterferansa direnç	Stroop testi

3.3.2.1. Verbal Akıcılık

Verbal akıcılık testleri leksikal bilgiye erişme ve geri çağırmaı değerlendiren kısa ve etkili testlerdir. Belli koşullar verilerek katılımcılardan belli bir zaman kısıtlaması içinde olabildiğince uzun bir sözcük listesi oluşturması istenir ve kişinin performansı ürettiği sözcük miktarına göre değerlendirilir (Lezak ve ark. 2004, Birn ve ark. 2010). Verbal akıcılık görevleri sırasında, verilen koşulun otomatik çağrışım zincirlerini harekete geğirdiği varsayılmaktadır; bu da ilişkili kelimelerin arka arkaya oluşturulması (yani, “kümelenme”) ile sonuçlanır. Bu otomatik çağrışımlar dağıldığında, yeni ipuğları bulmak için çaba gerektiren bilişsel kontrol süreçleri devreye girer, ve böylelikle başka bir otomatik zince geğiş (yani “switch”) başlatılır. Otomatik ve kontrollü olarak ayrılabilen bu iki ayrı süreçte otomatik süreçler ilgili nesnelerin kısa aralıklarla kümelenmesini sağlarken, kontrollü süreçler daha uzun aralıklarla alt kategoriler arasında geğişleri sağlarlar. Bu görevlerde otomatik süreçlerin sol posterior temporoparietal bölgelerle ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmuş, kontrollü süreçlerin ise sol prefrontal bölge ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hirshorn ve Thompson-Schill, 2006). Farklı sözel akıcılık görevleri, otomatik veya kontrollü süreçleri farklı kombinasyonlar halinde ve dolayısıyla anatomik altyapıları farklı ağırlıklarda uyarır.

Semantik ve Fonemik Akıcılık

Bu akıcılık testleri (1) semantik ve fonolojik belleği içeren linguistik bir komponent, (2) dil işlemelemenin yürütücü yönü ve (3) leksikal araştırma stratejileri ile bağlantılıdır (Rodrigues ve ark. 2015). Klasik sözel akıcılık testlerinde katılımcıdan bir dakika (60 sn.) içinde mümkün olduğu kadar çok hayvan ismi (semantik akıcılık) ya da K, A, S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan kelime (fonemik akıcılık) sayması istenmektedir. Semantik akıcılık testi, belli bir kategoriye ait nesneler hakkında edilmiş semantik bilgiyi elde etmek için semantik belleğe ihtiyaç duyarken, fonemik akıcılık testinde uygun sözcükler fonolojik kelime bilgisine dayanarak seğilmektedir (Baldo ve ark. 2006). Dolayısıyla, semantik ve fonemik akıcılık kısmen ortak (kendini izleme, dikkat, işlem hızı, dil) ve kısmen farklı (arama stratejisi, semantik ve fonolojik bellek) kognitif süreçlere dayanmaktadır. Fonemik akıcılık görevleri, sol frontal lobun daha büyük aktivasyonu ile ilişkilendirilmişken, semantik akıcılık görevleri sol temporal bölgeleri daha büyük ölçüde aktive etmektedir (Birn ve ark. 2010).

Eylem (Fiil) Akıcılığı

Eylem akıcılığı, tüm bir fiil leksikal sınıfının geri çağırılmasını gerektirdiği için semantik ve fonolojik kısıtlamalar içeren diğer sözel akıcılık testlerinden farklı olarak, muhtemelen ek bir ‘alt-kategorileme stratejisi’ gerektirmektedir (Signorini ve Volpato, 2006). Fiiller gramatik olarak kelime ve isimlerden daha kompleks oldukları için bu testin kompleks sentaktik ve gramatik bilgi şebekesini diğerlerinden daha fazla harekete geçirdiği ve beyin hasarına daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (Costa Beber ve Chaves, 2014). Eylem akıcılığı mekanizması için en çok kabul edilen sıralama şu şekildedir: (1) iletişimi planlama ve başlatma, (2) semantik kategori erişimi, (3) leksikal erişim, (4) fonolojik programlama, (5) artikülasyon motor eyleminin planlanması ve organizasyonu (Costa Beber ve Chaves, 2014).

İsim ve fiil akıcılığını karşılaştıran lezyon çalışmalardan elde edilen kanıtlar, nesne adlandırma bozukluğu ile sol temporal lob, eylem adlandırma bozukluğu ile de sol frontal korteks lezyonları arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, bu gözlemler sonucunda, Damasio ve Tranel sol temporal lobun isim geri çağırmaya aracılık ettiği ve fiil geri çağırmanın ise sol prefrontal alan ile sonlanan geniş bir serebral şebeke aracılığıyla yürütüldüğü hipotezini ortaya atmışlardır (Damasio ve Tranel, 1993, Piatt ve ark. 1999). Eylem akıcılığı testi, Piatt ve ark. (1999) tarafından eylem üretiminin sol frontostriatal devreler ile ilişkilendirilmesine dayanarak geliştirilmiştir ve bu testteki bozulma sol frontostriatal devrelerde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (Damasio ve Tranel, 1993, Caramazza ve Hillis, 1991). Eylem akıcılığı testinde katılımcının 60 sn. içinde sayabildiği kadar çok eylem (fiil) sayması gerekmektedir.

Alternan Akıcılık

Alternan sözel akıcılık testinin, yürütücü işlevlerin içinde özellikle mental esneklik, akıcı zeka ve işleme hızı komponentlerini değerlendirmede hassas olduğu düşünülmektedir. Özellikle set değiştirmeye spesifik olan bu akıcılık testinin, dikkat süreçlerinin inhibe edilmesi ve eylemi kontrol eden içsel temsillerin sürdürülmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ellfolk ve ark. 2014). Set değiştirme bozukluğunun frontostriatal bozukluğun bir göstergesi olduğu bildirilmiş ve alternan akıcılık testinde set değiştirmede görülen progresif bozulma özellikle frontostriatal devrenin giderek artan tutulumuna bağlanmıştır (Ho ve ark. 2002, Unmack-Larsen ve ark. 2015). Test

nöroanatomik olarak DLPFC, sol inferior frontal girus (Hirshorn and Thompson-Schill, 2006), bazal ganglia (özellikle putamen (Thames ve ark. 2012)), posterior parietal korteks (Gurd, 2002), ve serebellum ile ilişkilendirilmiştir (Larsen ve ark. 2015, dePaula ve ark. 2015, Gurd ve ark. 2002, Starkstein ve ark. 1988). Alternan akıcılık testinde iki ayrı kategori verilerek katılımcıdan bunları dönüşümlü olarak saymaları istenir: semantik-fonemik-semantik.. gibi. Bu çalışmada nöropsikoloji laboratuvarımız tarafından en sık kullanılan alternan akıcılık testi uygulanmış ve katılımcıdan 60 sn. içinde dönüşümlü olarak olabildiğince fazla meyve ismi (örn. elma) ve erkek/kadın ismi (örn. Mehmet) sayması istenmiştir.

3.3.2.2. İz Sürme Testi A Formu (TMT-A)

Çalışmamızda kullanılan İz Sürme Testi- A formu (TMT-A) formu kognitif olarak dikkatin sürdürülmesi, görsel tarama, görsel-motor iz sürme, sıralama becerisi, işleme hızı ve psikomotor hız alanları ile ilişkilidir (Lezak ve ark. 2004). Bir metaanalizde frontal hasarı olan hastaların TMT-A performansı özellikle düşük bulunmuş ancak sağ veya sol hemisfer için özel bir lateralizasyon saptanmamıştır (Demakis, 2004). TMT-A formunda katılımcıdan kağıt üzerine dağınık bir şekilde yerleştirilmiş rakam içeren daireleri sırayla 1'den başlayarak 25'e kadar birbirini takip edecek şekilde birleştirmesi istenir ve süre tutulur. Katılımcı hata yaptığında uyarılır ve en son doğru yaptığı sayıya geri dönülerek doğru yapması desteklenmeye çalışılır. Tüm rakamlar birleştirilince test sonlandırılır.

3.3.2.3. Öktem-Sessel İz Sürme Testi (Ö-SİST)

İz Sürme Testinin B formu (TMT-B) yürütücü işlevlerin mental set değiştirme, sıralama, cevap inhibisyonu, akıcı zeka, mental esneklik ve genel dikkat komponentlerini değerlendirir (Fossum ve ark. 1992). TMT-B performansındaki bozukluk ile frontal lob patolojileri arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiş, morfometri çalışmalarında TMT-B bilateral prefrontal kortikal kalınlık ile ilişkilendirilmiştir (Stuss ve ark. 2001, Yochim ve ark. 2007, McDonald ve ark. 2005, Miskin ve ark. 2016). Fonksiyonel MRI çalışmaları TMT-B sırasında sol DLPFC, sağ ve sol suplemer motor alan, singulat girus, sağ ve sol medial ve inferior frontal girus ve sol parietal korteksin aktive olduğunu bildirmişlerdir (Moll ve ark. 2002, Zakzanis ve ark. 2005, Jacobson ve ark. 2011, Harrington ve ark. 2015). Bu testin sesli versiyonları

standart TMT'nin motor ya da görsel talepleri olmadan ardışık set değiştirmenin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Korelasyon analizleri sesli TMT'nin TMT-B ile güçlü korelasyon gösterdiğini ve benzer hata oranları olduğunu belirtmiş olup (Ricker ve Axelrod, 1994, Mrazik ve ark. 2010, Bastug ve ark. 2013), validasyon çalışmaları hastaları ayırt etmede sesli TMT'nin TMT-B'ye göre benzer bir duyarlılık gösterdiğini desteklemiştir (Abraham ve ark. 1996). Sesli TMT'de çalışma belleği yükü standart forma göre daha fazladır (Baştuğ ve ark. 2013).

TMT-B formu hastalarımızın büyük çoğunluğu tarafından tamamlanamadığından, çalışmamızda nöropsikoloji ünitemizde yaygın olarak kullanılan sesli bir iz sürme testi olan 'Öktem-Sessel İz Sürme Testi' (Ö-SİST) tercih edilmiştir (Öktem-Tanör ve ark. 2018). Mental esnekliği değerlendirmek için sesli olarak uygulanabilen bir mental set değiştirme testi olan 'Öktem-Sessel İz Sürme Testi' (Ö-SİST), uygulamasının görece olarak kolay olması, görsel ve motor bileşenlerinin olmaması nedeniyle çeşitli klinik hastalıklarda kullanım için uygun bir enstrümandır. Test uygulamasında katılımcıdan bir takvim düşünerek "20-Pazartesi" diyerek başlaması ve "19-Pazar, 18-Cumartesi..." şeklinde geriye doğru sayması istenir ve "1-Çarşamba" denildiğinde test bitmiş olur. Performans, testin tamamlanma süresi ve kişinin yaptığı hata sayısı ile değerlendirilir.

3.3.2.4. Sayı Menzili Testi

Basit dikkati ölçmek için kullanılan kullanılan en yaygın testlerden olan ileri sayı menzili testinde (Wechsler, 1945) katılımcıya tek basamaklı rakamlar (1-9 arası) önceden belirlenmiş karışık bir sıra ile okunarak katılımcının bu rakamları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Katılımcı başardıkça dizideki rakamlar arttırılarak 8 sayıya kadar çıkılabilir. Geriye doğru sayı menzili testi ise karmaşık dikkati ölçer ve katılımcıdan kendine okunan rakamları bu sefer sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Bu testte de katılımcının başarı durumuna göre 7 rakama kadar çıkılabilir. Hasta aynı sayıda iki tane diziyi arka arkaya başarılı olarak tekrarlayamadığında test sonlandırılır. Geri sayı menzili sırasında asemptomatik HH hastalarında lateral ve medial prefrontal, anterior singulat, primer motor, ve temporal alanlar, kaudat ve putamende kontrollere göre aktivite artışı görülmüş, uzunlamasına izlem sırasında bilateral DLPFC, post. parietal, ant. singulat ve kaudat konnektivitesinde anlamlı azalma izlenmiştir (Georgiou-

Karistianis ve ark. 2013).

3.3.2.5. Sayı Sembol Modaliteleri Testi (SDMT)

İşleme hızı ve dikkati ölçen basit bir kognitif test olan sayı sembol modaliteleri testi (SDMT) bazı sembollerin onlara karşılık gelen sayılar ile eşleştirilmesini içerir (Smith, 1982). fMRI çalışmaları SDMT testinin anatomik olarak bilateral orta frontal, inferior frontal ve lingual gyruslar, superior parietal lobul, kuneus, ve prekuneus ile yüksek ilişki gösterdiğini bildirmiştir (Genova ve ark. 2009, Silva ve ark. 2018). Ak madde hastalıkları için de çok duyarlı bir test olan SDMT, ak madde açısından özellikle değerlendirildiğinde korpus kallosum (anterior ve posterior) ve internal kapsül aktivasyonları ile ilişkili bulunmuştur (Gawryluk ve ark. 2014).

SDMT testinde üst sırada toplam 1’den 9’a kadar tek basamaklı sayılar ve her birine karşılık gelen dokuz sembol katılımcıya sunulur. Alt sırada sadece sembol ve boş kutular içeren sıralar mevcuttur ve katılımcının görevi 90 saniyelik bir süre içinde sembollerin altında yer alan boş kutuları yapabildiği kadar doğru eşleştirme yaparak onlara karşılık gelen sayılarla doldurmaktır. İlk 10 eşleştirme uygulayıcının yardımıyla beraber tamamlandıktan sonra katılımcıdan tek başına 90 saniye içinde mümkün olduğunca çok ve doğru eşleştirme yapması istenir; performans doğru tamamlanan eşleştirme (0-75) ve yanlış sayısı ile değerlendirilir. Test toplamda 3-5 dakika içinde tamamlanabilmektedir. Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği kognitif bataryasında yer alan bu test HH hastalarında en sık kullanılan kognitif testler arasındadır.

3.3.2.6. Stroop Testi

Stroop testi enterferansa direnç, odaklanmış dikkat, algısal kurulumu değiştirebilme becerisi, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve uygunsuz uyaran inhibisyonunu değerlendirmektedir (Stroop, 1935). Üç kısımdan oluşan test sırasında katılımcıdan ilk kartta kağıt üzerindeki renk isimlerini okuması, daha sonra verilen ikinci kartta ise basılmış renkli karelerin renklerini hızlıca söylemesi istenir. Son kısım olan üçüncü kartta katılımcıdan farklı renklerde yazılan renk isimlerini mümkün olduğu kadar hızlı okuması istenir. Stroop etkisi, üçüncü kartta, kelimenin yazıldığı mürekkebin rengi ile (görsel algı) kelimenin belirttiği renk (semantik algı) birbirinden

farklı olduğunda elde edilmektedir. Enterferans direnci azalmış hastalar üçüncü kartta kelimenin rengini söylemek yerine sıklıkla kelimeyi okumaktadırlar. Performans testin tamamlanma süresi, yapılan hata sayısı ve spontan düzeltmeler ile değerlendirilir. Üçüncü kart ve ikinci kart arasındaki süre farkının yüksek olması, yüksek hata ve spontan düzeltme sayısı kişinin uygunsuz uyaran inhibisyonu becerisinde azalma olduğunu göstermektedir. HH hastalarında Stroop testi performansındaki bozukluk prekuneustaki intrinsik aktivite değişiklikleri ile korelasyon göstermektedir (Liu ve ark. 2016). Stroop testi de Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Ölçeği kognitif bataryasında yer almakta ve HH hastalarında sık kullanılmaktadır.

3.3.2.7. Görsel Analog Ölçekler

Görsel analog ölçekler ordinal ölçeklerle tespit edilemeyen daha ılımlı değişiklikleri ayırt etmek için kullanılan devamlı analog ölçeklerdir. Lykert tipi ordinal ölçeklere göre daha hassas olduğu düşünülen görsel analog ölçekler daha önce bazı nöromodülasyon çalışmalarında tarafımızdan kullanılmış ve değişiklikleri tespit etmede oldukça duyarlı bulunmuştur (Demirtaş-Tatlıdede ve ark. 2010, 2011). Bu çalışmada Mutluluk, Üzüntü, Zindelik, Enerji ve Uykululuk görsel analog ölçekleri uygulanmıştır. Uygulama sırasında katılımcıdan 10 cm.lik bir çizgiyi belirtilen ifadeye göre uygun olduğunu düşündüğü bir yerden dikey olarak bölmesi istenir ve hastanın işaretlediği yerin başlangıç noktasına mesafesi ölçülerek skor hesaplanır.

3.4. Veri Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri STATA istatistik programı (9.1) kullanılarak yapılmıştır. Veri dağılımının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu test ile veri dağılımının normal olduğu görülerek istatistiksel analizde parametrik testler uygulanmıştır. Sol frontal, sağ frontal ve sahte uyarım tipleri arasındaki istatistiksel anlamlılık tekrarlayan ölçümlerde-ANOVA (rm-ANOVA) testleri kullanılarak araştırılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde-ANOVA testinin gruplar arası bir grup etkisi tespit ettiği durumlarda, sol frontal, sağ frontal ve sahte uyarım grupları bağımlı örneklem t-testi kullanılarak ikili olarak karşılaştırılmıştır. Muhtemel korelasyonlar Pearson korelasyon analizi metodu ile araştırılmış ve tüm çoklu

karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Korelasyonların saptanmasının ardından basamaklı (stepwise) çoklu regresyon analizleri yapılarak yordayıcı değişkenlerin varlığı araştırılmıştır. Tüm durumlar için karşılaştırmalar sonucunda $p < 0.05$ değerinin istatistiksel anlamlılık gösterdiği ve $p < 0.1$ değerinin bir 'eğilim' (trend) gösterdiği kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda uygulanan toplam 44 anodal tDCS ve 22 sahte tDCS seansı sırasında ciddi bir yan etki gözlenmedi. Tüm hastalar tDCS'i iyi tolere ettiler ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar çalışmayı tamamladılar. Bildirilen tek yan etki uygulama sonrasında başlayan ılımlı baş ağrısıydı. Bu şikayet iki hastada bildirildi, kısa süreliydi ve ağrı kesici kullanımı gerektirmedi.

4.1. Demografik Bulgular

Tablo 4.1. Hasta grubunun klinik özellikleri

Hasta	Yaş	CAG tekrar sayısı	Toksik yük	UHDRS motor	Beck DE	Beck AE	Marin Apati- Klinik	Marin Apati- Hasta	MMSE	MOCA	İlaç
1	44	50	638	47	20	24	50	47	23	15	O, P
2	48	41	264	19	3	11	21	27	30	28	KQ
3	52	45	494	34	16	7	24	19	30	24	O
4	34	54	629	47	13	41	34	44	23	20	O, K
5	45	45	427.5	37	7	16	28	25	25	20	O, S
6	34	52	561	47	4	0	56	34	26	19	-
7	72	41	396	30	36	21	42	33	24	18	O, E
8	25	56	512.5	35	35	35	51	39	25	11	O, E
9	37	49	499.5	42	48	55	32	59	27	24	R, E
10	47	48	587.5	50	11	12	36	32	24	17	T, S
11	43	46	451.5	48	8	7	46	35	24	13	T, R, P
12	50	44	425	25	11	5	29	33	27	21	O, V
13	60	42	390	37	22	19	34	27	25	18	O, E
14	44	51	726	33	0	6	26	28	28	25	-
15	55	42	357.5	32	7	3	30	39	27	22	T, O
16	60	44	510	22	23	15	40	32	30	18	KQ
17	61	46	640.5	58	15	17	37	33	21	13	O
18	28	59	658	78	32	39	51	41	25	22	T, O, E
19	50	47	575	63	5	12	26	34	24	16	O
20	39	45	370.5	27	26	35	38	26	29	24	R, E
21	47	42	305.5	27	6	11	34	33	24	14	O, P
22	57	46	598.5	23	17	5	43	30	26	20	S

Kısaltmalar: UHDRS: Birleştirilmiş Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, Beck DE: Beck Depresyon Envanteri, Beck AE: Beck Anksiyete Envanteri, MMSE: mini mental durum testi, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme, İlaç kısaltmaları: O: Olanzapin, P: Paroksetin, KQ: Koenzim Q10, K: Klozapin, S: Sertralin, E: Essitalopram, R: Risperidon, T: Tetrabenazin, V: Venlafaksin.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü erkek, 8'i kadın ve tümü sağ-elli idi. Yaş ortalaması 46.9 ± 11.4 idi. Hastaların CAG tekrar uzunlukları 41-59 tekrar (ortalama 47 ± 5) arasında değişiyordu. Ortalama hastalık süresi 6.5 ± 2.5 yıl, hastalık başlangıç yaşı ise 40.4 ± 12 idi. Hastaların eğitim süreleri 5-15 yıl (ortalama 7.9 ± 3.7) arasındaydı. Tüm hastaların UHDRS tanısal güven düzeyleri 4'tü ve tüm hastalar motor başlangıç ile tutarlı olarak HH'nin kesin belirtileri olan motor anormallikler taşıyorlardı. UHDRS total fonksiyonel kapasite değerlendirmelerine göre hastalar ayrıca hafif HH (N=10), orta HH (N=9) ve ağır HH (N=3) olmak üzere üç grupta incelendiler. Hastaların diğer klinik özellikleri Tablo 4.1'de ayrıntılandırılmıştır.

4.2. Verbal Akıcılık Testleri

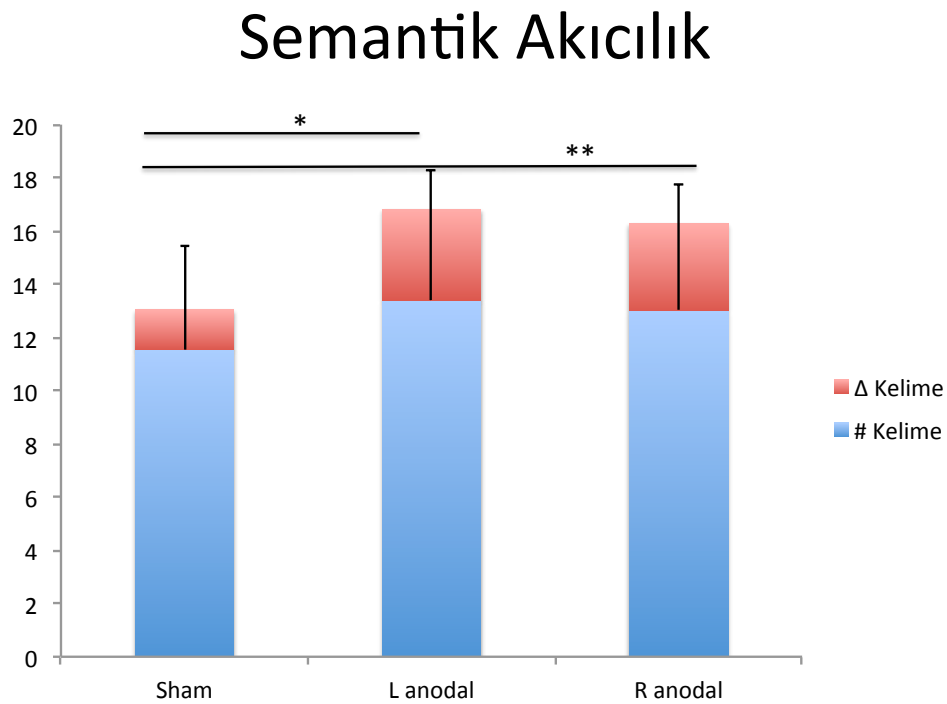
4.2.1. Semantik Akıcılık ve Fonemik Akıcılık

Tablo 4.2. Üç tDCS koşulu için semantik akıcılık ve fonemik akıcılık testlerindeki hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama $\pm$ SS	L frontal ortalama $\pm$ SS	R frontal ortalama $\pm$ SS	F	p değeri
Semantik akıcılık (N=22)	11.5 $\pm$ 3.9	13.4 $\pm$ 4.9	13 $\pm$ 4.79	3.7	<0.05
Semantik akıcılık fark (N=22)	1.5 $\pm$ 2.3	3.4 $\pm$ 3.51	3.2 $\pm$ 3.49	4.37	<0.05
Fonemik akıcılık (N=22)	6.2 $\pm$ 3.54	6.95 $\pm$ 3.27	6.36 $\pm$ 3.55	1.35	0.26
Fonemik akıcılık fark (N=22)	0.86 $\pm$ 2.7	1.45 $\pm$ 2.9	0.95 $\pm$ 2.6	0.82	0.44

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Semantik akıcılık performansları her üç uyarım grubu için değerlendirildiğinde anlamlı bir grup etkisi olduğu görüldü (rm-ANOVA $F=3.7$, $p<0.05$) (Tablo 4.2). Aynı şekilde semantik akıcılıkta bazal performansa göre düzelme miktarları için de grup etkisi saptandı (rm-ANOVA $F=4.37$, $p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalar sol DLPFC ve sham grupları arasında semantik akıcılık ($p<0.01$) ve semantik akıcılıktaki düzelme miktarı ($p=0.001$) için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi. Sağ DLPFC ve sham grupları arasında semantik akıcılık açısından bir eğilim mevcutken ($p=0.07$), semantik akıcılıktaki düzelme miktarı anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$) (Şekil 4.1).

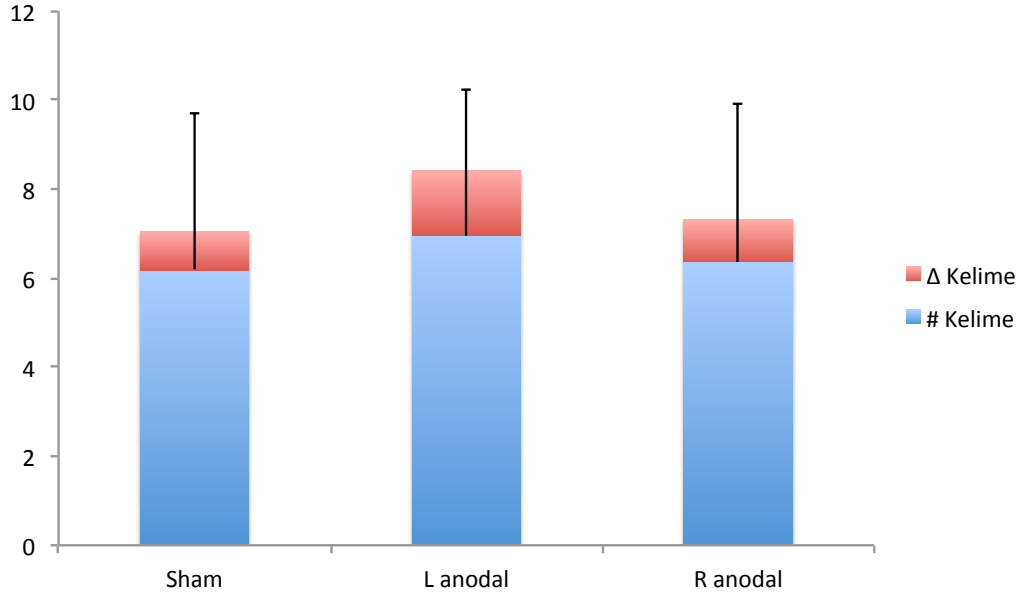


Şekil 4.1. Semantik akıcılık testinde üretilen kelime sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal semantik akıcılığa göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, # kelime: kelime sayısı, Δ kelime: bazal performansa göre kelime farkı, * $p<0.05$, ** $p<0.1$ için kullanılmıştır.

Fonemik akıcılık sonuçları rm-ANOVA ile değerlendirildiğinde tüm grup değerlendirmesinde anlamlı bir grup etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Fonemik Akıcılık



Şekil 4.2. Fonemik akıcılık testinde üretilen kelime sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal fonemik akıcılığa göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, # kelime: kelime sayısı, Δ kelime: bazal performansa göre kelime farkı için kullanılmıştır.

4.2.2. Eylem Akıcılığı

Tablo 4.3. Üç tDCS koşulu için eylem akıcılığı testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

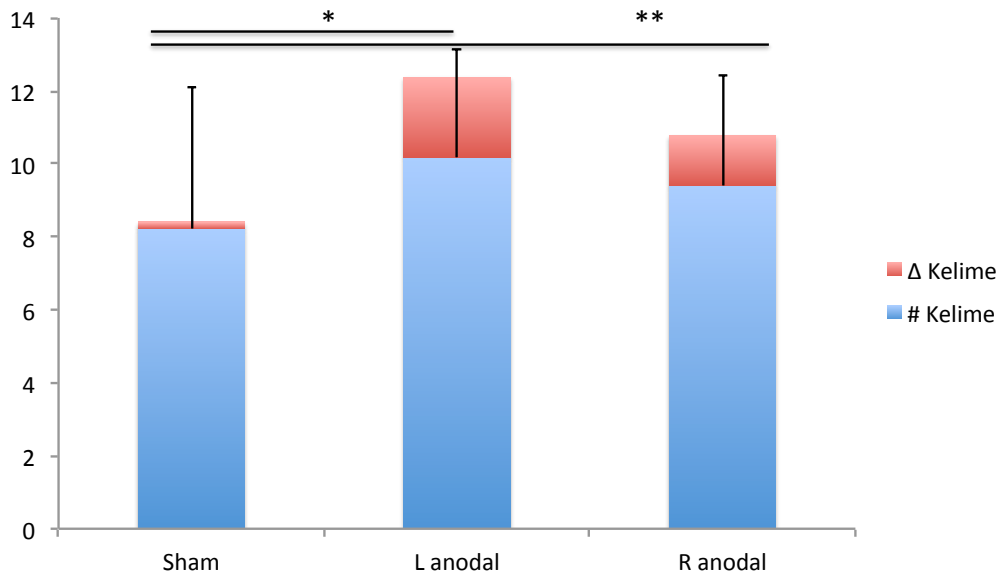
Test	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
Eylem akıcılığı (N=22)	8.2±3.9	10.2±2.9	9.4±3	5.9	0.01
Eylem akıcılığı fark (N=22)	0.2±2.6	2.2±1.9	1.36±2.7	6.2	0.01

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Eylem akıcılığı için üç uyarım tipi arasında anlamlı bir grup etkisi olduğu görüldü (rm-ANOVA $F=5.9$, $p=0.01$) (Tablo 4.3). Eylem akıcılığında bazal performansa göre artış miktarı için de grup etkisi mevcuttu (rm-ANOVA $F=6.2$,

$p=0.01$). Gruplar arası karşılaştırmalarda sol anodal ve sham uyarım grupları arasında hem eylem akıcılığı ve hem de eylem akıcılığındaki artış için anlamlı bir fark saptanırken ($p<0.01$), sağ anodal ve sham uyarım grupları arasında her ikisi için de bir eğilim olduğu görüldü ($p=0.08$) (Şekil 4.3).

Eylem Akıcılığı



Şekil 4.3. Eylem akıcılığı testinde üretilen kelime sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal eylem akıcılığına göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, # kelime: kelime sayısı, Δ kelime: bazal performansa göre kelime farkı, * $p<0.05$, ** $p<0.1$ için kullanılmıştır.

4.2.3. Alternan Sözel Akıcılık

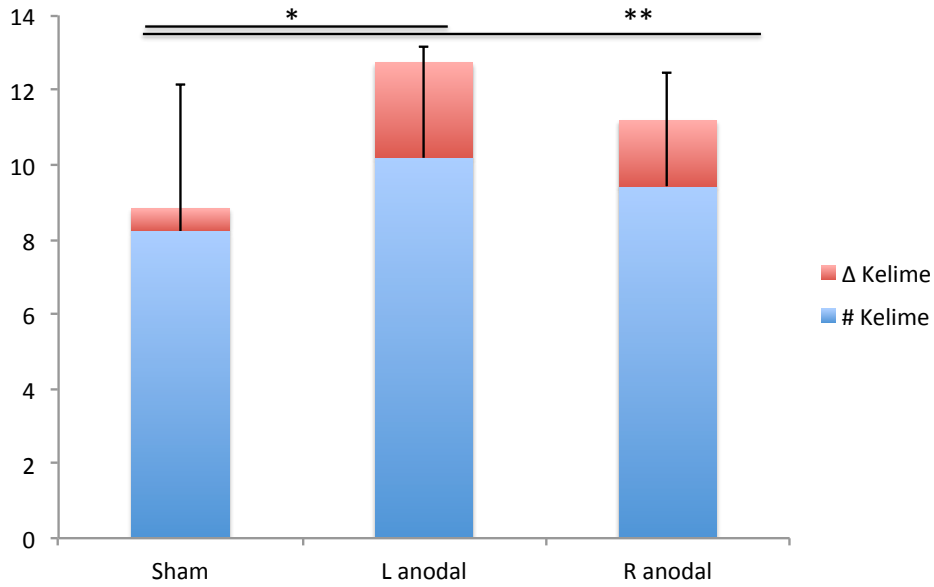
Tablo 4.4. Üç tDCS koşulu için alternan sözel akıcılık testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
Alternan akıcılık (N=22)	8.2±3.9	10.2±3	9.4±3	5.9	<0.001
Alternan akıcılık fark (N=22)	0.59±3	2.54±2.5	1.78±2.5	5.9	<0.001

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Alternan akıcılık ve bazal performansa göre alternan akıcılık miktarındaki artış için anlamlı bir grup etkisi tespit edildi (rm-ANOVA $F=5.9$, $p<0.001$) (Tablo 4.4). Gruplar arası karşılaştırmalarda alternan sözel akıcılık ve akıcılık miktarındaki artış için sol anodal uyarım sham uyarıma göre anlamlı farklılık gösterirken ($p=0.001$), sağ anodal ve sham uyarım arasında bir eğilim olduğu görüldü ($p=0.08$) (Şekil 4.4).

Alternan Akıcılık



Şekil 4.4. Alternan akıcılık testinde üretilen kelime sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal alternan akıcılığa göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, # kelime: kelime sayısı, Δ kelime: bazal performansa göre kelime farkı, * $p<0.05$, ** $p<0.1$ için kullanılmıştır.

4.3. İşleme Hızı

4.3.1. İz Sürme Testi A

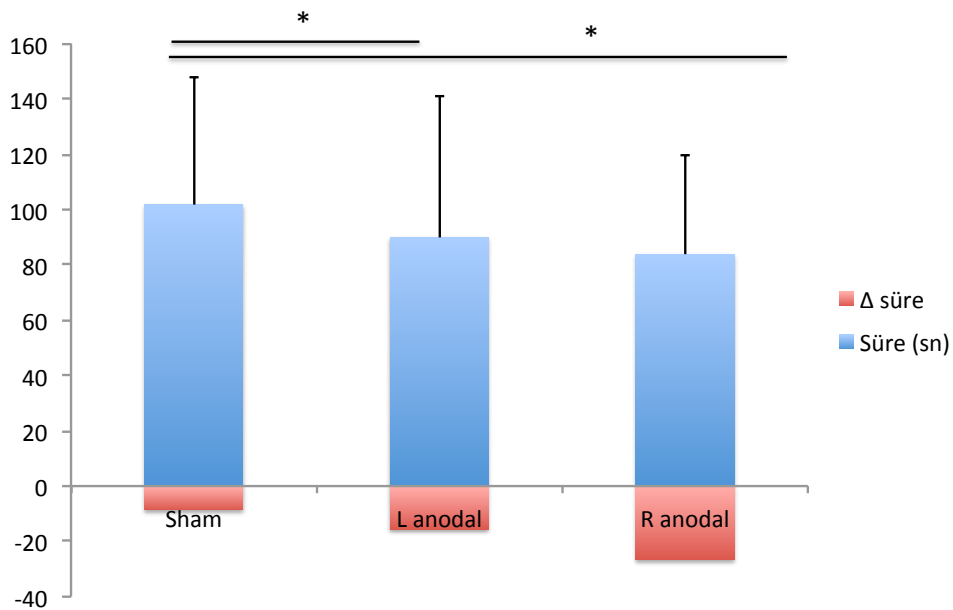
Tablo 4.5. Üç tDCS koşulu için İz Sürme Testi A formunda hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
İz sürme testi A (N=22)	101.77±46.3	89.9±51.4	83.86±36.2	8.1	0.001
İz sürme testi A fark (N=22)	-8.54±27.4	-15.54±32.8	-26.45±26.2	5.2	<0.01

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

İz Sürme Testi A formu için rm-ANOVA analizi grup etkisi olduğunu gösterdi (rm-ANOVA $F=8.1$, $p=0.001$) (Tablo 4.5). Bazal performansa göre süre farkı için de grup etkisi mevcuttu (rm-ANOVA $F=5.2$, $p<0.01$). Gruplar karşılaştırıldığında hem sol anodal ($p<0.001$) hem de sağ anodal grubun ($p<0.001$) sham gruba göre anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (Şekil 4.5).

İz Sürme Testi A



Şekil 4.5. İz Sürme Testi A formunda süre (sn).

Kırmızı renkli bloklar bazal iz sürme testi performansına göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, Δ süre: bazal performansa göre süre farkı, * $p < 0.05$ için kullanılmıştır.

4.3.2. Öktem Sessel İz Sürme Testi

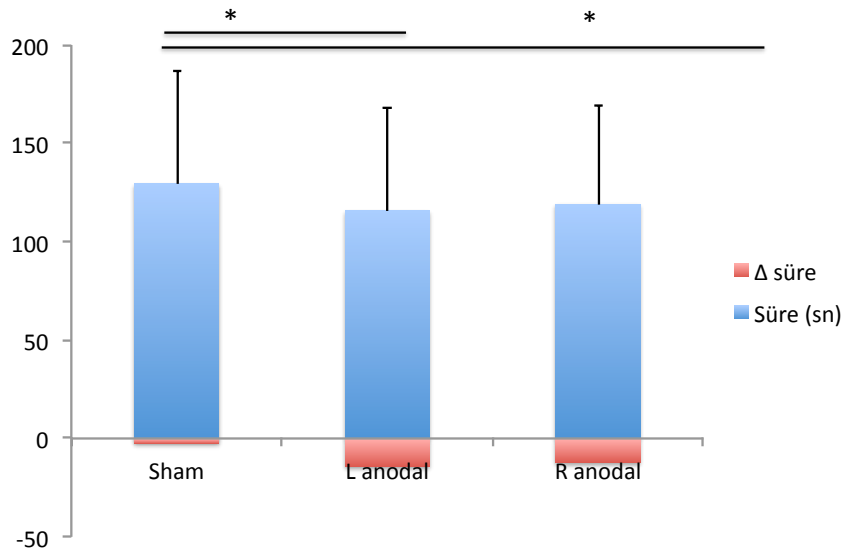
Tablo 4.6. Üç tDCS koşulu için Öktem Sessel İz Sürme testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama $\pm$ SS	L frontal ortalama $\pm$ SS	R frontal ortalama $\pm$ SS	F	p
Sessel iz sürme testi (N=22)	129.4 $\pm$ 57.1	115.7 $\pm$ 52.2	118.8 $\pm$ 50.4	4.3	<0.05
Sessel iz sürme testi yanlış (N=22)	4.3 $\pm$ 3.2	2.59 $\pm$ 2.4	2.59 $\pm$ 2	7.8	0.001

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Öktem Sessel İz Sürme testi süreleri üç uyarım tipi için değerlendirildiğinde bir grup etkisi olduğu saptandı (rm-ANOVA $F=4.3$, $p < 0.05$) (Tablo 4.6). Gruplar arası karşılaştırmalarda süreler için hem sol anodal ve sham uyarım grupları arasında ($p < 0.001$), hem de sağ anodal ve sham uyarım grupları arasında ($p < 0.05$) anlamlı fark olduğu görüldü (Şekil 4.6).

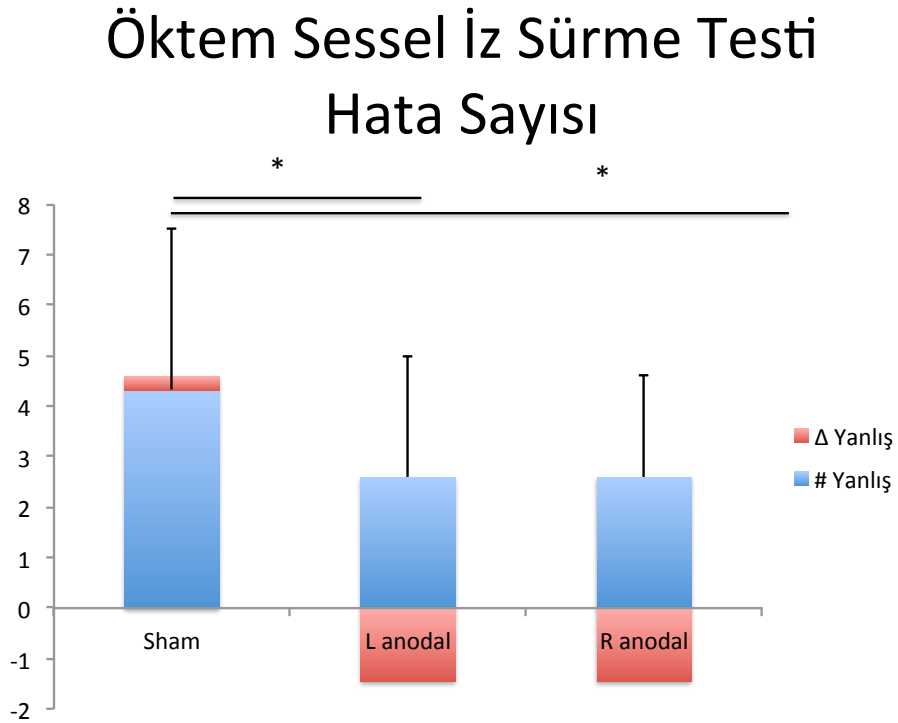
Öktem Sessel İz Sürme Testi



Şekil 4.6. Öktem sessel iz sürme testinde süre (sn).

Kırmızı renkli bloklar bazal iz sürme testi performansına göre süre farkını ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, Δ süre: bazal performansa göre süre farkı, * $p<0.05$ için kullanılmıştır.

Öktem Sessel İz Sürme testinde yapılan hata sayısı için de grup etkisi mevcuttu ($F=7.8$, $p=0.001$) (Tablo 4.6). Hata sayıları için yapılan grup karşılaştırmalarında da her iki grup için de (sol anodal ve sahte grup için $p<0.01$, sağ anodal ve sahte grup için $p<0.01$) anlamlı fark olduğu saptandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Öktem sessel iz sürme testinde hata sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal iz sürme testi hata sayısına göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, # yanlış: yanlış sayısı, Δ yanlış: bazal performansa göre yanlış farkı, * $p<0.05$ için kullanılmıştır.

4.3.3. Sayı Sembol Modaliteleri Testi (SDMT)

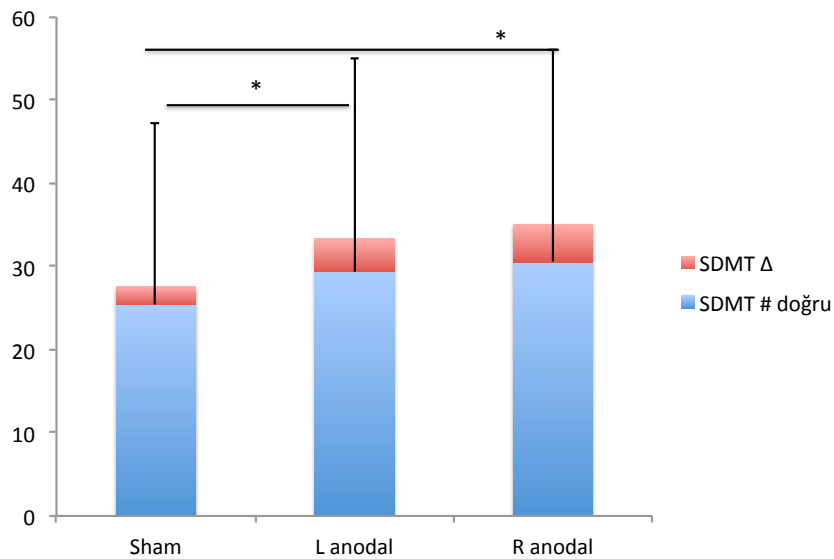
Tablo 4.7. Üç tDCS koşulu için Sayı Sembol Modaliteleri testinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
Sayı sembol testi (N=22)	19.27±14.6	21±16.97	21.6±17.3	6.22	<0.01
Sayı sembol testi fark (N=22)	2.23±4.7	3.95±6	4.59±6.4	6.22	<0.01
Sayı sembol testi yanlış (N=22)	1.4±1.5	1±1.1	1.68±2.1	1.77	0.18

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Üç uyarım grubu için sayı sembol modaliteleri testi doğru sayısı ve bazal performansa göre doğru sayısındaki fark rm-ANOVA ile karşılaştırıldığında bir grup etkisi olduğu görüldü (rm-ANOVA $F=6.22$, $p<0.01$) (Tablo 4.7). Gruplar arası karşılaştırmalarda sol anodal uyarım ($p<0.05$) ve sağ anodal uyarım ($p<0.01$) sham uyarıma göre istatistiksel anlamlı üstünlük gösterdi. Yapılan yanlış sayıları rm-ANOVA ile değerlendirildiğinde grup etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.8).

SDMT Doğru Sayısı



Şekil 4.8. Sembol sayı modaliteleri testi doğru sayısı.

Kırmızı renkli bloklar bazal SDMT performansına göre farkı ve hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: sahte/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SDMT Δ: bazal performansa göre SDMT performans farkı, # doğru: doğru sayısı, * $p<0.05$ için kullanılmıştır.

4.4. Sayı Menzili ve Stroop Testleri

Tablo 4.8. Üç tDCS koşulu için Sayı Menzili ve Stroop testlerinde hasta performanslarının tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Test	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
Sayı menzili ileri (N=22)	4.5±0.9	4.54±0.8	4.59±0.8	0.24	0.79
Sayı menzili geri (N=22)	2.95±0.7	2.95±0.7	3±0.7	0.07	0.93
Stroop süre (N=22)	127.4±44.8	125.9±51.6	119.2±37.4	0.9	0.41
Stroop enterferans (N=22)	56.3±23.2	52.27±37.5	49.45±23.5	0.43	0.66
Stroop spontan düzeltme (N=22)	4.68±3.7	4.63±2.9	3.95±3.39	0.92	0.4
Stroop yanlış (N=22)	3.95±5.9	3.13±4.7	3.54±6	0.39	0.68

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Tekrarlayan Ölçümlerde ANOVA analizleri Sayı Menzili (ileri ve geri) ve Stroop Testleri (süre, enterferans, yanlış, spontan düzeltme) için üç tDCS uyarım durumu arasında anlamlı bir grup etkisi saptamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.5. Görsel Analog Ölçekler

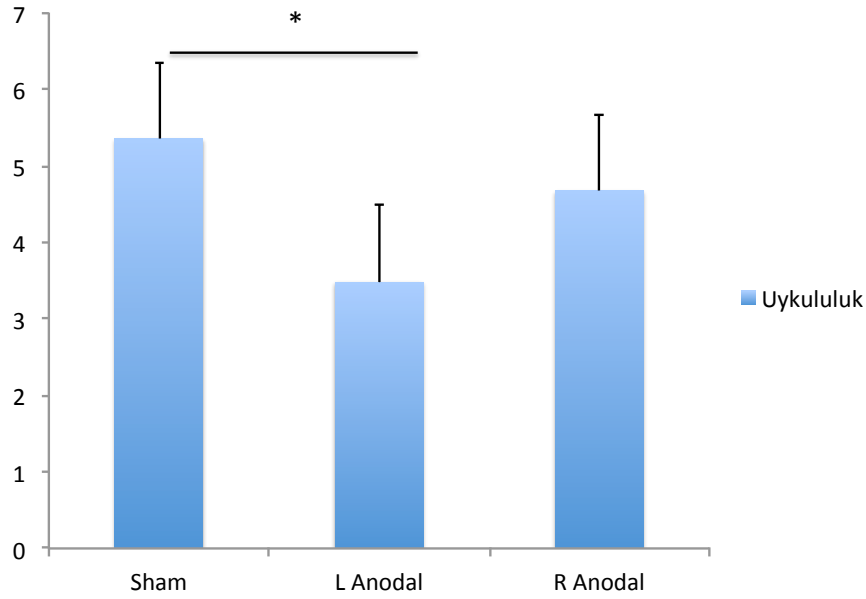
Tablo 4.9. Üç tDCS koşulu için görsel analog ölçeklerde hasta değerlendirmelerinin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırma sonuçları

Görsel analog ölçek	Sahte ortalama±SS	L frontal ortalama±SS	R frontal ortalama±SS	F	p
Mutluluk (N=22)	6±2.5	7±2.5	7.2±2.5	1.82	0.17
Üzüntü (N=22)	2.83±2.6	3±2.7	2.43±2.5	1.26	0.29
Zindelik (N=22)	4.74±3.2	5.58±3.1	5.66±3.3	0.9	0.41
Enerji (N=22)	5.16±3.1	5.3±3.1	5.29±3	0.03	0.96
Uykululuk (N=22)	5.34±3.6	3.47±3.4	4.67±3.6	3.32	<0.05

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri için kullanılmıştır.

Görsel analog ölçekler için grup etkisi değerlendirildiğinde rm-ANOVA *Mutluluk*, *Üzüntü*, *Zindelik* ve *Enerji* ölçekleri için bir grup etkisi saptamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9). Görsel analog ölçeklerden sadece *Uykululuk* ölçeği için anlamlı grup etkisi olduğu görüldü (rm-ANOVA $F=3.3$, $p>0.05$). *Uykululuk* ölçeği için yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda sol anodal uyarım ve sahte uyarım arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.01$) (Şekil 4.9).

Görsel Analog Ölçek- Uykululuk



Şekil 4.9. Uykululuk için görsel analog ölçek skorları.

Hata çubukları ortalama standart hatayı göstermektedir. Sham: plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, * $p < 0.05$ için kullanılmıştır.

4.6. Hafif ve Orta HH Gruplarına ait Özelleşmiş Frontal tDCS Cevapları

Grup değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren testler hafif ve orta HH grupları için daha ileri analiz edilmiş ve hastalığın ilerlemesinin tDCS cevabı ve kompensasyon mekanizmaları açısından yarattığı farklar incelenmiştir.

4.6.1. Semantik Akıcılık

Hastalar hafif HH ve orta HH olmak üzere iki ayrı gruba ayrılıp incelendiklerinde hafif grupta semantik akıcılık ve akıcılıktaki düzelme miktarlarında grup etkisi için bir eğilim mevcutken (rm-ANOVA $F=2.57$, $p=0.1$), orta grup için grup etkisi saptanmadı (Tablo 4.10).

4.6.2. Eylem Akıcılığı

Hastalar hafif HH ve orta HH olmak üzere iki grup halinde incelendiğinde orta HH hastalarında üç uyarım tipi için grup etkisi olduğu saptanırken (rm-ANOVA $F=4.2$, $p < 0.05$) hafif HH hasta grubunda üç uyarım tipi arasında anlamlı bir etki bulunmadı (rm-ANOVA $F=1.2$, $p > 0.05$) (Tablo 4.10). Orta HH hastalarında yapılan gruplar arası

karşılaştırmalarda sol anodal uyarım ile sahte uyarım ($p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo 4.10. Hafif ve Orta HH Gruplarında Verbal Akıcılık Testleri

Test	Sahte ortalama $\pm$ SS	L frontal ortalama $\pm$ SS	R frontal ortalama $\pm$ SS	F	p değeri
Semantik akıcılık Hafif HH (N=10)	13.1 $\pm$ 4.7	15.6 $\pm$ 5.4	15.4 $\pm$ 5.5	2.57	0.1
Semantik akıcılık Orta HH (N=9)	10.3 $\pm$ 1.1	11.6 $\pm$ 2.4	11.1 $\pm$ 3.2	0.73	0.49
Eylem akıcılığı Hafif HH (N=10)	10 $\pm$ 2.5	11.2 $\pm$ 1.9	10.8 $\pm$ 3.0	1.2	0.32
Eylem akıcılığı fark Hafif HH (N=10)	1.7 $\pm$ 2.5	3 $\pm$ 1.5	2.5 $\pm$ 2.6	1.4	0.27
Eylem akıcılığı Orta HH (N=9)	6.8 $\pm$ 4.2	9.67 $\pm$ 3.3	8.67 $\pm$ 2.3	4.15	<0.05
Eylem akıcılığı fark Orta HH (N=9)	-1.1 $\pm$ 2.3	1.78 $\pm$ 2.2	0.78 $\pm$ 2.7	4.15	<0.05
Alternan akıcılık Hafif HH (N=10)	5.5 $\pm$ 2.3	6.9 $\pm$ 1.5	6.85 $\pm$ 1.6	6.47	<0.01
Alternan akıcılık fark Hafif HH (N=10)	0.9 $\pm$ 2.1	2.1 $\pm$ 2	1.7 $\pm$ 2.4	1.2	0.32
Alternan akıcılık Orta HH (N=9)	3.9 $\pm$ 1.4	4.8 $\pm$ 1.1	4.56 $\pm$ 0.7	4	<0.05
Alternan akıcılık fark Orta HH (N=9)	-0.22 $\pm$ 4	2.67 $\pm$ 3.3	1.67 $\pm$ 3	4.15	<0.05

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri, HH: Huntington hastalığı olan hasta grubu için kullanılmıştır.

4.6.3. Alternan Akıcılık

Hafif ve orta hasta grupları arasında yapılan analizler her iki grup için de grup etkisi olduğunu ortaya koydu (sırasıyla rm-ANOVA $F=6.47$, $p<0.01$ ve rm-ANOVA $F=4$, $p<0.05$) (Tablo 4.10). Hafif hastalarda gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında hem sol anodal uyarımın sahte uyarıma göre ($p<0.05$) hem de sağ anodal uyarımın sahte uyarıma göre ($p<0.05$) istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. Orta hastalarda ise sol anodal uyarım sahte uyarıma göre anlamlı fark gösterirken ($p<0.05$) sağ anodal

uyarım ile sahte uyarım arasında bir eğilim olduğu saptandı ($p<0.1$).

Tablo 4.11. Hafif ve Orta HH Gruplarında İşleme Hızı

Test	Sahte ortalama $\pm$ SS	L frontal ortalama $\pm$ SS	R frontal ortalama $\pm$ SS	F	p
İz sürme testi A Hafif HH (N=10)	78.2 $\pm$ 32.2	63.2 $\pm$ 30.6	58.5 $\pm$ 21.3	9.5	<0.01
İz sürme testi A fark Hafif HH (N=10)	-9 $\pm$ 20.4	-13.3 $\pm$ 25.4	-28.7 $\pm$ 19.1	2.8	<0.1
İz sürme testi A Orta HH (N=9)	119.3 $\pm$ 51.8	110.1 $\pm$ 63.8	102.4 $\pm$ 36.7	1.73	0.2
İz sürme testi A fark Orta HH (N=9)	-10.1 $\pm$ 36.8	-19.3 $\pm$ 43.2	-27 $\pm$ 28.5	1.73	0.2
Sessel iz sürme testi Hafif HH (N=10)	95.3 $\pm$ 53.6	75 $\pm$ 36.6	83 $\pm$ 32.8	2.28	0.13
Sessel iz sürme testi yanlış Hafif HH (N=10)	2.6 $\pm$ 3	0.9 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 1.6	4.02	<0.05
Sessel iz sürme testi Orta HH (N=9)	154.7 $\pm$ 48.7	148.1 $\pm$ 41.6	144 $\pm$ 47.8	0.46	0.63
Sessel iz sürme testi yanlış Orta HH (N=9)	6.3 $\pm$ 2.5	4.1 $\pm$ 2.6	3.4 $\pm$ 1.5	7.24	<0.01
Sayı sembol testi Hafif HH (N=10)	26.2 $\pm$ 19.2	29 $\pm$ 22.4	30.7 $\pm$ 22.1	6.8	<0.01
Sayı sembol testi fark Hafif HH (N=10)	4.1 $\pm$ 5.2	6.9 $\pm$ 6.66	8.6 $\pm$ 6.4	6.8	<0.01
Sayı sembol testi yanlış Hafif HH (N=10)	1.8 $\pm$ 1.4	1.4 $\pm$ 1.35	2 $\pm$ 2.7	0.46	0.64
Sayı sembol testi Orta HH (N=9)	13.2 $\pm$ 5.43	14.3 $\pm$ 6	14.4 $\pm$ 6	1.95	0.17
Sayı sembol testi fark Orta HH (N=9)	0.56 $\pm$ 4.2	1.67 $\pm$ 4.8	1.78 $\pm$ 4.87	1.95	0.17
Sayı sembol testi yanlış Orta HH (N=9)	1.11 $\pm$ 1.6	0.8 $\pm$ 0.78	1.33 $\pm$ 1.66	0.37	0.69

Kısaltmalar: Sahte: sham/plasebo tDCS, L anodal: sol anodal, R anodal: sağ anodal, SS: standart hata, F: tekrarlayan ölçümlerde ANOVA F değeri, HH: Huntington hastalığı olan hasta grubu için kullanılmıştır.

4.6.4. İz Sürme Testi A

Hafif ve orta hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hafif grup için bir grup etkisi olduğu saptandı (rm-ANOVA $F=9.5$, $p<0.01$) (Tablo 4.11). Grup karşılaştırmalarında hem sol anodal grup ve sahte grup ($p<0.05$), hem de sağ anodal grup ve sahte gruplar ($p<0.001$) arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Orta evre HH grubundaki değerlendirmelerde rm-ANOVA trail A süresi ve trail A süre farkı için bir grup etkisi saptamadı ($F=0.2$, $p>0.05$).

4.6.5. Öktem Sessel İz Sürme Testi

Hafif ve orta hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grup için de rm-ANOVA ile test süresi için bir grup etkisi saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar hata sayısı açısından değerlendirildiklerinde hem hafif HH grubu ($F=4$, $p<0.05$), hem de orta HH grubu ($F=7.2$, $p<0.01$) için grup etkisi olduğu görüldü (Tablo 4.11).

Gruplar arası karşılaştırmalarda orta grupta hem sağ ($p<0.01$) hem de sol anodal uyarımın ($p<0.05$) ÖSİST hata sayısını sahte grup uyarımına göre anlamlı olarak azalttığı görüldü. Hafif grup için ise hem sol anodal uyarım ($p=0.056$), hem de sağ anodal uyarım için bir eğilim olduğu saptandı ($p<0.1$).

4.6.6. Sayı Sembol Modaliteleri Testi

Hafif ve orta HH hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde rm-ANOVA hafif HH performansı için bir grup etkisi saptarken (rm-ANOVA $F=6.8$ $p<0.01$), orta grup için grup etkisi saptanamadı (rm-ANOVA $F=1.95$ $p>0.05$) (Tablo 4.11). Hafif HH hastaları grubundaki bulgular tüm grup analizleri ile aynı doğrultuydu; gruplar arası karşılaştırmalarda sağ anodal uyarım sahte uyarıma göre anlamlı fark gösterirken ($p<0.05$), sol anodal uyarım ise bir eğilim gösterdi ($p<0.1$). Yanlış sayıları değerlendirildiğinde rm-ANOVA hafif ve orta HH hastaları için grup etkisi göstermedi (Tablo 4.11).

4.7. Özet: Sağ ve Sol Anodal tDCS'in Verbal Akıcılık ve İşleme Hızına Etkisi

Tablo 4.12. Sağ ve Sol Anodal tDCS'in Verbal Akıcılık Testleri Üzerine Etkisi

Verbal Akıcılık Testi	Tüm Grup	Hafif HH	Orta HH
Semantik Akıcılık	L>R		
Eylem Akıcılığı	L>R		L
Alternan Akıcılık	L>R	R=L	L>R

Tabloya istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren gruplar dahil edilmiştir. **Kısaltmalar:** HH: Huntington hastalığı olan hasta grubu, L: sol, R: sağ için kullanılmıştır.

Bulgularımız sol frontal tDCS uygulamalarının semantik akıcılık, eylem akıcılığı ve alternan akıcılık testlerinin tümünde anlamlı olarak iyileşme indüklediğini göstermektedir (Tablo 4.12). Hafif ve orta gruplar ayrı ayrı incelendiğinde eylem akıcılığında sol hemisfer lateralizasyonu daha çok dikkati çekmekte ve sadece orta HH grubunda düzelme olduğu görülmektedir. Set değiştirme fonksiyonu da içeren alternan akıcılık testinde ise hem hafif hem de orta HH grubu düzelme göstermekte ancak, hafif HH grubunda sol frontal alana ek olarak sağ frontal alanın da kompensatuar aktivitede önemli rol oynadığı dikkat çekmektedir.

Tablo 4.13. Sağ ve Sol Anodal tDCS'in İşleme Hızına Etkisi

İşleme Hızı	Tüm Grup	Hafif HH	Orta HH
İz Sürme Testi A (süre)	R=L	R=L	
Öktem Sessel İz Sürme (süre)	R=L		
Öktem Sessel İz Sürme (hata)	R=L	R=L**	R=L
SDMT Doğru	R=L	R>L	

Tabloya istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren gruplar dahil edilmiştir. **Kısaltmalar:** HH: Huntington hastalığı olan hasta grubu, L: sol, R: sağ, **: eğilim için kullanılmıştır.

Tüm grup genelinde incelendiğinde işleme hızı ile ilişkili testlerin hem sağ hem de sol prefrontal tDCS uyarımından anlamlı olarak faydalandığı görülmektedir (Tablo 4.13). Hafif ve orta HH grupları ayrı ayrı incelendiğinde işleme hızında görülen düzelmenin özellikle hafif HH grubunda meydana geldiği dikkati çekmektedir. Bulgularımız ayrıca, hafif HH grubunda sağ frontal bölgedeki kompensatuar aktivitenin de artış gösterdiğine işaret etmektedir.

4.8. Korelasyon ve Regresyon Analizleri

4.8.1. Bazal test performanslarıyla ilişkili korelasyonlar ve performansı yordayan değişkenler

4.8.1.1. Bazal Alternan Akıcılık Performansı

Pearson korelasyon analizleri bazal alternan akıcılık performansı ve UHDRS motor altskoru arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösterdi ($r: -0.5, p=0.01$). UHDRS'nin diğer altskorları için fonksiyonel değerlendirme ($r:0.55, p<0.01$), bağımsızlık değerlendirmesi ($r:0.58, p=0.004$) ve total fonksiyonel kapasite ($r:0.50, p=0.01$) için pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Bunun yanında, hastalık evresi ($r:-0.49, p<0.05$), CAG tekrar sayısı ($r= -0.46, p<0.05$) ve Beck Depresyon Envanteri Skorları ($r:-0.53, p=0.01$), bazal alternan akıcılık performansı ile negatif korelasyon gösterdi.

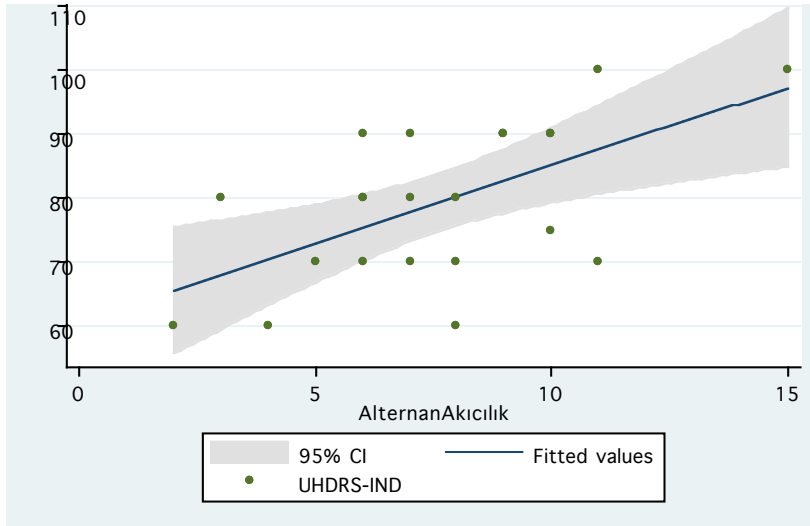
Tablo 4.14. Bazal Alternan Akıcılık Skorunu Yordayan Değişkenler

Değişkenler	B	SH B	β	ΔR^2
UHDRS-IND	.120	.040	.493	.347
BECK-DE	-.098	.039	-.418	.165

Düzeltilmiş $R^2 = .461, (p<.01)$

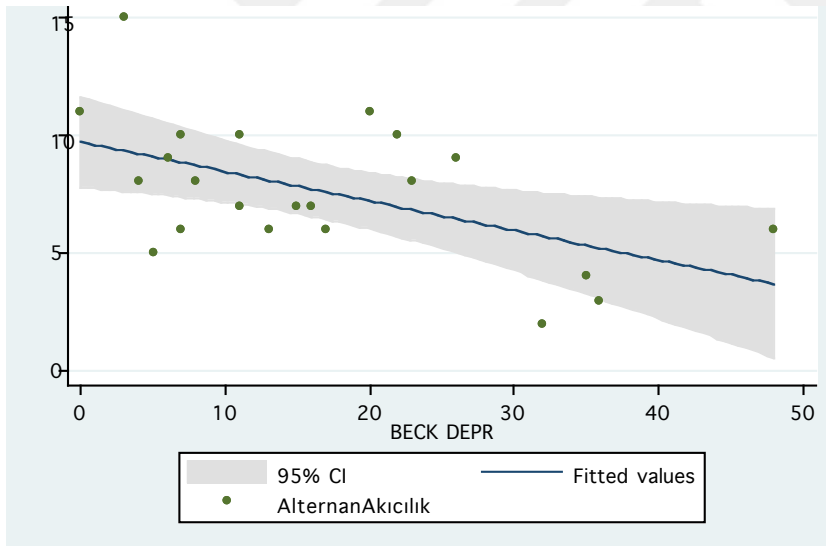
Kısaltmalar: UHDRS-IND: UHDRS bağımsızlık skoru, Beck-DE: Beck Depresyon Envanteri

Basamaklı (stepwise) çoklu regresyon analizi sonuçları UHDRS bağımsızlık değerlendirmesi ve Beck Depresyon Envanteri skorlarının bazal alternan akıcılık performansını anlamlı düzeyde yordadığını gösterdi ($F(2,19) = 9.963, p = .001$) (Şekil 4.10) (Tablo 4.14) (Şekil 4.10, Şekil 4.11). Bu iki değişkenin bazal alternan akıcılık performans skorundaki varyansın %46'sını açıkladığı görüldü.



Şekil 4.10. Bazal alternan akıcılık skorlarının UHDRS Bağımsızlık skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: UHDRS-IND: UHDRS bağımsızlık skoru



Şekil 4.11. Bazal alternan akıcılık skorlarının Beck Depresyon skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: Beck Depr: Beck Depresyon Envanteri

4.8.1.2. Bazal Sessel İz Sürme Performansı

Hastalarımızın sessel iz sürme testinde hem bazal değerlendirme sırasında ölçülen süreler, hem de uyguladığımız üç tDCS koşulundaki sessel iz sürme süreleri UHDRS motor altskoru ($r: 0.61$, $p < 0.01$) ile pozitif, fonksiyonel değerlendirme ($r: -0.73$,

$p=0.0001$), bağımsızlık ($r:-0.73$, $p=0.0001$), total fonksiyonel kapasite ($r:-0.71$, $p<0.001$), ve hastalık evresi ($r:-0.71$, $p<0.001$) altskorları ile negatif korelasyon gösterdi. Önemli olarak, hastalarımızın sessel iz sürme test performansı uyguladığımız klinik apati ölçeği ile de korrele bulundu ($r:0.68$, $p=0.001$). Sessel iz sürme testi CAG tekrar sayısı ile korelasyon eğilimi gösterdi ($r:0.41$, $p=0.05$).

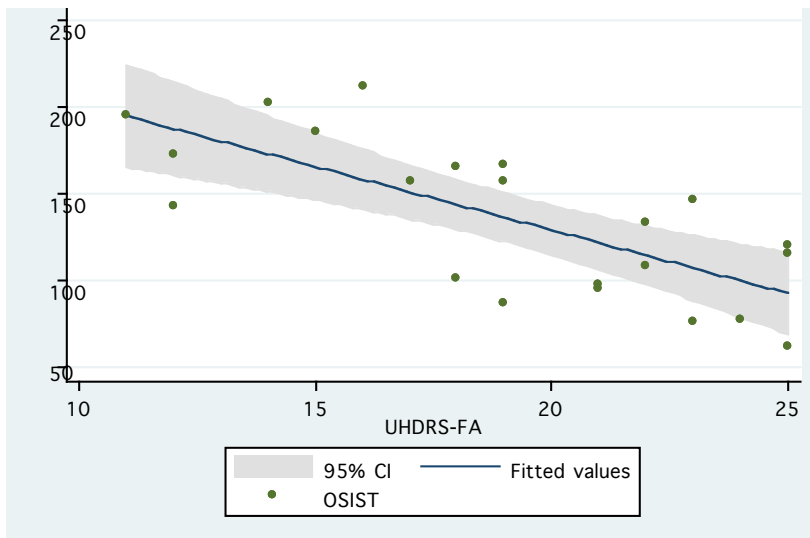
Tablo 4.15. Bazal Ö-SİST Skorumu Yordayan Değişkenler

Değişkenler	B	SH B	β	ΔR^2
UHDRS-FA	-7.265	1.535	-.727	.528

Düzeltilmiş $R^2 = .505$, ($p<.0001$)

Kısaltmalar: OSIST: Öktem Sessel İz Sürme Testi, UHDRS-FA: fonksiyonel değerlendirme.

Basamaklı çoklu regresyon analizi sonuçları UHDRS-FA skorlarının bazal Ö-SİST testi skorlarını anlamlı düzeyde yordadığını gösterdi ($F(1,20) = 22.409$, $p<.0001$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.12). Bu değişkenin bazal Ö-SİST skorundaki varyansın %50'sini açıkladığı görüldü.



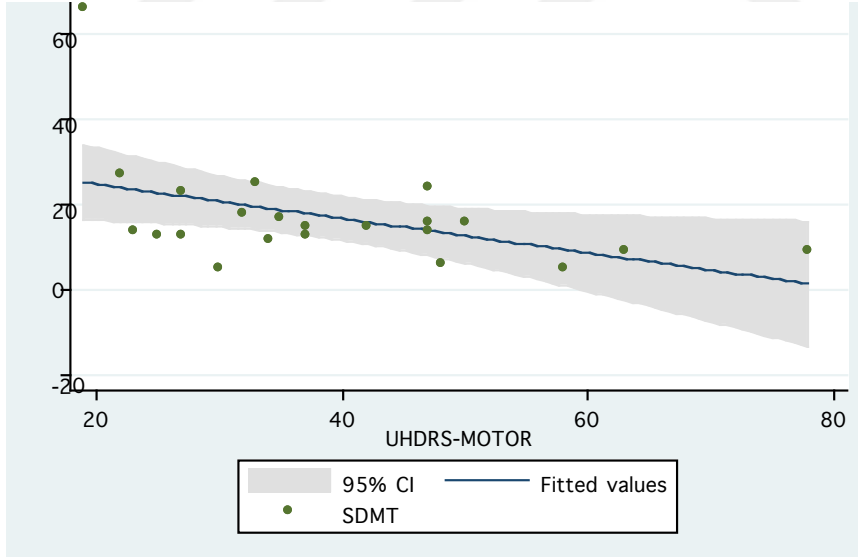
Şekil 4.12. Bazal ÖSİST skorlarının UHDRS Fonksiyonel Değerlendirme skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: OSIST: Öktem Sessel İz Sürme Testi, UHDRS-FA: UHDRS fonksiyonel değerlendirme skoru

4.8.1.3. Bazal Sayı Sembol Modaliteleri Test Performansı

Sayı sembol modaliteleri testinde her üç koşuldaki tDCS performansı UHDRS motor altskoru ile orta derecede bir negatif korelasyon varlığı gösterdi ($r:-0.5$, $p<0.05$). Benzer şekilde SDMT ile diğer UHDRS altskorları fonksiyonel değerlendirme ($r:0.51$, $p<0.05$), bağımsızlık ($r:0.52$, $p<0.05$), total fonksiyonel kapasite ($r:0.5$, $p<0.05$), ve hastalık evresi ($r:0.61$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Sağ ve sol anodal tDCS sırasındaki SDMT performansı klinik apati ölçeği ile ters korelasyon gösterirken ($r:-0.46$, $p<0.0$, sahte grup tDCS performansı ile apati “ arasında bir eğilim olduğu görüldü ($r:-0.41$, $p=0.059$).

Basamaklı çoklu regresyon analizi sonuçları UHDRS-motor skorlarının bazal SDMT test performansını anlamlı düzeyde yordadığını gösterdi ($F(1,20) = 5.631$, $p<0.05$) (Şekil 4.13) (Tablo 4.16). Bu değişkenin bazal SDMT skorundaki varyansın %18’ini açıkladığı görüldü.



Şekil 4.13. Bazal SDMT skorlarının UHDRS Motor Değerlendirme skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: SDMT: sayı sembol modaliteleri testi

Tablo 4.16. Bazal SDMT Skorunu Yordayan Değişkenler

Değişkenler	B	SH B	β	ΔR^2
UHDRS-motor	-.401	.169	-.469	.220

Düzeltilmiş $R^2 = .181$, ($p < .05$)

Kısaltmalar: SDMT: sayı sembol modaliteleri testi

4.8.2. tDCS tarafından indüklenen değişikliklerle ilişkili korelasyonlar ve tDCS etkisini yordayan değişiklikler

4.8.2.1. Sol Anodal tDCS tarafından SDMT testinde indüklenen değişiklikler

tDCS tarafından indüklenen etkilerle ilişkili olarak Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırılan korelasyon analizlerinde, sol anodal tDCS ile SDMT testinde bazal performansa göre indüklenen değişiklik UHDRS motor altskoru ile negatif bir korelasyon gösterdi ($r: -0.45$, $p < 0.05$). Sol anodal tDCS aracılığıyla indüklenen değişiklik ve UHDRS altskorlarından fonksiyonel değerlendirme ($r: 0.55$, $p < 0.01$), bağımsızlık ($r: 0.49$, $p < 0.05$) ve total fonksiyonel kapasite ($r: 0.5$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon varlığı saptandı. İndüklenen değişiklik hastalık evresi ($r: -0.60$, $p < 0.01$), CAG tekrar sayısı ($r: -0.45$, $p < 0.05$) ve apati ölçekleri ile de (klinisyen formu için $r: -0.5$, $p < 0.05$ ve hasta formu için $r: -0.46$, $p < 0.05$) orta derecede negatif korelasyon gösterdi.

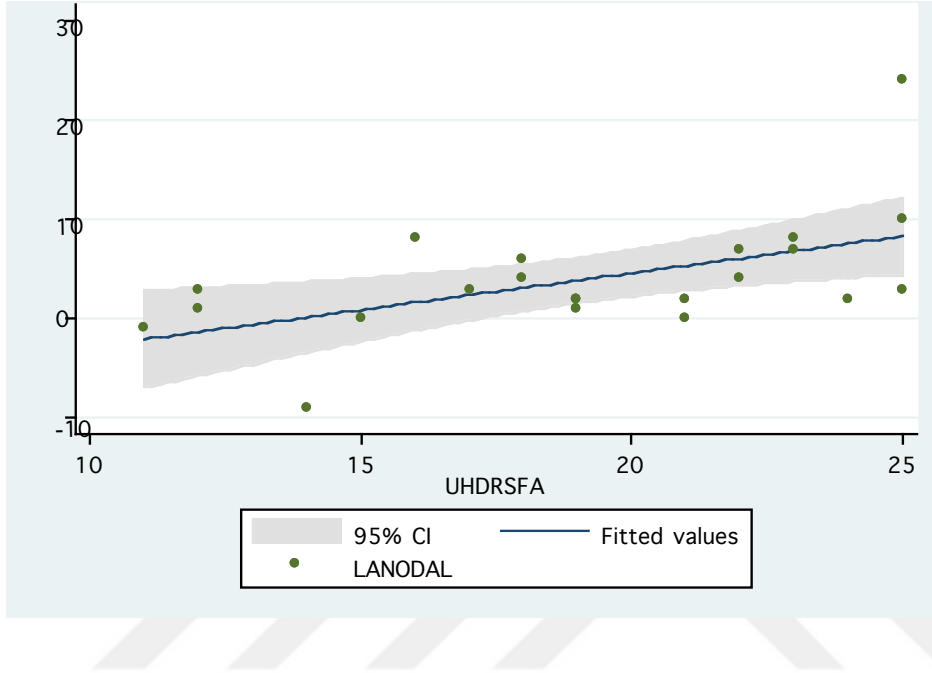
Tablo 4.17. Sol Anodal Uyarım Sırasında SDMT Testindeki Değişiklikleri Yordayan Değişkenler

Değişkenler	B	SH B	β	ΔR^2
UHDRS-FA	.739	.255	.545	.297

Düzeltilmiş $R^2 = .262$, ($p < .01$)

Kısaltmalar: SDMT: sayı sembol modaliteleri testi, UHDRS-FA: UHDRS fonksiyonel değerlendirme skoru

Basamaklı çoklu regresyon analizi sonuçları UHDRS-FA skorlarının sol anodal uyarım sırasında SDMT testinde meydana gelen değişiklikleri anlamlı düzeyde yordadığını gösterdi ($F(1,20) = 8.438$, $p < .0001$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.14). Bu değişkenin SDMT değişiklik skorundaki varyansın %26'sını açıkladığı görüldü.



Şekil 4.14. Sol anodal tDCS'in SDMT performansında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel değerlendirme skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: L anodal: sol anodal, tDCS: transkranyal doğru akım uyarımı, FA: fonksiyonel değerlendirme

4.8.2.2. Sağ Anodal tDCS tarafından SDMT testinde indüklenen değişiklikler

Sağ anodal tDCS ile SDMT testinde bazal performansa göre indüklenen değişiklik analizleri de benzer korelasyonlar sergiledi. SDMT testinde sağ anodal tDCS sırasında meydana gelen değişiklik UHDRS motor altskoru ile negatif bir korelasyon gösterdi ($r: -0.43$, $p < 0.05$). Sağ tDCS aracılığıyla indüklenen değişiklik UHDRS altskorlarından fonksiyonel değerlendirme ($r: 0.64$, $p < 0.001$), bağımsızlık ($r: 0.58$, $p < 0.01$) ve total fonksiyonel kapasite ($r: 0.63$, $p < 0.01$) arasında pozitif korelasyon varlığı saptandı. İndüklenen değişiklik hastalık evresi ($r: -0.70$, $p < 0.001$), CAG tekrar sayısı ($r: -0.43$, $p < 0.05$) ve apati ölçeği klinisyen formu ($r: -0.58$, $p < 0.01$) ile orta derecede negatif korelasyon gösterdi.

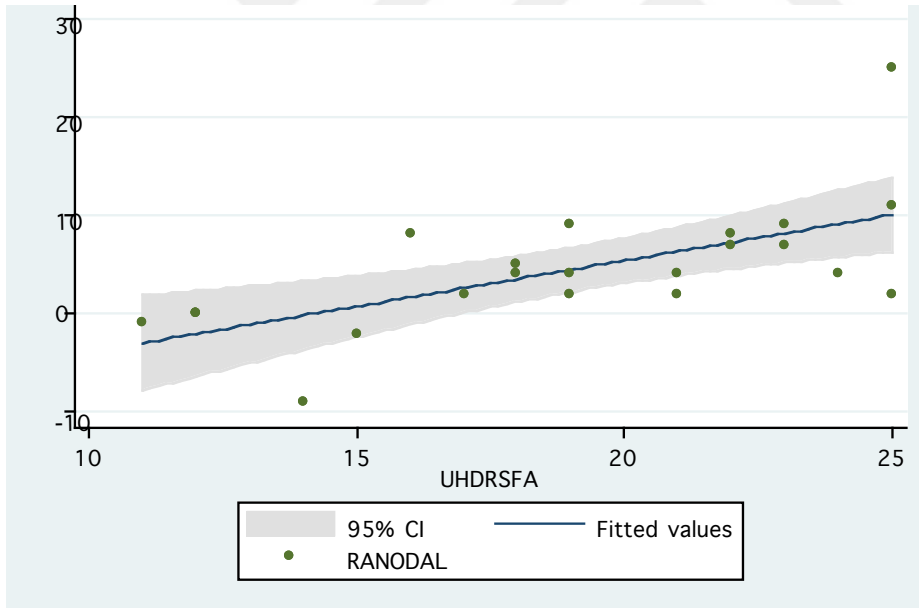
Tablo 4.18. Sağ Anodal Uyarım Sırasında SDMT Testindeki Değişiklikleri Yordayan Değişkenler

Değişkenler	B	SH B	β	ΔR^2
UHDRS-FA	.928	.250	.639	.409

Düzeltilmiş $R^2 = .379$, ($p < .001$)

Kısaltmalar: SDMT: sayı sembol modaliteleri testi, UHDRS-FA: UHDRS fonksiyonel değerlendirme skoru

Basamaklı çoklu regresyon analizi sonuçları UHDRS-FA skorlarının sağ anodal uyarım sırasında SDMT testinde meydana gelen değişiklikleri anlamlı düzeyde yordadığını gösterdi ($F(1,20) = 13.821$, $p < .001$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.15). Bu değişkenin SDMT değişiklik skorundaki varyansın %37'sini açıkladığı görüldü.

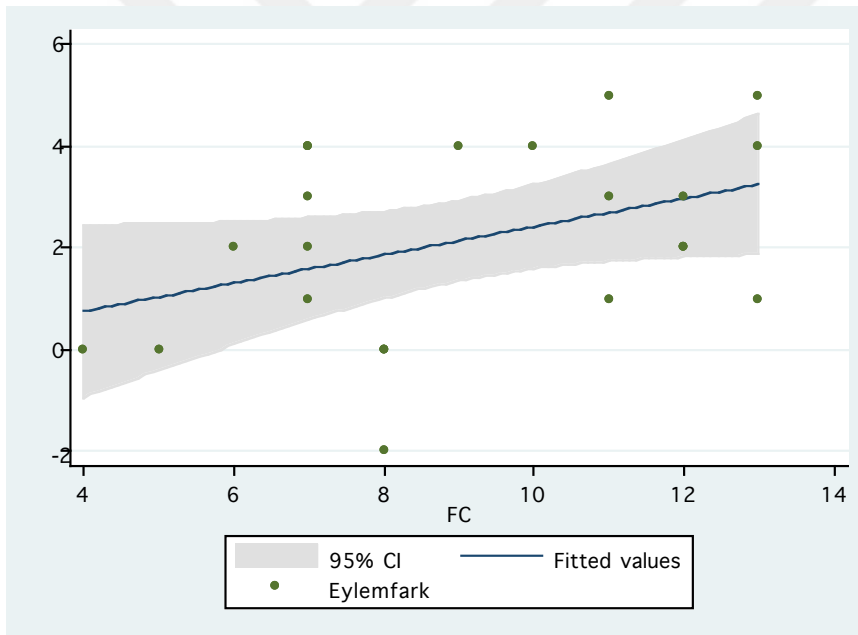


Şekil 4.15. Sağ anodal tDCS'in SDMT performansında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel değerlendirme skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: R anodal: sağ anodal, tDCS: transkranyal doğru akım uyarımı, FA: fonksiyonel değerlendirme

4.8.2.3. Sol Anodal tDCS tarafından eylem akıcılığı testinde indüklenen değişiklikler

Yine tDCS etkisi ile ilişkili olarak, sol anodal tDCS sonrası bazal performansa göre eylem akıcılığındaki iyileşme, UHDRS’te yüksek fonksiyonel kapasite ile orta kuvvette bir korelasyon gösterdi ($r:0.51$, $p=0.01$). Pearson korelasyon analizleri, sol anodal tDCS’in eylem akıcılığı performansında indüklediği artış ile hastalık süresi ($r: 0.38$, $p<0.1$) ve apati şiddeti ($r: 0.37$, $p<0.1$) arasında negatif bir korelasyon eğilimi gösterdi (Şekil 4.16). Yapılan adımsal çoklu regresyon analizleri sonucunda sol anodal tDCS sonrası eylem akıcılığında meydana gelen değişikliği anlamlı olarak yordayan değişken saptanmadı.



Şekil 4.16. Sol anodal tDCS’in eylem akıcılığında indüklediği düzelmenin UHDRS fonksiyonel kapasite skorları ile korelasyonu.

Kısaltmalar: L anodal: sol anodal, tDCS: transkranial doğru akım uyarımı, FC: fonksiyonel kapasite

5. TARTIŞMA

Bu çalışma HH hastalarında sağ ve sol prefrontal bölgelere yapılan anodal tDCS uygulamalarının frontal kognitif fonksiyonlarda sahte uygulamadan farklı herhangi bir düzelme sağlayıp sağlamayacağını araştırmıştır. Frontal yürütücü fonksiyonların ağırlıklı olduğu bir batarya ile yapılan değerlendirmeler sonucunda anodal tDCS'in spesifik olarak verbal akıcılık testlerinde ve işleme hızı ile ilişkili iz sürme ve sayı sembol modaliteleri testinde anlamlı iyileşmeye sebep olduğu görülmüştür. Önemli olarak, sonuçlar hem uygulanan verbal akıcılık ve iz sürme testinin tipine göre, hem de HH hastalarının bazal fonksiyonel seviyesine göre farklılık göstermiştir. Sonuçlarımız HH hastalarında tDCS'in indüklediği etkilerin, hastalığın seviyesine bağlı, ve muhtemelen şebekelerdeki hasar düzeyi ve kompensatuar mekanizmaların devreye girmesi ile ilişkili olarak farklılıklar gösterdiğine işaret etmektedir.

5.1. Verbal Akıcılık

5.1.1. Semantik Akıcılık ve Fonemik Akıcılık

Verbal akıcılıkla ilgili verilen temel bilgiler ışığında (bkz. 3.3.2.1) çalışmamızda sol prefrontal korteksin aktivitesini artırıcı anodal uyarımının, fonemik akıcılık üzerinde semantik akıcılığa göre daha fazla etkisinin olacağını öngörülmüştür. Sonuçlarımız, sol DLPFC bölgeye yapılan aktive edici anodal uyarımın semantik verbal akıcılık üzerine kolaylaştırıcı etkisi olduğunu doğrularken, beklenenin aksine, fonemik akıcılıkta görülen ılımlı artışlar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Sağlıklı bireylerde tDCS'in online kullanımı sırasında yapılan kelime akıcılığı çalışmalarında semantik ve fonemik akıcılıktaki değişiklikler ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Iyer ve ark. (2005) sağlıklı bireylerde sol DLPFC anodal tDCS'in online uygulaması sırasında fonemik akıcılıkta sahte uygulamaya göre anlamlı artış olduğunu bildirmişler ancak bu çalışmada semantik akıcılığı değerlendirmemişlerdir. Vannorsdall ve ark. (2012) çalışmalarında sol DLPFC üzerine online anodal uyarım sırasında semantik akıcılıkta anlamlı artış olduğunu bulmuşlar ancak fonemik akıcılıkta bir değişiklik gözlememişlerdir. Penolazzi ve ark. (2013) çalışmalarında frontal ve

frontotemporal bölgelerin uyarımının semantik akıcılık üzerindeki offline etkilerini ayrı ayrı karşılaştırmışlar ve beklenenin aksine, semantik akıcılığın yalnızca frontal uyarım sonrası anlamlı artış gösterdiğini ve frontotemporal uyarım sonrası anlamlı bir fark ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir. Böylelikle, yazarlar temporal lobun semantik akıcılıkla önemli ilişkisine rağmen, semantik verbal akıcılığın frontal korteksin daha büyük bir bölümünü içeren bir uyarımdan frontotemporal uyarıma kıyasla daha çok fayda sağladığına dikkat çekmişlerdir. Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada Pereira ve ark. (2013) frontal ve temporoparietal anodal uyarımın sözel akıcılık üzerine etkilerini karşılaştırmış ve beklenenin aksine frontal uyarımın hem fonemik hem de semantik akıcılığı temporoparietal uyarıma göre daha fazla arttırdığını bildirmişlerdir. Yazarlar sol DLPFC'in her iki sözel akıcılık ağı üzerinde temporoparietal alandan daha büyük etkiye sahip olduğunu tartışmışlardır. Bizim sonuçlarımız, Vannorsdall ve ark. (2012), Pereira ve ark. (2013) ve Penolazzi ve ark (2013) ile aynı doğrultuda olup, sol DLPFC anodal online uyarımının HH hastalarında semantik akıcılığı anlamlı olarak arttırdığına işaret etmiş ancak fonemik akıcılıkta ılımlı bir artış görülse de bu artış istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

tDCS'in sözel akıcılık performansında oluşturduğu etkilerin kritik beyin bölgelerinde nöronal verimliliğin artışı ve ilgili ağda güçlendirilen bağlantılar aracılığıyla gerçekleştiğini ileri sürülmüştür (Meinzer ve ark. 2012). Dolayısıyla, fonemik akıcılık ve semantik akıcılık arasındaki fonksiyonel anatomik farklılıkların çalışmamızın sonuçlarını yönlendirmiş olması muhtemeldir. Semantik akıcılık uygulama bölgemize daha yakın olan sol inferior frontal girusun anterior ventral kısmı (BA 45, 47), inferior frontooccipital fasciculus (Almairac ve ark. 2015) ve uncinate fasciculus (Smirni ve ark. 2017) ile ilişkilendirilmişken, fonemik akıcılık sıklıkla sol perisylvian bölgeler, sol inferior frontal girusun posteriordorsal kısmı (BA 44), ve frontal aslant tract gibi uyarım alanımıza nispeten daha uzak bölgelerle ilişkili bulunmuştur (Catani ve ark. 2013). Uyguladığımız sol frontal anodal tDCS uyarımının oluşturduğu aktive edici etkilerin semantik akıcılık için kritik komşu bölgelere yayılarak nöromodulator etkileri indüklemiş olması mümkündür.

tDCS'in etkilerinin uygulandığı alanla sınırlı kalmayıp transsinaptik olarak uzak kortikal yapılara yayılım gösterdiği ve bunun beyin şebekelerinin mevcut bağlantı

kuvveti ve aktivite seviyelerine bağılı olduğu düşünölmektedir. Yeni fMRI çalışmaları, anodal tDCS'in uyarılan bölgede ve bağılı olduğu bazı uzak bölgelerdeki beyin aktivitesini arttırdığını ve beynin fonksiyonel bağlantısını etkileyebildiğini ortaya koymuştur (Polania ve ark. 2011, Keeser ve ark. 2011). Sol DLPFC anodal tDCS uygulaması sonrasında olağan durum ağı (DMN) ve bilateral frontoparietal şebekelerde konnektivite artışı olduğunu tespit edilmiştir (Keeser ve ark. 2011). Meinzer ve ark. (2012) sol IFG üzerine anodal tDCS uygulaması sırasında semantik akıcılığın arttığını ve tDCS'in sol IFG konnektivitesini arttırdığını göstermişlerdir. Sol DLPFC tDCS uyarımı Parkinson hastalarında frontal, parietal ve fusiform alanları içeren sözel akıcılık ağında konnektiviteyi arttırmıştır (Pereira ve ark. 2013). Pereira ve ark., önemli olarak, DLPFC anodal uyarımın olağan durum (DMN) ağına dahil bazı bölgeler arasındaki (medial frontal korteks, posterior singulat ve lateral parietal alanlar) fonksiyonel bağlantıyı temporoparietal uyarıma göre anlamlı ölçüde arttırdığını ve bu artışların, beyin fonksiyonlarını normalleştirmeye ve kognitif performansı artırmaya katkıda bulunabileceği bildirilmişlerdir. Bu çalışmalara dayanarak, bizim çalışmamızda uygulanan sol frontal tDCS uyarımı bu şebekelerdeki aktivite ve konnektiviteyi etkileyerek hastaların semantik akıcılık performansını arttırmış olabilir.

5.1.2. Eylem Akıcılığı

Çalışmamızda sol DLPFC aktivitesini arttıran anodal uyarım sırasında eylem akıcılığında sahte uyarıma göre anlamlı bir düzelme olduğu görölmüştür. Eylem akıcılığının sol hemisfer lateralizyonu gösterdiği ve eylem üretiminin sol inferior frontal korteks (özellikle BA 44, 45, ve 47), DLPFC, dorsal frontal korteks ve striatumu içeren frontal ve frontostriatal beyin şebekelerinin aktivasyonu ile oluştuğu bilinmektedir (Costa Beber ve Chaves, 2014, Boulenger ve ark. 2008; Kemmerer ve ark. 2008, Signorini ve Volpato, 2006). Bazal ganglia-talamokortikal devrenin eylem işleme sırasında semantik bilginin ve motor reprezentasyonun birleştirilmesini destekleyen nöral mekanizmalara dahil olduğu öne sürölmüştür (Cardona ve ark. 2013, Kotz ve ark. 2009). DLPFC'nin özellikle eylem ilişkili semantik içeriğın entegrasyonu ile ilişkili görev yaptığı düşünöldüğü gözönüne alınırsa (Costa Beber ve Chaves, 2014), sol

DLPFC anodal tDCS hastalarımızda bu yolla eylem akıcılığını arttırıcı etki yapmış olabilir.

Bazal ganglia tutulumu olan hastalarda görülen eylem dilindeki bozukluklar, subkortikal motor alanlarının eylem diline katıldığını desteklemektedir. Frontal-bazal ganglia devrelerini etkileyen Parkinson hastalığı, HIV, normal basınçlı hidrocefali, amiotrofik lateral skleroz, progresif supranükleer palsi gibi subkortikal demanslarda eylem akıcılığının kelime akıcılığına göre daha belirgin bozukluk gösterdiği bildirilmiştir (Bak ve ark. 2001, 2006, Cotelli ve ark. 2006, 2007, Peran ve ark. 2003, 2009, Bertella ve ark. 2002, Woods ve ark., 2005, Boulenger ve ark. 2007, 2008). Bu nedenle, eylem akıcılığının klinik olarak frontostriatal tutulumu olan ve olmayan grupları ayırmakta kelime akıcılığından daha hassas bir yürütücü fonksiyon testi olduğu düşünülmektedir (Piatt, 1999). HH hastalarında da eylem akıcılığı performanslarının kelime akıcılığına göre daha kötü olduğu bulunmuş, bu durum frontosubkortikal sistemdeki fonksiyonel kayıp ve eylem akıcılığının frontostriatal hasara özellikle duyarlı oluşu ile ilişkilendirilmiştir (Peran ve ark. 2004). Bu hastalarda frontalstriatal devrenin hasarına bağlı olarak bilgi çağırma mekanizmalarının başlatılamadığı, eylem üretimi sırasında fiil leksikonuna ulaşmada ve bilgi arama stratejisi oluşturmada belirgin güçlük olduğu ileri sürülmüştür (Rosser ve Hodges, 1994, Peran ve ark. 2004). HH'de patolojinin ilk başladığı yer olan dorsal kaudat nukleus, DLPFC devresinin bir parçasıdır ve patoloji buradan frontostriatal sisteme yayılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda anodal tDCS ile sol DLPFC aktivasyonunun HH'de frontostriatal bozukluk nedeniyle başlatılamayan bilgi çağırma mekanizmaları harekete geçirmiş olması mümkündür.

Eylem akıcılığındaki bozulmanın HH hastalığının daha ileri evrelerinde, bazal ganglia dejenerasyonu artıp patoloji frontostriatal sisteme iyice yayıldığında hasarın putaminal motor devreyi de etkilemesiyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Peran ve ark. 2003, Hedreen ve Folstein, 1995). Lepron ve ark. (2009) yaptıkları fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasında demansı olmayan HH'de eylem akıcılığı sırasındaki beyin aktivitesinin sağlıklı kontrollerle aynı olduğunu bildirmişler ve eylem akıcılığının hastalığın daha ileri evrelerinde bozulduğunu ileri sürmüşlerdir. Peran ve ark. (2003) yalnızca demanslı HH hastalarında eylem üretiminde bir bozulma olduğunu tespit

etmişler ve bu bozukluğu demansı olmayan hastalarda gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda hafif ve orta HH gruplarının tDCS cevabı ayrı ayrı değerlendirildiğinde önemli bir farklılaşma görülmüş ve yalnızca orta grubun sol anodal tDCS'ten anlamlı olarak faydalandığı tespit edilmiştir. Silveri ve ark. (2012) Parkinson hastalarında STN-DBS sonrası özellikle eylem adlandırma performansında nesne adlandırmaya göre daha anlamlı düzelme olduğunu bildirmişler ve bazal ganglia işleyişi düzeltildiğinde eylem-dil işlemlerinin de düzelme göstereceğine dikkat çekmişlerdir. Eylem akıcılığında en iyi performans gösteren bireylerde dorsal striatum-sol IFG devresinde artmış aktivasyon olduğu gözönüne alındığında (Lepron ve ark. 2009), bizim bulgularımız da aynı doğrultuda sol anodal tDCS'in etkilenen bazal ganglia devresinin işleyişini kısmen düzeltmiş olabileceğini düşündürmektedir.

5.1.3. Alternan Akıcılık

Çalışmamızda, sol DLPFC anodal uyarımı sahte uyarıma göre alternan sözel akıcılık performansında anlamlı bir artış indüklemiştir. Alternan akıcılık testinin frontal ve frontostriatal bozuklukları saptamakta erken dönemde standart sözel akıcılık testlerine göre daha duyarlı olduğu (Zec ve ark. 1999), ve HH hastalığında da erken dönemde yürütücü bozukluğu tespit edebilecek hassasiyette olduğu bildirilmiştir (Unmack Larsen ve ark. 2015). Nöroanatomik olarak DLPFC, sol inferior frontal girus (Hirshorn ve Thompson-Schill, 2006), bazal ganglia (özellikle putamen, Thames ve ark. 2012) ile ilişkilendirilen testte bazal ganglianın spesifik olarak, farklı bir sete geçişten sorumlu olduğu düşünülürken, frontal lob süregelen kümeyi değiştirme kısmından sorumlu gibi görünmektedir (Starr ve ark. 1998). Set değiştirme güçlükleri striatal disfonksiyon ve prefrontal subkortikal devrelerin tutulumuna bağlı DLPFC hipometabolizması ile ilişkilendirilmiştir (Sawada ve ark. 2012). Çalışmamızda sol DLPFC'in anodal tDCS ile aktive edilmesi, DLPFC hipometabolizmasını kısmen restore ederek, sıkı bağlantılı olduğu sol IFG'deki düşük aktivasyonu arttırarak (Morawetz ve ark. 2016), ve/veya süregelen küme değiştirmeyi aktive ederek HH hastalarında alternan akıcılığı arttırmış olabilir.

Önemli olarak, hafif ve orta HH hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde orta hasta grubunda alternan akıcılığın sol frontal uyarım sonrasında anlamlı olarak arttığı

görülürken, hafif hasta grubunda akıcılıkta hem sağ hem de sol frontal uyarım sonrasında anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, tDCS'in hastalığın durumuna bağlı olarak farklı yanıtlar indüklediğine dikkat çekmekte ve hastalığın farklı evrelerinde farklı kompensatuar stratejilerin kullanıldığını düşündürmektedir. Ellfolk ve ark. (2014) erken evre Parkinson hastalarında alternan akıcılık değişikliklerinin frontostriatal devre ile ilişkili olmayıp fonksiyonel olduğunu öne sürmüştür. Erken evre HH hastalarında sözel akıcılık mekanizmalarını araştıran bir PET çalışmasında (Lepron ve ark. 2009), kontrollerde görülmeyip sadece HH hastalarında saptanan sağ IFG aktivasyonunun iyi performans ile korrele olduğu ve kompensatuar mekanizmalara işaret ettiği bildirilmiştir. Bu aktivasyon, HH hastalarının sözel akıcılıktaki performans düşüşünü karşı hemisfer homolog beyin bölgelerindeki ek nöronal katılım ve destek dil stratejileri ile kompanse ettiğini desteklemektedir. Buna dayanarak, bizim çalışmamızda sağ frontal tDCS uyarımının hafif HH grubunda sağ frontal homolog alanlarda kompensatuar aktiviteyi harekete geçirerek hastaların akıcılık performansını arttırmış olması mümkündür.

Çalışmamızda bazal alternan akıcılık performansını yordayan faktörler incelendiğinde UHDRS bağımsızlık altskoru ve Beck Depresyon skorlarının alternan akıcılık performansındaki varyansın %46'sını açıkladığı görülmüştür. Depresyonlu hastalarda verbal akıcılık performansların düştüğü ve semantik ve fonemik akıcılığın bundan benzer ölçüde etkilendiği bilinmektedir (Henry ve Crawford, 2005, Videbech ve ark. 2003). Parkinson hastaları ve major depresyonu olan hastalarda alternan akıcılığı inceleyen bir çalışma depresyonlu parkinson hastalarının ve depresyonu olan hastaların sağlıklılıklardan anlamlı olarak daha az kelime ürettiklerini bildirmiştir (Uekermann ve ark. 2003). HH hastalarında yapılan bir alternan akıcılık çalışmasında akıcılık performansının hem prelinik hem de klinik HH'de düştüğü görülmekle beraber akıcılık performansının Hamilton depresyon skorlarıyla ilişkisi gösterilememiştir (Unmack-Larsen ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda Beck Depresyon skorlarının sadece alternan akıcılık performansı için yordayıcı bir faktör olarak saptanması HH hastalarında alternan akıcılığın depresif semptomlara diğer sözel akıcılık testlerinden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

5.1.4. Verbal Akıcılık: Genel Değerlendirme, Lateralizasyon ve Kompansasyon

Çalışmamızda semantik akıcılık, eylem akıcılığı ve alternan akıcılık testlerinin tümünün sol frontal tDCS uygulamasından anlamlı olarak faydalandığı görülmektedir (Tablo 4.12). Bu bulgu, verbal akıcılık görevlerinde sol frontal bölgenin sağa göre daha baskın olduğunu bilgisini desteklemektedir (Hirshorn ve Thompson-Schill, 2006, Birn ve ark. 2010). Hafif ve orta gruplar ayrı ayrı incelendiğinde eylem akıcılığında sol hemisfer lateralizasyonu daha çok dikkati çekmekte ve sadece tDCS'in orta HH grubunda anlamlı düzelmeye sebep olması eylem akıcılığının, mevcut literatürle uyumlu olarak, hastalığın daha ileri evrelerinde bozulduğuna işaret etmektedir. Set değiştirme fonksiyonu içeren alternan akıcılık testinde ise hafif HH grubunda sol frontal alana ek olarak sağ frontal alanın da kompansatuar aktivitede anlamlı rol oynadığı görülmekte ve hafif HH grubundaki kompansatuar aktivitelerin sağ hemisferde daha baskın olduğunu savunan kompansasyon hipotezini desteklemektedir (Bkz. kısım 5.4).

Önemli olarak, verbal akıcılık testlerinde görülen bu özelleşmiş ve teste spesifik olduğu görülen değişiklikler farklı sözel akıcılık testlerinin farklı nöral substratlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Primat ve sıçanlarda yapılan nöroanatomi çalışmaları bazal ganglia ve talamusta farklı bölgelerden çıkıp farklı frontokortikal bölgelere giden, birbirinden farklı ve paralel işlem yapan çeşitli bazal ganglia-talamokortikal devrelerin varlığını göstermiştir (Joel ve Weiner, 1994). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da bu devrelerin varlığını klinik olarak desteklemekte ve Alexander ve ark. (1986) tarafından önerilen bazal ganglia-frontal devrelerinin içinde çeşitli leksikal altdevrelerin görev yaptığını düşündürmektedir.

5.2. İşleme Hızı

5.2.1. İz Sürme Testi A formu (TMT-A)

Frontal lob testlerini değerlendiren bir meta-analizde, frontal hasarı olan hastaların TMT-A performansı frontal hasarı olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak ilginç olarak, bu fark TMT-B testi için gösterilemediğinden,

frontal lob hasarı için TMT-A testinin TMT-B'ye göre daha duyarlı olduğunu öne sürülmüştür (Demakis, 2004). Aynı çalışmada, TMT-A performansı için hemisferik lateralizasyon değerlendirildiğinde, sağ ve sol hemisfer frontal hasarları arasında bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak TMT-A testinde hem sağ DLPFC anodal hem de sol DLPFC anodal uyarımı sırasında sahte uyarıma göre anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Jacobson ve ark. (2011) fMRI çalışmalarında TMT-A sırasında dinlenim durumuna göre frontal, parietal ve temporal bölgelerde aktivasyon artışı olduğunu bildirmişlerdir. HH hastalığında TMT-A'nın kognitif disfonksiyona zamansal olarak en duyarlı testlerden biri olduğu bildirilmiş (Ho ve ark. 2003) ancak bu testi spesifik olarak değerlendiren bir nörogörüntüleme çalışması henüz yapılmamıştır.

Çalışmamızda, TMT-A üzerindeki etkiler hastalar hafif ve orta olarak iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde, tDCS'in bu iki grupta indüklediği etkilerin farklı olduğu dikkati çekmiştir. Hafif grup tüm grupla aynı eğilimi göstererek hem sağ hem de sol DLPFC uyarımından anlamlı fayda görürken, orta hasta grubundaki hastalar için anlamlı etki saptanamamıştır. Bu bulgular TMT-A testi için tDCS'in hafif HH hastaları üzerinde işleme hızını daha etkin arttırdığına işaret etmektedir. Orta grup hastaların motor bulguları da hafif hastalara göre daha ağır olduğu için, manuel motor hız ile ilişkili bir test olan TMT-A'da saptanan bu iyileşmenin hastalarımızın motor bulgularıyla ilişkisi detaylı olarak araştırılmıştır. Çalışmamızda sahte, sol DLPFC ve sağ DLPFC TMT-A değerlerinin hepsi ile UHDRS-motor alt skoru arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak, önemli olarak, tDCS sonrası TMT-A'da saptanan değişim miktarları UHDRS-motor parametreleriyle herhangi bir korelasyon göstermemiştir. Çalışmamızda TMT-A performansı ve UHDRS-motor arasındaki korelasyonun sahte uyarım da dahil olmak üzere her üç koşulda da mevcut olması ve görülen değişikliklerin motor skorlarla bir korelasyon göstermemesi, TMT-A da saptanan düzelmenin öncelikle kognitif değişiklikler sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, motor ve psikiyatrik semptomları olan prodromal HH hastalarında yapılan bir çalışmada da manuel motor hızın ve bradikinezinin TMT-A performansı ile ilişkili olduğu ancak bu bulgunun diğer bileşenlere göre küçük bir varyans oluşturduğu ve TMT-A testinin HH hastalarında primer olarak kognitif kapasiteyi ölçtüğü bildirilmiştir (O'Rourke ve ark. 2011).

5.2.2. Öktem-Sessel İz Sürme Testi (Ö-SİST)

Çalışmamızda kullanılan sesli iz sürme testi süresinin hem sağ hem de sol DLPFC'in anodal uyarımı sırasında, sahte uyarıma göre anlamlı olarak kısaldığı görülmüştür. Önemli olarak, her iki aktif uyarım durumunda da hastalar sahte uyarıma göre daha az yanlış yapmışlardır. Bu bulgular hem sağ hem de sol DLPFC'nin anodal uyarımının, hastaların set değiştirme, yanlış cevap inhibisyonu ve muhtemelen çalışma belleği performansı üzerine olumlu etki yaptığını desteklemektedir. HH hastalarında set değiştirmede görevli kognitif-dikkat şebekesinde, dorsal ACC, sağda daha belirgin olmak üzere bilateral superior ve inferior frontal giruslar, ve lateral orbitofrontal bölge aktivitelerinin normallerden farklı olduğu bildirilmiştir (Gray ve ark. 2013). Prodromal HH hastalarında yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında düşük TMT-B performansı sol anterior singulatin daha zayıf konnektivitesi ile korelasyon göstermiştir (Harrington ve ark. 2015). DLPFC'ye tDCS uygulaması sonrası bilateral frontoparietal şebekelerde ve olağan durum ağında (DMN) konnektivite artışı meydana geldiği gözönüne alındığında (Keeser ve ark. 2011), tDCS'in belirtilen bölgelerdeki azalan aktivite ve konnektivite üzerine etki ederek testteki bu düzelmeyi indüklemiş olması mümkündür.

Çalışmamızda hem bazal değerlendirmede, hem de uyguladığımız üç tDCS koşulundaki ÖSİST test süresi UHDRS motor skoru ile orta şiddette bir korelasyon gösterirken UHDRS fonksiyonel değerlendirme skoru, bağımsızlık skoru, ve total fonksiyonel kapasite, ve hastalık evresi ile orta şiddette ters korelasyon göstermiştir. Bazal performansı yordayan değişkenler araştırıldığında UHDRS fonksiyonel değerlendirme altskorunun ÖSİST skorlarındaki varyansın %50'sini açıkladığı görülmüştür. Yakın zamanda yayınlanan geniş bir metaanaliz çalışmasında (Franciosi ve ark. 2013), TMT-B testinin, bizim bulgularımıza paralel olarak, hastalık ilerleyişi ve evresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve (yine hastalık ilerleyişi ile korelasyon gösteren) UHDRS motor skoru ve bağımsızlık skoru ile birlikte prospektif klinik çalışmalarda kullanılması önerilmiştir. Başka bir çalışmada Trail-B performansı UHDRS motor skoru ile ilişkili bulunmuştur (Fritz ve ark. 2016). Bu çalışmada elde edilen bulgular kullandığımız sesli iz sürme testinin TMT-B testine benzer olarak HH'nin ilerleyişi ve fonksiyonalite ile ilişki gösterdiğini desteklemektedir. Yine aynı

tartışmaya dahil edilebilecek bir bulgu da, hastalarımızın sesli iz sürme test performansının uyguladığımız klinik apati ölçeği ile de orta şiddette korrele bulunmasıdır. Önemli olarak apati, TRACK-HD çalışmasında hastalığın ilerleyişi ve HH evreleri arasında değişiklik gösteren tek davranışsal parametredir (Delmaire ve ark. 2013). Apati ve TMT-B testinin korelasyonu diğer bazı subkortikal demanslarda (örn. Parkinson hastalığında (Meyer ve ark. 2015), HIV (Paul ve ark. 2005) bildirilmiş ve prefrontal kortiko-bazal ganglia şebekelerinin disfonksiyonunun bu durumdan sorumlu olduğu tartışılmıştır (Meyer ve ark. 2015).

5.2.3. Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT)

Çalışmamızda hem sağ hem de sol prefrontal tDCS uygulamalarının SDMT test performansını anlamlı olarak iyileştirdiği saptanmıştır. Yakın zamanlı bir fMRI metaanaliz çalışmasında SDMT performansı frontoparietal dikkat şebekesi, olağan durum şebekesinin ana nodlarından precuneus ve cuneus, oksipital korteks, ve serebellum ile ilişkili bulunmuştur (Silva ve ark. 2018). HH’de gerçekleştirilen fMRI ve konnektivite çalışmaları HH’de olağan durum şebekesi ve frontostriatal dikkat şebekesi içinde pek çok bölgede konnektivitenin azaldığını bildirmektedir (Dominguez ve ark. 2017). DLPFC’ye uygulanan tDCS’in bilateral frontoparietal şebekelerde ve olağan durum ağında konnektivite artışı indüklediği gözönüne alınırsa (Keeser ve ark. 2011, Pereira ve ark. 2013), çalışmamızda frontal tDCS uygulaması HH hastalarında bu şebekelerde azalan konnektivite üzerine etki ederek SDMT test performansını iyileştirmiş olabilir.

Dikkat çekici olarak, hafif ve orta HH hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde tDCS’in bu iki grubu farklı etkilediği ve test performansının sadece hafif grupta anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Gerçekten de, HH’de prelinik dönemdeki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada SDMT testinin presemptomatik HH hastalarında en sık etkilenen test olduğu ve erken dönemden itibaren bozulan bu testin presemptomatik fazların tümünde zamanla beraber doğrusal bir gidişat sergilediği bildirilmiştir (Duff ve ark. 2010). Testin bu özelliği nedeniyle ileride nöroprotektif tedavilerde kognitif belirteç olarak kullanılmasının mümkün olduğu öne sürülmüştür (Lichter ve Hershey, 2010). Bu nedenle, çalışmamızda hafif HH hastalarında frontal tDCS tarafından

indüklenen SDMT performans düzelmesi cesaret verici bir bulgu olup ileri çalışmalar için kritik önem taşıyabilir. Diğer bir önemli nokta da, tüm grup geneline bakıldığında hastalar hem sağ hem de sol uyarımdan fayda görüyorken, hafif gruptaki hastaların özellikle sağ hemisfer uyarımından daha çok faydalaniyor görünmeleridir. Bu bulgu HH hastalarında öne sürülen ‘kompansasyon hipotezi’ ile uyumlu olup (bkz. 5.9.) hastalığın erken döneminde kompensatuar stratejilerde sağ hemisferin daha çok rol oynadığı fikrini desteklemektedir.

Huntington Çalışma Grubunun UHDRS ölçeğini sunduğu ana makalede SDMT testi UHDRS motor ölçek skorları ile orta derecede bir negatif korelasyon göstermektedir; çalışmada ayrıca UHDRS’nin dört bileşeninin yüksek interkorelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Huntington Study Group, 1996). Bizim çalışmamızda da bazal SDMT performans değerleri UHDRS motor altskoru ile orta derecede bir negatif korelasyon göstermiş, diğer UHDRS altskorlarıyla da orta derecede bir pozitif korelasyon sergilemiştir. Bu altskorlar içinde sadece UHDRS-motor skorlarının bazal performans üzerinde yordayıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Önemli olarak, bu testte tDCS aracılığıyla indüklenen etkiler açısından incelendiğinde UHDRS-motor skorlarının yordayıcı özelliği bulunmazken, UHDRS fonksiyonel değerlendirme altskorlarının hem sağ hem de sol uyarım için tDCS yanıtını öngördüğü görülmüştür. Bu bulgu, fonksiyonel değerlendirme skoru yüksek olan hastaların frontal tDCS uygulamasından daha çok fayda gördüğünün altını çizmektedir.

Çalışmamızda her üç koşuldaki SDMT performansı klinik apati ölçeği ile negatif korelasyon göstermiştir. Reedeker ve ark. (2011) HH hastalarında SDMT testinde daha düşük skorların apatiyi öngördüğünü bildirmişlerdir. Bunun yanında, yüksek SDMT performansının ise apati remisyon ihtimalini arttırdığına dikkat çekmişlerdir (Reedeker ve ark. 2011). Bizim bulgularımız da HH hastalarında SDMT testinin apati ile ilişkisini desteklemektedir.

5.2.4. İşleme Hızı: Genel Değerlendirme, Lateralizasyon ve Kompansasyon

Bulgularımız tüm grup genelinde işleme hızı ile ilişkili testlerin hem sağ hem de sol prefrontal tDCS uyarımından anlamlı olarak faydalandığını göstermektedir

(Tablo 4.13). Hafif ve orta HH grupları ayrı ayrı incelendiğinde işleme hızındaki bu faydanın özellikle hafif HH grubunda belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bununla birlikte hafif HH grubunda sağ frontal bölgedeki kompensatuar aktivitenin de artış gösterdiği görülmekte ve bu bulgu hafif HH’de sağ hemisfer kompensasyon hipotezini desteklemektedir.

HH’larında işleme hızında yavaşlama hastalık başlangıcının 5-10 yıl öncesinden itibaren presemptomatik evrede saptanan, en erken ve sık görülen bulgulardan olup, bu bulgunun striatal disfonksiyona duyarlı olduğu bilinmektedir (Maroof ve ark. 2011, Duff ve ark. 2010, Snowden ve ark. 2002). İnferior frontal girus, singulat, prekuneus, talamus ve serebellumu içeren bir beyin şebekesinin işleme hızı becerisini yürütmekten sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Genova ve ark. 2009); çalışmamızda frontal tDCS uygulamalarının bu şebekeyi direk ya da indirekt şekilde uyarak işleme hızı ile ilişkili testleri etkilemiş olması mümkündür. İşleme hızı pek çok kognitif testin belli bir zaman içinde tamamlanması için gerekli bir fonksiyondur ve yetersizliği başta dikkat ve çalışma belleği olmak üzere diğer kognitif alanların bozukluklarına katkıda bulunmaktadır (Chiaravallotti ve ark. 2013, Patel ve ark. 2017, Rypma ve Prabhakaran, 2009). Bu nedenle, etkili kognitif rehabilitasyon programları için işleme hızı bozukluklarındaki iyileşmenin kritik önem taşıdığı düşünülmektedir (Silva ve ark. 2018). HH’de zamansal bileşeni olan basit kognitif testlerin daha kompleks testlere göre daha yüksek hassasiyet gösterdiği bildirilmiş ve pre-HH grubunda etkilenen bilişsel alanlar incelendiğinde yalnızca işleme hızı HH öncesi üç aşamada da lineer bir eğilim göstermiştir (Duff ve ark. 2010). Bu nedenle, işleme hızının klinik araştırmalar için en iyi hedef adaylarından olduğu ve kognitif biyobelirteç olarak iyi bir gösterge olabileceği tartışılmıştır. Bununla beraber, performans hızıyla ilgili beyin işlevlerinin yavaşlamasının fonksiyonelliğin önemli bir ölçüsü olduğu gözönüne alındığında bulgularımız hastaların fonksiyonelliğinin artırılması açısından da önem taşımaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda işleme hızında saptanan iyileşme HH’da tDCS’in tek başına ya da başka kognitif rehabilitasyon programlarıyla eşzamanlı olarak kullanımının hem kognitif restorasyon çalışmalarında hem de hasta fonksiyonelliğinin artırılmasında ümit verici bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

5.3. Uykululuk

Keeser ve ark. (2011) sol DLPFC anodal uyarımın bilateral olağan durum şebekesi ve frontoparietal şebekelerin bazı kısımlarında aktivite artışına yol açtığını göstermişler ve tDCS'in uyanıklık ve tetiktelik durumunu arttırabileceğini, bunun sonucunda da uyanıklığa bağlı kognitif fonksiyonları etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, buna paralel olarak, tDCS uyarımı sırasında işaretlenen görsel analog ölçekler değerlendirildiğinde 'uykululuk' parametresinin sol anodal uyarım sırasında sahte uyarıma göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Hastaların bir kısmı özbildirimlerinde de sol frontal uyarım sonrası kendilerini daha uyanık hissettiklerini ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada tDCS aracılığıyla aktivitesinin arttırıldığı düşünülen prefrontal korteks, aşağı doğru geniş projeksiyonları aracılığıyla, asendan retiküler aktive edici sistemi (ARAS) etkilemektedir. ARAS'ın prefrontal korteks ve striatum tarafından yukarıdan aşağıya doğru (top down) kontrol edilmesi, uyanıklık seviyesinin gerektiğinde hızlı ve hassas bir şekilde ayarlanabilmesini sağlar; ancak, HH'de bu ayar mekanizmasının bozulduğu bilinmektedir (Müller ve ark. 2002). HH hastalarında uyanıklığın hem fazık kısmında (eksternal modulasyon) (Muller ve ark. 2002), hem de tonik kısmında (vijilans) (Sprengelmeyer ve ark.1995) bozukluk olduğu bildirilmiştir. Wolf ve ark. (2014) pre-HH bireylerde yürüttükleri bir çalışmada kognitif uyanıklık görevi sırasında medial prefrontal ve posterior singulat konnektivitesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Kognitif işlevlerin çoğu, uyanıklığın kalitesi ile modüle edilir (Van Vleet ve ark. 2016). Uyanık ve hazır durumu sürdürme yeteneği, yüksek kognitif işleme için esastır (Cahn-Weiner ve ark. 2000). Uyanıklık, yürütücü işlevlerin etkinliği için kritik olan dikkati sürdürme kapasitesini de etkilemektedir (Ponsford ve Kinsella, 1992, Stuss ve ark. 1989). Elde ettiğimiz bulgu, sol DLPFC anodal tDCS'in HH'de uykululuğu azaltarak içsel uyanıklığın güçlendirilmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. tDCS kognitif işlevleri iyileştirmek için bu yoldan da bir etki sağlayabilir ve mevcut tedavilere yardımcı olabilir.

5.4. Plastisite, Kompansatuar Mekanizmalar ve Nöral Şebekeler

Bu çalışmada tDCS ile indüklenen bulguların membran potansiyellerinin modülasyonuna bağlı olarak nöronal ateşlemenin kısa süreli kolaylaştırılması ile ortaya çıkmış olması muhtemeldir. tDCS uygulaması sırasında uyarılan bölgedeki lokal etkilerin, istirahat membran potansiyellerinin modülasyonu aracılığıyla ortaya çıktığı ve görevle ilişkili nöral popülasyonların depolarizasyonu için gerekli eşiğin düşmesini sağladığı ileri sürülmüştür (Stagg ve Nitsche, 2011). tDCS'in arka arkaya daha uzun süreli olarak (örneğin 5-10 gün) uygulanmasının çeşitli hasta popülasyonlarında 9 aya kadar süren uzun süreli olumlu etkilerinin olduğu ve güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. tDCS'in uzun süreli etkilerinin BDNF-bağımlı sinaptik plastisitenin indüklenmesi, TrkB aktivasyonu ve LTP indüksiyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (Podda ve ark. 2016, Puri ve ark. 2015, Filho ve ark. 2016, Fritsch ve ark. 2010). Bu nedenle, tDCS HH hastalarında bozulmuş olan BDNF salınımı ve TrkB sinyallemesini düzenleyerek protein sentezi, sinaptogenez ve nöroenezin indüklenmesi ve postsinaptik bağlantıların LTP benzeri şekilde uzun süreli değiştirilebilmesini sağlayabilir (Nithianantharajah ve Hannan, 2011). tDCS gibi noninvazif nöromodülatör uygulamalar, nöral organizasyon ve kompensasyon mekanizmalarını destekleyen diğer kognitif terapötik yaklaşımlarla kombine edilebilme ve bu yolla BDNF aracılı nöroplastisiteyi ve nöroenez arttırma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada elde edilen olumlu sonuçlar, HH hastalarında kognisyonun düzeltilmesi için tDCS'in arka arkaya seanslarla daha uzun süreli kullanılacağı ve daha uzun süreli terapötik etkiler indükleyeceği klinik çalışmaların yapılması için cesaret verici bir ön adım teşkil etmektedir.

Çalışmamız HH'deki kompensatuar mekanizmalar hakkında da bilgi sağlamaktadır. Preklinik HH hastalarında aşikar nöronal kayıp olduğunda bile klinik testlerde performansın uzun süre stabil seyretmesi hastalıkta kompensasyon hipotezini ortaya çıkarmıştır (Schiefer, 2015). Klöppel ve ark (2015) preklinik HH'de sol hemisferin bölgesel atrofi geliştirmeye daha meyilli olduğu öne sürmüşlerdir. Yazarlar atrofi miktarı arttıkça sağ hemisferde DLPFC'de ve sağ parietal kortekste kognitif performansla ilişkili aktivite miktarının arttığına ancak sol hemisferde kompensatuar

aktivite değişiklikleri saptamadıklarına dikkat çekmişlerdir. Aynı doğrultuda, Gregory ve ark. (2016) preklinik HH'deki kompensatuar modellerini araştırdıkları uzunlamasına izlem çalışmalarında hastalık etkilerinin asimetrik olarak daha çok sol hemisferde ortaya çıktığını ve kompensatuar aktivitenin de sağ hemisferde yoğunlaştığını bildirmişlerdir. Scheller ve ark. (2014) preklinik HH'de fMRI çalışmalarını gözden geçirmişler ve hastalığın seyri sırasında beyin nörodejenerasyonu ve kompensatuar aktivitede U-şeklinde bir ilişki görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar HH'de kompensatuar mekanizmaları harekete geçirmek ve güçlendirmek için TMS ve tDCS kullanımını bir seçenek olarak önermişlerdir. Bizim bulgularımız tDCS'in indüklediği kompensatuar mekanizmaların uygulanan göreve spesifik olarak değişiklik gösterdiğini, kognitif açıdan hafif evredeki hastalarda sağ hemisfer kompensatuar aktivitesinin biraz daha ağırlıklı olduğu görülmekle birlikte, klinik HH'de hem sağ hem de sol hemisfer tDCS anodal uyarım ile aktivite artışının kognitif açıdan faydalı prosesleri indükleyebileceğini düşündürmektedir. Bunların yanında, daha önce farklı nörodejeneratif hasta popülasyonlarında bildirildiği gibi (Pereira ve ark. 2013, Meinzer ve ark. 2015), DLPFC tDCS HH hastalarında etkilendiği bilinen intrinsik konnektivite şebekelerinden olağan durum şebekesi, santral yürütücü şebeke ve frontostriatal dikkat şebekelerinde düzelmeyi ve kısmen normalleşmeyi indükleyebilir. İleride yapılacak çalışmalar, semptomatik tedaviye ek olarak, HH hastalarında kritik nöral şebekelerin ana nodlarını tDCS aracılığıyla uyararak fonksiyonelite artışı kazandırmayı hedefleyebilirler.

Önemli olarak, çalışmamızda UHDRS fonksiyonel değerlendirme altskorlarının tDCS aracılığıyla indüklenen etkiler açısından yordayıcı olduğu görülmüş ve bu bulgu fonksiyonel değerlendirme skoru yüksek olan hastaların frontal tDCS uygulamasından daha çok fayda görüyor olabileceğine dikkat çekmiştir. Fonksiyonelliği yüksek bireylerin tDCS'ten daha çok fayda görebileceğine dair bu öngörü, nöromodülatör girişimlerin fonksiyonelliğin en yüksek olduğu preklinik HH döneminde başlanarak, hastalığın semptomatik başlangıcını geciktirme olasılığının araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. HH hastalığının genetik natürü ve hastalığın semptomlar başlamadan yıllar önce tespit edilebilmesinin mümkün oluşu sayesinde, bireyler henüz preklinik evredeyken ve beyin büyük ölçüde sağlamken tDCS gibi noninvazif metodlar aracılığıyla nörokompensatuar mekanizmaların harekete geçirilip güçlendirilmesiyle

semptom başlangıcını geciktirmek ya da hastalığın seyrini yavaşlatmak nihai amaç olmalıdır (Papoutsis ve ark. 2014).

5.5. Kısıtlılıklar

Çalışmamızda toplam 44 adet aktif anodal ve 22 adet sahte tDCS uygulaması yapılmıştır. Otuz dakika süreyle 2 mA olarak uygulanan tDCS hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmiş, tDCS uygulamaları tüm hastalarda sorunsuz tamamlanmış ve çalışmayı bırakan hasta olmamıştır. Aktif uyarımda sahte uyarımdan farklı olmayan sıklıkta ılımlı yan etkiler bildirilmiştir. Çalışma sırasında hastaların tümü ilaç kullanmakta olup kullandıkları ilaçlarda herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Hastalar her üç tDCS koşulunda da aynı ilaçları aynı şekilde kullandıkları için ilaç kullanımının sonucu etkilemediği öngörülse de ilaçlar bazal kortikal eksitabiliteyi etkilemiş olabilir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar tDCS'nin online (uyarım esnasında) uygulaması sırasında elde edilen sonuçlardır ancak sözel akıcılık performansları offline olarak (uyarım sonrasında) tekrar değerlendirilmemiştir ve offline test performansları online koşuldaki performansa göre farklılık gösterebilir. Yine de yakın zamanda yapılan bir metaanaliz ve gözden geçirme çalışması hasta gruplarında saptanan kognitif düzelmelerin sıklıkla tDCS'in online uygulaması sırasında görüldüğünü bildirmektedir (Hill ve ark., 2016).

5.6. Sonuç

Bu tez çalışması HH hastalarında DLPFC üzerine yapılan aktiviteyi artırıcı tDCS uygulamalarının verbal akıcılık ve işleme hızı üzerinde olumlu etki yaptığını göstermektedir. Verbal akıcılık testleri oldukça net bir lateralizasyon göstererek sol prefrontal tDCS'den daha belirgin fayda görmüş, işleme hızı ile ilişkili testler ise hem sağ hem de sol prefrontal tDCS uyarımından yararlanma göstermişlerdir. HH'de beynin tDCS uygulamasına verdiği yanıtta, hastalığın seviyesine bağlı olarak, muhtemelen kompensasyon mekanizmalarının da devreye girmesiyle farklılıklar ortaya çıktığı ve kompensasyon hipoteziyle uyumlu olarak, hafif HH grubunda sağ prefrontal korteksin kompensatuar aktiviteye daha çok katılım gösterdiği dikkati çekmektedir.

Bulgularımız önemli olarak, fonksiyonel açıdan daha iyi durumdaki hastaların tDCS'e daha iyi yanıt verebileceğini öngörmektedir. Genel bir bakış içinde değerlendirildiğinde, bu çalışmada elde edilen bulgular Alexander ve ark. (1986) tarafından tanımlanan özelleşmiş bazal ganglia-frontal devrelerinin leksikal işlemelemeğine yönelik önemli bulgular da ortaya koymakta ve bazı kortikal-subkortikal devrelerin içinde birkaç işlevsel devrenin var olabileceğine ilişkin yayınları klinik olarak desteklemektedir.

Çalışmamız, HH hastalarında kognitif iyileştirme için tDCS'in daha uzun süreli kullanımını içeren çalışmaların yapılması için cesaret verici bir ilk çalışma olup, ileride yapılacak ardışık tDCS uygulamalarını içeren uzun süreli çalışmalar nöromodulator tedavilerin, tek başına ya da başka kognitif rehabilitasyon programlarıyla eşzamanlı olarak kullanımını araştırarak, HH'nin kognitif rehabilitasyonundaki yerini aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

- Abraham, E., Axelrod, B. N. ve Ricker, J. H. (1996). Application of the oral trail making test to a mixed clinical sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **11**, 697–701.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. ve Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, **9**, 357-381.
- Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N.M. ve Duffau, H. (2015). The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Structure and Function*, **220**, 1983-1995.
- Almqvist, E.W., Elterman, D.S., MacLeod, P.M. ve Hayden, M.R. (2001). High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clinical Genetics*, **60**, 198-205.
- Anderson, K.E. ve Marshall, F.J. (2005). Behavioral symptoms associated with Huntington's disease. *Advances in Neurology*, **96**, 197-208.
- André, V.M., Cepeda, C. ve Levine, M.S. (2010). Dopamine and glutamate in Huntington's disease: A balancing act. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **16**, 163-178.
- Aron, A.R., Watkins, L., Sahakian, B.J., Monsell, S., Barker, R.A. ve Robbins TW. (2003). Task-set switching deficits in early-stage Huntington's disease: implications for basal ganglia function. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **15**, 629-642.

- Antal, A., Nitsche, M.A., Kincses, T.Z., Kruse, W., Hoffmann, K.P. ve Paulus W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*, **19**, 2888-2892.
- Aylward, E.H., Nopoulos, P.C., Ross, C.A., Langbehn, D.R., Pierson, R.K., Mills, J.A. ve ark. (2011). Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **82**, 405-410.
- Bak, T.H., O'Donovan, D.G., Xuereb, J.H., Boniface, S. ve Hodges, J.R. (2001). Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain*, **124**, 103-120.
- Bak, T.H., Yancopoulou, D., Nestor, P.J., Xuereb, J.H., Spillantini, M.G., Pulvermüller, F. ve Hodges, J.R. (2006). Clinical, imaging and pathological correlates of a hereditary deficit in verb and action processing. *Brain*, **129**, 321-332.
- Baldo, J.V., Schwartz, S., Wilkins, D. ve Dronkers, N.F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **12**, 896-900.
- Bastug, G., Ozel-Kizil, E.T., Sakarya, A., Altintas, O., Kirici, S. ve Altunoz, U. (2013). Oral trail making task as a discriminative tool for different levels of cognitive impairment and normal aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **28**, 411-417.
- Bates, G.P., Dorsey, R., Gusella, J.F., Hayden, M.R., Kay, C., Leavitt, B.R. ve ark. (2015). Huntington disease. *Nature reviews. Disease primers*, **1**, 15005.

- Beber, B.C. ve Chaves, M.L.F. (2014). The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dementia& Neuropsychologia*, **8**, 47-57.
- Becher, M.W., Rubinsztein, D.C., Leggo, J., Wagster, M.V., Stine, O.C., Ranen, N.G. ve ark. (1997). Dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA). Clinical and neuropathological findings in genetically confirmed North American and European pedigrees. *Movement Disorders*, **12**, 519-530.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. ve Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561-571.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G. ve Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **56**, 893-897.
- Berardelli, A. ve Suppa, A. (2013). Noninvasive brain stimulation in Huntington's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **116**, 555-560.
- Bertella, L., Albani, G., Greco, E., Priano, L., Mauro, A., Marchi, S. ve ark. (2002). Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, **48**, 277-280.
- Biglan, K. ve Shoulson, I. (2007). Juvenile-onset huntington disease: a matter of perspective. *Archives of Neurology*, **64**, 783-784.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T. ve ark. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, **9**, 641-661.
- Birn, R.M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T.B., Bandettini, P.A. ve ark. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and

semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, **49**, 1099-1107.

- Boggio, P.S., Nunes, A., Rigonatti, S.P., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. ve Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **25**, 123-129.
- Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Hannan, A.J. ve Egan, G.F. (2008). Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Research Reviews*, **58**, 209-225.
- Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Asadi, H., Johnston, L., Churchyard, A. ve ark. (2011). Diffusion tensor imaging in Huntington's disease reveals distinct patterns of white matter degeneration associated with motor and cognitive deficits. *Brain Imaging and Behavior*, **5**, 171-180.
- Boll, T.J., Heaton, R. ve Reitan, R.M. (1974). Neuropsychological and emotional correlates of Huntington's chorea. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **158**, 61-69.
- Bonelli, R.M. ve Cummings, J.L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **9**, 141-151.
- Boulenger, V., Décoppet, N., Roy, A.C., Paulignan, Y. ve Nazir, T.A. (2007). Differential effects of age-of-acquisition for concrete nouns and action verbs: evidence for partly distinct representations? *Cognition*, **103**, 131-146.
- Boulenger, V., Mechtouff, L., Thobois, S., Broussolle, E., Jeannerod, M. ve Nazir, T.A. (2008). Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*, **46**, 743-756.

- Braisch, U., Hay, B., Muche, R., Rothenbacher, D., Landwehrmeyer, G.B., Long, J.D. ve ark. (2017). Identification of extreme motor phenotypes in Huntington's disease. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, **174**, 283-294.
- Breukelaar, I.A., Antees, C., Grieve, S.M., Foster, S.L., Gomes, L., Williams, L.M. ve ark. (2017) Cognitive control network anatomy correlates with neurocognitive behavior: A longitudinal study. *Human Brain Mapping*, **38**, 631-643.
- Cahn-Weiner, D.A., Malloy, P.F., Boyle, P.A., Marran, M. ve Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, **14**, 187-195.
- Caramazza, A. ve Hillis, A.E. (1991). Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature*, **349**, 788-790.
- Cardona, J.F., Gershanik, O., Gelormini-Lezama, C., Houck, A.L., Cardona, S., Kargieman, L. ve ark. (2013). Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor-language coupling. *Brain Structure and Function*, **218**, 1355-1373.
- Catani, M., Mesulam, M.M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C. ve ark. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, **136**, 2619-2628.
- Centonze, D., Gubellini, P., Picconi, B., Saulle, E., Tolu, M., Bonsi, P. ve ark. (2001). An abnormal striatal synaptic plasticity may account for the selective neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Neurological Sciences*, **22**, 61-62.

- Cepeda, C., Starling, A.J., Wu, N., Nguyen, O.K., Uzgil, B., Soda, T. ve ark. (2004). Increased GABAergic function in mouse models of Huntington's disease: reversal by BDNF. *Journal of Neuroscience Research*, **78**, 855-867.
- Cha, J.H., Kosinski, C.M., Kerner, J.A., Alsdorf, S.A., Mangiarini, L., Davies, S.W. ve ark. (1998). Altered brain neurotransmitter receptors in transgenic mice expressing a portion of an abnormal human huntington disease gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 6480-6485.
- Chiaravalloti, N.D., Stojanovic-Radic, J. ve DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **35**, 180-191.
- Chinnery, P.F., Crompton, D.E., Birchall, D., Jackson, M.J., Coulthard, A., Lombès, A. ve ark. (2007). Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain*, **130**, 110-119.
- Chou, K.L., Borek, L.L. ve Friedman, J.H. (2007). The management of psychosis in movement disorder patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **8**, 935-943.
- Coppen, E.M. ve Roos, R.A. (2017). Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs*, **77**, 29-46.
- Corbetta, M. ve Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 201-215.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Alberici, A., Calabria, M., Agosti, C., ve ark. (2006). Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, **20**, 558-565.

- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S.F., ve ark. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, **14**, 632-637.
- Cowan, C.M. ve Raymond, L.A. (2006). Selective neuronal degeneration in Huntington's disease. *Current Topics in Developmental Biology*, **75**, 25–71.
- Cruickshank, T.M., Thompson, J.A., Domínguez, D.J.F., Reyes, A.P., Bynevelt, M., Georgiou-Karistianis, N. ve ark. (2015). The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study. *Brain and Behavior*, **5**, e00312.
- Cummings, D.M., André, V.M., Uzgil, B.O., Gee, S.M., Fisher, Y.E., Cepeda, C. ve ark. (2009). Alterations in cortical excitation and inhibition in genetic mouse models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, **29**, 10371-10386.
- Dale, M. ve van Duijn, E. (2015). Anxiety in Huntington's Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **27**, 262-271.
- Damasio, A.R. ve Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 4957-60.
- Danek, A. ve Walker, R.H. (2005). Neuroacanthocytosis. *Current Opinion in Neurology*, **18**, 386-392.
- Dastsooz, H., Nemati, H., Fard, M.A.F., Fardaei, M. ve Faghihi, M.A. (2017). Novel mutations in PANK2 and PLA2G6 genes in patients with neurodegenerative disorders: two case reports. *BMC Medical Genetics*, **18**, 87.

- de Paula, J.J., Paiva, G.C.C. ve Costa, D.S. (2015). Use of a modified version of the switching_verbal_fluency test for the assessment of cognitive flexibility. *Dementia& Neuropsychologia*, **9**, 258-264.
- Deb, A., Frank, S. ve Testa, C.M. (2017). New symptomatic therapies for Huntington disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **144**, 199-207.
- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Philippe, K., Demyttenaere, K., Dom, R. ve ark. (2007). The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation. *European Journal of Human Genetics*, **15**, 453-462.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Tessa, C., Giannelli, M., Piacentini, S., Filippi, M. ve ark. (2010). Regional distribution and clinical correlates of white matter structural damage in Huntington disease: a tract-based spatial statistics study. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **31**, 1675-1681.
- Delmaire, C., Dumas, E.M., Sharman, M.A., van den Bogaard, S.J., Valabregue, R., Jauffret, C., ve ark. (2013). The structural correlates of functional deficits in early_huntington's disease. *Human Brain Mapping*, **34**, 2141-2153.
- DeLong, M.R. ve Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, **64**, 20-24.
- Demakis, G.J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **26**, 441-450.
- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Cromer, J.R., Safar, L., Ongur, D., Stone, W.S. ve ark. (2010). Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **124**, 91-100.

- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Pascual-Leone, A. ve Schmahmann, J.D. (2011). Modulatory effects of theta burst stimulation on cerebellar nonsomatic functions. *Cerebellum*, **10**, 495-503.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A.M. ve Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, **64**, 566-578.
- Dinn, W., Göral, F., Adigüzel, S., Karamürsel, S., Fregni, F. ve Aycicegi-Dinn, A. (2017). Effectiveness of tDCS blinding protocol in a sham-controlled study. *Brain Stimulation*, **10**, 401.
- Domínguez, D.J.F., Poudel, G., Stout, J.C., Gray, M., Chua, P., Borowsky, B. ve ark. (2017). Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data. *Cortex*, **92**, 139-149.
- Dorsey, E.R., Beck, C.A., Darwin, K., Nichols, P., Brocht, A.F., Biglan, K.M. ve ark. (2013). Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurology*, **70**, 1520-1530.
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G.L., Pascual-Leone, A. ve Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, **582**, 27-31.
- Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L.J., Moser, D.J., Smith, M.M. ve ark. (2010). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*, **75**, 500-507.
- Dumas, E.M., van den Bogaard, S.J., Middelkoop, H.A. ve Roos, R.A. (2013a). A review of cognition in Huntington's disease. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, **5**, 1-18.

- Dumas, E.M., van den Bogaard, S.J., Hart, E.P., Soeter, R.P., van Buchem, M.A., van der Grond, J. ve ark. (2013b). Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuroimage: Clinical*, **2**, 377-384.
- Eddy, C.M., Shapiro, K., Clouter, A., Hansen, P.C. ve Rickards, H.E. (2017). Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **77**, 75-82.
- Ellfolk, U., Joutsa, J., Rinne, J.O., Parkkola, R., Jokinen, P. ve Karrasch, M. (2014). Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **121**, 33-40.
- Feigin, A., Leenders, K.L., Moeller, J.R., Missimer, J., Kuenig, G., Spetsieris, P. ve ark. (2001). Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, **42**, 1591-1595.
- Feigin, A., Tang, C., Ma, Y., Mattis, P., Zgaljardic, D., Guttman, M. ve ark. (2007). Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. *Brain*, **130**, 2858-2867.
- Filho, P.R., Vercelino, R., Cioato, S.G., Medeiros, L.F., de Oliveira, C., Scarabelot, V.L. ve ark. (2016). Transcranial direct current stimulation(tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **64**, 44-51.
- Fisher, E.R. ve Hayden, M.R.(2014). Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk. *Movement Disorders*, **29**, 105-114.

- Folstein, M.F., Folstein, S.E. ve McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, **12**, 189-198.
- Fossum, B., Holmberg, H. ve Reinvang, I. (1992). Spatial and symbolic factors in performance on the Trail Making Test. *Neuropsychology*, **6**, 71-75.
- Franciosi, S., Shim, Y., Lau, M., Hayden, M.R. ve Leavitt, B.R. (2013). A systematic review and meta-analysis of clinical variables used in Huntington disease research. *Movement Disorders*, **28**, 1987-1994.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H.M., Ji, Y., Cohen, L.G. ve ark. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, **66**, 198-204.
- Fritz, N.E., Hamana, K., Kelson, M., Rosser, A., Busse, M. ve Quinn, L. (2016). Motor-cognitive dual-task deficits in individuals with early-mid stage Huntington disease. *Gait & Posture*, **49**, 283-289.
- Gawryluk, J.R., Mazerolle, E.L., Beyea, S.D. ve D'Arcy, R.C. (2014). Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 589.
- Genova, H.M., Hillary, F.G., Wylie, G., Rypma, B. ve Deluca, J. (2009). Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **15**, 383-393.
- Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Farrow, M., Cunnington, R., Stout, J., Bradshaw, J. ve ark. (2007). Increased cortical recruitment in Huntington's disease using a Simon task. *Neuropsychologia*, **45**, 1791-1800.

- Georgiou-Karistianis, N. (2009). A peek inside the Huntington's brain: will functional imaging take us one step closer in solving the puzzle? *Experimental Neurology*, **220**, 5-8.
- Georgiou-Karistianis, N., Poudel, G.R., Domínguez, D.J.F., Langmaid, R., Gray, M.A., Churchyard, A. ve ark. (2013). Functional and connectivity changes during working memory in Huntington's disease: 18 month longitudinal data from the IMAGE-HD study. *Brain and Cognition*, **83**, 80-91.
- Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P.E. ve Corey-Bloom, J.(2013). Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Huntington's disease. *Movement Disorders*, **28**, 1744-1747.
- Gómez-Ansón, B., Alegret, M., Muñoz, E., Monté, G.C., Alayrach, E., Sánchez, A. ve ark. (2009). Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relates to visuomotor performance and CAG number. *Parkinsonism & Related Disorders*, **15**, 213-219.
- Gray, J.M., Young, A.W., Barker, W.A., Curtis, A. ve Gibson, D. (1997). Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain*, **120**, 2029-2038.
- Gray, M.A., Egan, G.F., Ando, A., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J.C. ve ark. (2013). Prefrontal activity in Huntington's disease reflects cognitive and neuropsychiatric disturbances: the IMAGE-HD study. *Experimental Neurology*, **239**, 218-228.
- Greenstein, P.E., Vonsattel, J-P.G., Margolis, R.L. ve Joseph, J.T. (2007). HDL-2 neuropathology. *Movement Disorders*, **22**, 1416-1423.
- Gregory, S., Klöppel, S., Scheller, S., Minkova, L., Razi, A., Durr, A. ve ark. (2016). Compensation in preclinical Huntington's disease: evidence from the Track-ON HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **87**,

A1–A120.

- Gurd, J.M., Amunts, K., Weiss, P.H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J.C. ve ark. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain*, **125**, 1024-1038.
- Harper, P. S., Lim, C. ve Craufurd, D. (2000). Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. *Journal of Medical Genetics*, **37**, 567-571.
- Harrington, D.L., Rubinov, M., Durgerian, S., Mourany, L., Reece, C., Koenig, K. ve ark. (2015). Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. *Brain*, **138**, 2332-2346.
- Hartig, M.B., Hörtnagel, K., Garavaglia, B., Zorzi, G., Kmiec, T., Klopstock, T. ve ark. (2006). Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Annals of Neurology*, **59**, 248-256.
- Haskins, B.A. ve Harrison, M.B. (2000). Huntington's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, **2**, 243-262.
- Hayes, C.J., Stevenson, R.J. ve Coltheart, M. (2007). Disgust and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, **45**, 1135-1151.
- Hayes, C.J., Stevenson, R.J. ve Coltheart, M. (2009). The processing of emotion in patients with Huntington's disease: variability and differential deficits in disgust. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **22**, 249-257.
- Hedreen, J.C. ve Folstein, S.E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *The Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **54**, 105-120.

- Henry, J.D., Crawford, J.R. ve Phillips, L.H. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology*, **19**, 243-252.
- Hill, A.T., Fitzgerald, P.B. ve Hoy, K.E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, **9**, 197-208.
- Hirshorn, E.A. ve Thompson-Schill, S.L. (2006). Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*, **44**, 2547-2557.
- Ho, A.K., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Barker, R.A., Rosser, A.E. ve Hodges, J.R. (2002). Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychologia*, **40**, 1277-1284.
- Ho, A.K., Sahakian, B.J., Brown, R.G., Barker, R.A., Hodges, J.R., Ané, M.N. ve ark. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, **61**, 1702-1706.
- HORIZON Investigators of the Huntington Study Group ve European Huntington's Disease Network. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease. *JAMA Neurology*, **70**, 25-33.
- Hoth, K.F., Paulsen, J.S., Moser, D.J., Tranel, D., Clark, L.A. ve Bechara, A. (2007). Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **29**, 365-376.

- Huntington, G. (1872). On chorea. *The Medical and Surgical Reporter* **26**, 320–321.
- Huntington's disease collaborative research group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, **72**, 971-983.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Movement Disorders*, **11**, 136-142.
- Huntington Study Group. (2006). Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, **66**, 366-372.
- Huntington Study Group Reach2HD Investigators. (2015). Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, **14**, 39-47.
- Huntington Study Group, Frank, S., Testa, C.M., Stamler, D., Kayson, E., Davis, C. ve ark. (2016). Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **316**, 40-50.
- International Huntington Association (IHA) ve the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*, **44**, 1533-1536.
- Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S. ve Wassermann, E.M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, **64**, 872-875.
- Jacobson, S.C., Blanchard, M., Connolly, C.C., Cannon, M. ve Garavan, H. (2011). An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, **77**, 60-70.

- Joel, D. ve Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, **63**, 363-379.
- Johnson, S.A., Stout, J.C., Solomon, A.C., Langbehn, D.R., Aylward, E.H., Cruce, C.B. ve ark. (2007). Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*, **130**, 1732-1744.
- Jurgens, C.K., van de Wiel, L., van Es, A.C., Grimbergen, Y.M., Witjes-Ané, M.N., van der Grond, J. ve ark. (2008). Basal ganglia volume and clinical correlates in 'preclinical' Huntington's disease. *Journal of Neurology*, **255**, 1785-1791.
- Kambouris, M., Bohlega, S., Al-Tahan, A. ve Meyer, B.F. (2000). Localisation of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington's disease-like disorder to 4p15.3. *The American Journal of Human Genetics*, **66**, 445-452.
- Kalu, U.G., Sexton, C.E., Loo, C.K. ve Ebmeier, K.P. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, **42**, 1791-1800.
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C. ve ark. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, **31**, 15284-15293.
- Kemmerer, D., Castillo, J.G., Talavage, T., Patterson, S. ve Wiley, C. (2008). Neuroanatomical distribution of five semantic components of verbs: evidence from fMRI. *Brain and Language*, **107**, 16-43.
- Kirkwood, S.C., Siemers, E., Stout, J.C., Hodes, M.E., Conneally, P.M., Christian, J.C. ve ark. (1999). Longitudinal cognitive and motor changes among

presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Archives of Neurology*, **56**, 563-568.

- Kleiner-Fisman, G., Rogaeva, E., Halliday, W., Houle, S., Kawarai, T., Sato, C. ve ark. (2003). Benign hereditary chorea: clinical, genetic, and pathological findings. *Annals of Neurology*, **54**, 244-247.
- Klöppel, S., Draganski, B., Siebner, H.R., Tabrizi, S.J., Weiller, C. ve Frackowiak, R.S. (2009). Functional compensation of motor function in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain*, **132**, 1624-1632.
- Klöppel, S., Gregory, S., Scheller, E., Minkova, L., Razi, A., Durr, A. ve ark. (2015). Compensation in Preclinical Huntington's Disease: Evidence From the Track-On HD Study. *EBioMedicine*, **2**, 1420-1429.
- Krause, A., Hetem, C., Holmes, S.E. ve Margolis, R.L. (2005). HDL-2 mutations are an important cause of HD in patients with African ancestry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **76**, A16-A26.
- Krawczyk, D.C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **26**, 631-664.
- Koide, R., Kobayashi, S., Shimohata, T., Ikeuchi, T., Maruyama, M., Saito, M. ve ark. (1999). A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Human Molecular Genetics*, **8**, 2047-2053.
- Kotz, S.A., Schwartze, M. ve Schmidt-Kassow, M. (2009). Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex*, **45**, 982-990.

- Koutsis, G., Karadima, G., Kladi, A. ve Panas, M. (2014). Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 726-730.
- Langbehn, D.R., Brinkman, R.R., Falush, D., Paulsen, J.S., Hayden, M.R. ve International Huntington's Disease Collaborative Group. (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*, **65**, 267-277.
- Larsson, M.U., Almkvist, O., Luszcz, M.A. ve Wahlin, T.B. (2008) Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology*, **22**, 596-605.
- Lasker, A.G. ve Zee, D.S. (1997) Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Research*, **37**, 3639-3645.
- Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Lange, K.W. ve Robbins, T.W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, **119**, 1633-1645.
- Lee, J.M., Ramos, E.M., Lee, J.H., Gillis, T., Mysore, J.S., Hayden, M.R. ve ark. (2012). CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*, **78**, 690-695.
- Lefaucheur, J.P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H. ve ark. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, **125**, 2150-2206.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E. ve Dom, R. (2002). Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurologica Scandinavica*, **106**, 131-141.

- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E. ve Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *Journal of Neurology*, **251**, 935-942.
- Lepron, E., Péran, P., Cardebat, D. ve Démonet, J.F. (2009). A PET study of word generation in Huntington's disease: effects of lexical competition and verb/noun category. *Brain and Language*, **110**, 49-60.
- Lewis, C.M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G.L. ve Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 17558-17563.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., ve Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Lichter, D.G. ve Hershey, L.A. (2010). Before chorea: pre-Huntington mild cognitive impairment. *Neurology*, **75**, 490-491.
- Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F. ve Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, **125**, 2238-2247.
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L.L., Nair, D. ve Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, **75**, 2176-2184.
- Liu, W., Yang, J., Chen, K., Luo, C., Burgunder, J., Gong, Q. ve Shang, H. (2016). Resting-state fMRI reveals potential neural correlates of impaired

cognition in Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **27**, 41-46.

- Lundervold, A.J. ve Reinvang, I.(1991). Neuropsychological findings and depressive symptoms in patients with Huntington's disease. *Scandinavian Journal of Psychology*, **32**, 275-283.
- Lundervold, A.J., Reinvang, I. ve Lundervold, A. (1994). Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scandinavian Journal of Psychology*, **35**, 38-47.
- Margolis, R.L., Holmes, S.E., Rosenblatt, A., Gourley, L., O'Hearn, E., Ross C.A. ve ark. (2004). Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Annals of Neurology*, **56**, 670-674.
- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C. ve Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, **38**, 143-162.
- Maroof, D.A., Gross, A.L. ve Brandt, J. (2011). Modeling longitudinal change in motor and cognitive processing speed in presymptomatic Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **33**, 901-909.
- Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., van Duijn, E., Fernandez-Bobadilla, R., Carceller, M., Pagonabarraga, J. ve ark. (2016). Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **25**, 58-64.
- Mascalchi, M., Lolli, F., Della Nave, R., Tessa, C., Petralli, R., Gavazzi, C. ve ark. (2004). Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain. *Radiology*, **232**, 867-73.

- Mazoyer, B., Houdé, O., Joliot, M., Mellet, E. ve Tzourio-Mazoyer, N. (2009). Regional cerebral blood flow increases during wakeful rest following cognitive training. *Brain Research Bulletin*, **80**, 133-138.
- McDonald, C.R., Delis, D.C., Norman, M.A., Tecoma, E.S. ve Irarui-Madozi, VI. (2005). Is impairment in set-shifting specific to frontal-lobe dysfunction? Evidence from patients with frontal-lobe or temporal-lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **11**, 477-481.
- McGarry, A. ve Biglan, K.M. (2017). Preclinical motor manifestations of Huntington disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **144**, 93-98.
- Mead, S., Poulter, M., Beck, J., Webb, T.E., Campbell, T.A., Linehan, J.M. ve ark. (2006). Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation--molecular analysis of phenotypic heterogeneity. *Brain*, **129**, 2297-2317.
- Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K. ve ark. (2012). Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *Journal of Neuroscience*, **32**, 1859-1866.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M.T., Ulm, L., Volk, C. ve Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, **11**, 1032-1040.
- Mendonca, M.E., Simis, M., Grecco, L.C., Battistella, L.R., Baptista, A.F. ve Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, **10**, 68.

- Mestre, T.A., van Duijn, E., Davis, A.M., Bachoud-Lévi, A.C., Busse, M., Anderson, K.E. ve ark. (2016). Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, **31**, 1466-1478.
- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N. ve ark. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **6**, 350.
- Mickes, L., Jacobson, M., Peavy, G., Wixted, J.T., Lessig, S., Goldstein, J.L. ve ark. (2010). A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*, **25**, 2229-2233.
- Miskin, N., Thesen, T., Barr, W.B., Butler, T., Wang, X., Dugan, P. ve ark. (2016). Prefrontal lobe structural integrity and trail making test, part B: converging findings from surface-based cortical thickness and voxel-based lesion symptom analyses. *Brain Imaging and Behavior*, **10**, 675-685.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F.T., Bramati, I.E. ve Andreiuolo, P.A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, **60**, 900-905.
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F. ve Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, **44**, 1984-1994.
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., Kirilina, E. ve Heekeren, H.R. (2016). Changes in Effective Connectivity Between Dorsal and Ventral Prefrontal Regions Moderate Emotion Regulation. *Cerebral Cortex*, **26**, 1923-1937.
- Morrison, P.J. (2012). Prevalence estimates of Huntington disease in Caucasian populations are gross underestimates. *Movement Disorders*, **27**, 1707-1708.

- Mrazik, M., Millis, S. ve Drane, D.L. (2010). The oral_trail_making test: effects of age and concurrent validity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **25**, 236-243.
- Müller, S.V., Jung, A., Preinfalk, J., Kolbe, H., Ridao-Alonso, M., Dengler, R. ve ark. (2002). Disturbance of "extrinsic alertness" in Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **24**, 517-526.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I. ve ark. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**, 695-699.
- Niendam, T.A., Laird, A.R., Ray, K.L., Dean, Y.M., Glahn, D.C. ve Carter, C.S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, **12**, 241-268.
- Nithianantharajah, J. ve Hannan, A.J. (2011). Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **35**, 331-339.
- Nitsche, M.A. ve Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, **527**, 633-639.
- Nitsche, M.A. ve Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, **57**, 1899-1901.

- Nitsche, M.A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N. ve ark. (2003a). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, **553**, 293-301.
- Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W ve ark. (2003b). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *The Journal of Cognitive Neuroscience*, **15**, 619-626.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F. ve Paulus, W. (2003c). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, **114**, 2220-2222.
- Nopoulos, P.C., Aylward, E.H., Ross, C.A., Johnson, H.J., Magnotta, V.A., Juhl, A.R. ve ark. (2010). Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiology of Disease*, **40**, 544-554.
- Nopoulos, P.C., Aylward, E.H., Ross, C.A., Mills, J.A., Langbehn, D.R., Johnson, H.J. ve ark. (2011). Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment. *Brain*, **134**, 137-142.
- O'Rourke, J.J., Beglinger, L.J., Smith, M.M., Mills, J., Moser, D.J., Rowe, K.C. ve ark. (2011). The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease progression to test performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **33**, 567-579.
- Orth, M., Handley, O.J., Schwenke, C., Dunnett, S.B., Craufurd, D., Ho, A.K. ve ark. (2010). Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. Version 2. *PLoS Currents*, **2**, RRN1184.

- Öktem-Tanör, Ö., Uysal-Cantürk, P., Demirtaş-Tatlıdede, A., Bilgiç, B., Hanağası, H. ve Gürvit, H. (2018). Set Değiştirme Değerlendirmesi İçin Sözel Bir Test: Öktem-Sessel İz Sürme Testi (Ö-SİST). 8. *Ulusal Alzheimer Kongre Kitapçığı*, Kıbrıs.
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M.F., Pogarell, O., Leicht, G. ve ark. (2013) Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimulation*, **6**, 690-695.
- Paoli, R.A., Botturi, A., Ciammola, A., Silani, V., Prunas, C., Lucchiari, C. ve ark. (2017). Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sciences*, **7**, pii: E67.
- Papoutsis, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S.J. ve Stout, J.C. (2014). The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Movement Disorders*, **29**, 673-683.
- Patel, V.P., Walker, L.A.S. ve Feinstein, A. (2017). Deconstructing the symbol digit modalities test in multiple sclerosis: The role of memory. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **17**, 184-189.
- Paul, R., Flanigan, T.P., Tashima, K., Cohen, R., Lawrence, J., Alt, E. ve ark. (2005). Apathy correlates with cognitive function but not CD4 status in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **17**, 114-118.
- Paulsen, J.S., Ready, R.E., Hamilton, J.M., Mega, M.S. ve Cummings, J.L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **71**, 310-314.
- Paulsen, J.S., Zimbelman, J.L., Hinton, S.C., Langbehn, D.R., Leveroni, C.L., Benjamin, M.L. ve ark. (2004). fMRI biomarker of early neuronal dysfunction

in presymptomatic Huntington's Disease. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **25**, 1715-1721.

- Paulsen, J.S., Langbehn, D.R., Stout, J.C., Aylward, E., Ross, C.A., Nance, M. ve ark. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **79**, 874-880.
- Paulsen, J. S. (2009). Biomarkers to predict and track diseases. *Lancet Neurology*, **8**, 776-777.
- Paulsen, J.S. (2010). Early Detection of Huntington Disease. *Future Neurology*, **5**, 1.
- Paulsen, J.S., Nopoulos, P.C., Aylward, E., Ross, C.A., Johnson, H., Magnotta, V.A. ve ark. (2010). Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Research Bulletin*, **82**, 201-207.
- Paulsen, J.S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **11**, 474-483.
- Paulus, W. (2004). Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, **57**, 708-714.
- Penney, J.B.Jr., Young, A.B., Shoulson, I., Starosta-Rubenstein, S., Snodgrass, S.R., Sanchez-Ramos, J. ve ark. (1990). Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Movement Disorders*, **5**, 93-99.
- Penolazzi, B., Pastore, M. ve Mondini, S. (2013). Electrode montage dependent effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency. *Behavioural Brain Research*, **248**, 129-135.

- Péran, P., Rascol, O., Démonet, J.F., Celsis, P., Nespoulous, J.L., Dubois, B. ve ark. (2003). Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **18**, 150-156.
- Péran, P., Démonet, J.F., Pernet, C. ve Cardebat, D. (2004). Verb and noun generation tasks in Huntington's disease. *Movement Disorders*, **19**, 565-571.
- Péran, P., Cardebat, D., Cherubini, A., Piras, F., Luccichenti, G., Peppe, A. ve ark. (2009). Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study. *Cortex*, **45**, 960-971.
- Péran, P., Démonet, J.F., Cherubini, A., Cardebat, D., Caltagirone, C. ve Sabatini, U. (2010). Mental representations of action: the neural correlates of the verbal and motor components. *Brain Research*, **1328**, 89-103.
- Pereira, J.B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M.J., Sala-Llloch, R., Compta, Y. ve ark. (2013). Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, **6**, 16-24.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, **360**, 781-795.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller, W.C. ve Tröster, A.I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **21**, 435-443.
- Plotkin, J.L. ve Surmeier, D.J. (2015). Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, **33**, 53-62.

- Podda, M.V., Cocco, S., Mastrodonato, A., Fusco, S., Leone, L., Barbati, S.A. ve ark. (2016). Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression. *Scientific Reports*, **6**, 22180.
- Polanía, R., Nitsche, M.A. ve Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, **32**, 1236-1249.
- Ponsford, J. ve Kinsella, G. (1992). Attentional deficits following closed-head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **14**, 822-838.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. ve Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, **72**, 208-214.
- Poudel, G.R., Egan, G.F., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J.C. ve Georgiou-Karistianis, N. (2014). Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **39**, 87-96.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, **114**, 589-595.
- Puri, R., Hinder, M.R., Fujiyama, H., Gomez, R., Carson, R.G. ve Summers, J.J. (2015). Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS-induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **7**, 107.
- Ramos-Arroyo, M.A., Moreno, S. ve Valiente, A. (2005). Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct

genetic testing. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **76**, 337-342.

- Reading, S.A., Yassa, M.A., Bakker, A., Dziorny, A.C., Gourley, L.M., Yallapragada, V. ve ark. (2005). Regional white matter change in pre-symptomatic Huntington's disease: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research*, **140**, 55-62.
- Reedeker, N., Bouwens, J.A., van Duijn, E., Giltay, E.J., Roos, R.A. ve van der Mast, R.C. (2011). Incidence, course, and predictors of apathy in Huntington's disease: a two-year prospective study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **23**, 434-441.
- Reilmann, R. (2012). An important step towards translation of stem cell therapies in clinical applications for neurodegenerative diseases and beyond? *Movement Disorders*, **27**, 1355-1356.
- Reilmann, R., Leavitt, B.R. ve Ross, C.A. (2014). Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Movement Disorders*, **29**, 1335-1341.
- Reilmann, R. ve Schubert, R. (2017). Motor outcome measures in Huntington disease clinical trials. *Handbook of Clinical Neurology*, **144**, 209-225.
- Ricker, J.H. ve Axelrod, B.N. (1994). Analysis of an Oral Paradigm for the Trail Making Test. *Assessment*, **1**, 47-52.
- Rikani, A.A., Choudhry, Z., Choudhry, A.M., Rizvi, N., Ikram, H., Mobassarrah, N.J. ve ark. (2014). The mechanism of degeneration of striatal neuronal subtypes in Huntington disease. *Annals of Neurosciences*, **21**, 112-114.

- Robins Wahlin, T.B., Bäckman, L., Lundin, A., Haegermark, A., Winblad, B. ve Anvret, M. (2000). High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **102**, 150-161.
- Robins Wahlin, T.B., Lundin, A. ve Dear, K. (2007). Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology*, **21**, 31-44.
- Robins Wahlin, T.B., Larsson, M.U., Luszcz, M.A. ve Byrne, G.J. (2010). WAIS-R features of preclinical Huntington's disease: implications for early detection. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **29**, 342-350.
- Robins Wahlin, T.B. ve Bryne, G. J. (2012). Cognition in Huntington's Disease. *Huntington's Disease - Core Concepts and Current Advances*, Dr Nagehan Ersoy Tunalı (Ed.), ISBN: 978-953-307-953-0, Publisher: Intech.
- Rodrigues, I.T., Ferreira, J.J., Coelho, M., Rosa, M.M. ve Castro-Caldas, A. (2015). Action verbal fluency in Parkinson's patients. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, **73**, 520-525.
- Rodrigues, F.B. ve Wild, E.J. (2018). Huntington's Disease Clinical Trials Corner: February 2018. *Journal of Huntington's Disease*, **7**, 89-98.
- Roos, R.A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **5**, 40.
- Ross, C.A. ve Tabrizi, S.J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, **10**, 83-98.
- Ross, C.A., Aylward, E.H., Wild, E.J., Langbehn, D.R., Long, J.D., Warner, J.H. ve ark. (2014). Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, **10**, 204-216.

- Rosas, H.D., Hevelone, N.D., Zaleta, A.K., Greve, D.N., Salat, D.H. ve Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, **65**, 745-747.
- Rosas, H.D., Tuch, D.S., Hevelone, N.D., Zaleta, A.K., Vangel, M., Hersch, S.M. ve ark. (2006). Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Movement Disorders*, **21**, 1317-1325.
- Rosas, H.D., Salat, D.H., Lee, S.Y., Zaleta, A.K., Pappu, V., Fischl, B. ve ark. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, **131**, 1057-1068.
- Rosas, H.D., Reuter, M., Doros, G., Lee, S.Y., Triggs, T., Malarick, K. ve ark. (2011). A tale of two factors: what determines the rate of progression in Huntington's disease? A longitudinal MRI study. *Movement Disorders*, **26**, 1691-1697.
- Rosser, A. ve Hodges, J.R. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **57**, 1389-1394.
- Roze, E., Saunderson, F. ve Carboche, J. (2008). Pathophysiology of HD: from huntingtin to potential treatments. *Current Opinion in Neurology*, **21**, 497-503.
- Rypma, B. ve Prabhakaran, V. (2009). When less is more and when more is more: The mediating roles of capacity and speed in brain-behavior efficiency. *Intelligence*, **37**, 207-222.
- Sánchez-Castañeda, C., Cherubini, A., Elifani, F., Péran, P., Orobello, S., Capelli, G. ve ark. (2013). Seeking Huntington disease biomarkers by multimodal, cross-sectional basal ganglia imaging. *Human Brain Mapping*, **34**, 1625-1635.

- Sawada, Y., Nishio, Y., Suzuki, K., Hirayama, K., Takeda, A., Hosokai, Y. ve ark. (2012). Attentional set-shifting deficit in Parkinson's disease is associated with prefrontal dysfunction: an FDG-PET study. *PLoS One*, **7**, e38498.
- Scheller, E., Abdulkadir, A., Peter, J., Tabrizi, S.J., Frackowiak, R.S.J. ve Klöppel, S. (2013). Interregional compensatory mechanisms of motor functioning in progressing preclinical neurodegeneration. *Neuroimage*, **75**, 146-154.
- Schiefer, J. (2015). Compensation in the course of Huntington's disease - More than just a hypothesis? *EBioMedicine*, **2**, 1286-1287.
- Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T. ve Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, **3**, 291-304.
- Selekler, K., Cangöz, B. ve Uluç, S. (2010). Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Mobid)'nin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*, **13**, 166-171.
- Semaka, A., Kay, C., Doty, C., Collins, J.A., Bijlsma, E.K., Richards, F. ve ark. (2013). CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*, **50**, 696-703.
- Signorini, M. ve Volpato, C. (2006). Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorders*, **21**, 467-472.
- Silva, P.H.R., Spedo, C.T., Barreira, A.A. ve Leoni, R.F. (2018). Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **20**, 136-143.

- Silveri, M.C., Ciccarelli, N., Baldonero, E., Piano, C., Zinno, M., Soleti, F. ve ark. (2012). Effects of stimulation of the subthalamic nucleus on naming and reading nouns and verbs in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, **50**, 1980-1989.
- Smirni, D., Turriziani, P., Mangano, G.R., Bracco, M., Oliveri, M. ve Cipolotti, L. (2017). Modulating phonemic fluency performance in healthy subjects with transcranial magnetic stimulation over the left or right lateral frontal cortex. *Neuropsychologia*, **102**, 109-115.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (Revised)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Thompson, J. ve Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **24**, 133-145.
- Solomon, A.C., Stout, J.C., Johnson, S.A., Langbehn, D.R., Aylward, E.H., Brandt, J. ve ark. (2007). Verbal episodic memory declines prior to diagnosis in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, **45**, 1767-1776.
- Solomon, A.C., Stout, J.C., Weaver, M., Queller, S., Tomusk, A., Whitlock, K.B. ve ark. (2008). Ten-year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease. *Movement Disorders*, **23**, 1830-1836.
- Sprengelmeyer, R., Lange, H. ve Hömberg, V. (1995). The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain*, **118**, 145-152.
- Sprengelmeyer, R., Young, A.W., Calder, A.J., Karnat, A., Lange, H., Hömberg, V. ve ark. (1996). Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, **119**, 1647-1665.

- Sritharan, A., Egan, G.F., Johnston, L., Horne, M., Bradshaw, J.L., Bohanna, I. ve ark. (2010). A longitudinal diffusion tensor imaging study in symptomatic Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **81**, 257-262.
- Stagg, C.J. ve Nitsche, M.A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, **17**, 37-53.
- Starkstein, S.E., Brandt, J., Folstein, S., Strauss, M., Berthier, M.L., Pearlson, G.D. ve ark. (1998). Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **51**, 1259-1263.
- Starr, P.A., Vitek, J.L. ve Bakay, R.A. (1998). Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery*, **43**, 989-1013; discussion 1013-1015.
- Stevanin, G., Fujigasaki, H., Lebre, A.S., Camuzat, A., Jeannequin, C., Dode, C., ve ark. (2003). Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain*, **126**, 1599-1603.
- Stoffers, D., Sheldon, S., Kuperman, J.M., Goldstein, J., Corey-Bloom, J. ve Aron, A.R. (2010). Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease: an MRI study. *Neurology*, **74**, 1208-1216.
- Stout, J.C., Weaver, M., Solomon, A.C., Queller, S., Hui, S., Johnson, S.A., ve ark. (2007). Are cognitive changes progressive in prediagnostic HD? *Cognitive and Behavioral Neurology*, **20**, 212-218.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C. ve ark. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, **25**, 1-14.

- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, **18**, 643-662.
- Stuss, D.T., Stethem, L.L., Hugenholtz, H., Picton, T., Pivik, J. ve Richard, M.T. (1989). Reaction time after head injury: fatigue, divided and focused attention, and consistency of performance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **52**, 742-748.
- Stuss, D.T., Bisschop, S.M., Alexander, M.P., Levine, B., Katz, D. ve Izukawa, D. (2001). The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, **13**, 230-239.
- Squitieri, F., Andrew, S.E., Goldberg, Y.P., Kremer, B., Spence, N., Zeisler, J. ve ark. (1994). DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Human Molecular Genetics*, **3**, 2103-2114.
- Tabrizi, S.J., Langbehn, D.R., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Durr, A., Craufurd, D. ve ark. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*, **8**, 791-801.
- Tabrizi, S.J., Reilmann, R., Roos, R.A., Durr, A., Leavitt, B., Owen, G. ve ark.(2012). Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *The Lancet Neurology*, **11**, 42-53.
- Tabrizi, S.J., Scahill, R.I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B.R., Roos, R.A. ve ark. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology*, **12**, 637-649.

- Thames, A.D., Foley, J.M., Wright, M.J., Panos, S.E., Ettenhofer, M., Ramezani, A. ve ark. (2012). Basal ganglia structures differentially contribute to verbal fluency: evidence from Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected adults. *Neuropsychologia*, **50**, 390-395.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F. ve ark. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain*, **125**, 1815-1828.
- Thiruvady, D.R., Georgiou-Karistianis, N., Egan, G.F., Ray, S., Sritharan, A., Farrow, M., ve ark. (2007). Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **78**, 127-133.
- Turken, A., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J.V., Dronkers, N.F. ve Gabrieli, J.D. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*, **42**, 1032-1044.
- Ueno, S., Maruki, Y., Nakamura, M., Tomemori, Y., Kamae, K., Tanabe, H. ve ark. (2001). The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nature Genetics*, **28**, 121-122.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H. ve Müller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **107**, 341-348.
- Unmack Larsen, I., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J.E. ve Vogel, A. (2015). Assessing impairment of executive function and psychomotor speed in premanifest and manifest Huntington's disease gene-expansion carriers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **21**, 193-202.

- van Duijn, E., Kingma, E.M. ve van der Mast, R.C. (2007). Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **19**, 441–448.
- van Duijn, E., Craufurd, D., Hubers, A.A., Giltay, E.J., Bonelli, R., Rickards, H. ve ark. (2014). Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **85**, 1411-1418.
- van Duijn, E. (2017). Medical treatment of behavioral manifestations of Huntington disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **144**, 129-139.
- Van Vleet, T.M., DeGutis, J.M., Merzenich, M.M., Simpson, G.V., Zomet, A. ve Dabit, S. (2016). Targeting alertness to improve cognition in older adults: A preliminary report of benefits in executive function and skill acquisition. *Cortex*, **82**, 100-118.
- van Walsem, M.R., Sundet, K., Retterstøl, L. ve Sundseth, Ø. (2010). A double blind evaluation of cognitive decline in a Norwegian cohort of asymptomatic carriers of Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **32**, 590-598.
- Vannorsdall, T.D., Schretlen, D.J., Andrejczuk, M., Ledoux, K., Bosley, L.V., Weaver, J.R. ve ark. (2012). Altering automatic verbal processes with transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Psychiatry*, **3**, 73.
- Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M.C., Gohier, B., Scherer, C. ve ark. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, **14**, 1344-1350.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Kristensen, S., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N.A. ve ark. (2003). The Danish PET/depression project: poor

verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. *Psychiatry Research*, **123**, 49-63.

- Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M. ve Pascual-Leone, A. (2007). Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. **35**, 1113-1124.
- Walker, R.H., Jankovic, J., O'Hearn, R. ve Margolis, R.L. (2003). Phenotypic features of HDL-2. *Movement Disorders*, **18**, 1527-1530.
- Warner, T.T., Williams, L.D., Walker, R.W., Flinter, F., Robb, S.A., Bunday, S.E. ve ark. (1995). A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidoluysian atrophy in four European families. *Annals of Neurology*, **37**, 452-459.
- Watkins, L.H., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E. ve Robbins, T.W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, **38**, 1112-1125.
- Weaver, K.E., Richards, T.L., Liang, O., Laurino, M.Y., Samii, A. ve Aylward, E.H. (2009). Longitudinal diffusion tensor imaging in Huntington's Disease. *Experimental Neurology*, **216**, 525-529.
- Wechsler, D. (1945). *Wechsler memory scale*. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation.
- Wild, E.J. ve Tabrizi, S.J. (2007). HD phenocopy syndromes. *Current Opinion in Neurology*, **20**, 681-687.
- Wilson, R.S. ve Garron, D.C. (1980). Psychological features of Huntington's disease and the problem of early detection. *Social Biology*, **27**, 11-19.

- Wolf, R.C., Sambataro, F., Vasic, N., Schönfeldt-Lecuona, C., Ecker, D. ve Landwehrmeyer, B. (2008). Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease. *Experimental Neurology*, **213**, 137-144.
- Wolf, R.C., Sambataro, F., Vasic, N., Depping, M.S., Thomann, P.A., Landwehrmeyer, G.B., ve ark. (2014). Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease. *Psychological Medicine*, **44**, 3341-3356.
- Woods, S.P., Carey, C.L., Tröster, A.I. ve Grant, I. (2005). HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, **43**, 1144-1151.
- Wyant, K.J., Ridder, A.J. ve Dayalu, P. (2017). Huntington's Disease-Update on Treatments. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **17**,33.
- Yochim, B., Baldo, J., Nelson, A. ve Delis, D.C. (2007). D-KEFS Trail Making Test performance in patients with lateral prefrontal cortex lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **13**, 704-709.
- Zakzanis, K.K. (1998). The subcortical dementia of Huntington's disease. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, **20**, 565-578.
- Zakzanis, K.K., Mraz, R. ve Graham, S.J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, **43**, 1878-1886.
- Zec, R.F., Landreth, E.S., Fritz, S., Grames, E., Hasara, A., Fraizer, W. ve ark. (1999). A comparison of phonemic, semantic, and alternating word fluency in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **14**, 255-264.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 858

Tarih : 27.06.2016

Konu : Prof. Dr. Hakan GÜRVİT

Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 23/05/2016 gün ve 183582 sayı yazısı

Koordinatörlüğünü ve sorumlu araştırmacılığını İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan GÜRVİT' in üstlendiği ve Doç. Dr. Aslı Demirtaş TATLİDEDE' nin yürüteceği 2016/799 dosya numaralı "Huntington Hastalığı'nda Kognitif Fonksiyonlar Transkranal Direk akım Uyarımı İle Modüle Edilebilir mi ?" başlıklı araştırmasına ait; Uzmanlık Tezleri Ve/Veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Araştırma Protokolü (13.06.2016 tarihli, V.1, Türkçe), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (13.06.2016 tarihli, V.1, Türkçe), Taahhütname ve Helsinki Bildirgesi, Sorumlu Araştırmacı Özgeçmişi: (Prof. Dr. Hakan GÜRVİT 13.06.2016 tarihli), Yardımcı Araştırmacı Özgeçmişleri: (Doç. Dr. Aslı Demirtaş TATLİDEDE, 13.06.2016 tarihli, Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL, 17.06.2016), Literatür Kaynağı, kurulumuzun 24/06/2016 tarihli 12 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırmacıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HUNTINGTON HASTALIĞINDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR TRANSKRANİAL DOĞRU AKIM UYARIMI İLE MODÜLE EDİLEBİLİR Mİ

Yazar Asli Demirtaş Tatlıdede

Gönderim Tarihi: 06-Haz-2018 08:19PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 973048283

Dosya adı: LAR_TRANSKRAN_AL_DO_RU_AKIM_UYARIMI_LE_MOD_LE_ED_LEB_L_R_M.docx (187.64K)

Kelime sayısı: 31279

Karakter sayısı: 210967

HUNTINGTON HASTALIĞINDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR
TRANSKRANİAL DOĞRU AKIM UYARIMI İLE MODÜLE
EDİLEBİLİR Mİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aslı	Soyadı	Demirtaş Tatlıdede
Doğ.Yeri	Konya	Doğ.Tar.	29.05.1975
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	50722388320
Email	aslidemirtas@yahoo.com	Tel	+90 533 4234055

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi	2011-devam ediyor
Uzmanlık	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji ABD	2006
Yük.Lis.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)	1999
Lise	Meram Fen Lisesi	1993

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Klinik Fellow	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı	2012-2017
2.	Nöroloji Uzmanı (Mecburi hizmet)	Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji ABD	2009-2012
3.	Davranış Nörolojisi, Noninvazif Beyin Uyarımı Araştırma (Research) Fellow	Harvard Tıp Okulu, Beth Israel Deaconess Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı	2006-2009

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
Almanca	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
Powerpoint	Çok iyi
Stata	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri/Ödülleri

1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI, Arts and Humanities)

1.1. Aydın K, Ciftci K, Terzibasoglu E, Ozkan M, **Demirtas A**, Sencer S, Minareci O. Quantitative proton MR spectroscopic findings of cortical reorganization in the auditory cortex of musicians. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2005;26:128-136.

1.2. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, Pascual-Leone A. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:930-934.

1.3. Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, **Demirtas-Tatlidede A**, Luu D, Motiwala RR, Pascual-Leone A, Cramer SC. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009;40:309-312. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522144.

1.4. Bernabeu M*, **Demirtas-Tatlidede A***, Opisso E, Lopez R, Tormos JM, Pascual-Leone A. Abnormal corticospinal excitability in traumatic diffuse axonal brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2009;26:2185-2193. doi: 10.1089/neu.2008.0859 (* **eşit katılım**).

1.5. Demirtas-Tatlidede A, Yalcin AD, Uysal E, Forta H. Right cerebral hemiatrophy: neurocognitive and electroclinical features. *Epilepsy and Behavior* 2010;17:536-540. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.02.006.

1.6. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, Seidman LJ, Schmahmann JD, Pascual-Leone A. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010;124:91-100. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.015.

1.7. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Pascual-Leone A, Schmahmann JD. Modulatory

effects of theta burst stimulation on cerebellar nonsomatic functions. *Cerebellum* 2011;10:495-503. doi: 10.1007/s12311-010-0230-5.

1.8. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh A, Bernabeu M, Tormos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2012;27:274-92. doi: 10.1097/HTR.0b013e318217df55.

1.9. Demirtas-Tatlidede A, Gurvit H, Oktem-Tanor O, Emre M. Crossed aphasia in a dextral patient with logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders ADAD* 2012;26:282-4. doi: 10.1097/WAD.0b013e31823346c6.

1.10. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh A, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology* 2013;64:566-78. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.020.

1.11. Demirtas-Tatlidede A, Bahar SZ, Gurvit H. Akinetic Mutism without Structural Prefrontal Lesion. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2013;26:59-62. doi: 10.1097/WNN.0b013e31829bd4f5.

1.12. Uysal S, Demirtas-Tatlidede A, Selcuk OY, Yayla V. Diffusion-Weighted Imaging in Eight-and-a-Half Syndrome Presenting with Transient Hemiparesis. *Clinical Neuroradiology* 2013;23:235-36. doi: 10.1007/s00062-012-0175-9.

1.13. Demirtas-Tatlidede A, Schmahmann JD. Morality: Incomplete without the cerebellum? *Brain* 2013;136:e244. doi: 10.1093/brain/awt070.

1.14. Demirtas-Tatlidede A, Yalcin D, Guven Canpolat T. Neurodevelopmental Influences in Psychosis: A Case of Left Cerebral Hemiatrophy and Schizoaffective Disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013; 23: 368-372. doi.org/10.5455/bcp.20130313050207.

1.15. Edwards DJ, Dipietro L, Demirtas-Tatlidede A, Thickbroom GW, Mastaglia FL, Krebs HI, Pascual-Leone A. Movement-generated afference paired with TMS: An associative stimulation paradigm. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 2014;11:31. doi: 10.1186/1743-0003-11-31.

1.16. Kleinberger G, Yamanishi Y, Suarez-Calvet M, Czirr E, Lohmann E, Cuyvers E, Struyfs H, Pettkus N, Lle A, Alcolea D, Fortea J, Willem M, Lammich S, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Antonell A, Ramirez A, Heneka M, Slegers K, van der Zee J, Martin JJ, Engelborghs S, **Demirtas-Tatlidede A**, Zetterberg H, van Broeckhoven C, Gurvit H, Wyss-Coray T, Hardy J, Colonna M, Haass C. TREM2 mutations linked to neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Science Translational Medicine* 2014;6:243ra86. doi: 10.1126/scitranslmed.3009093.

1.17. Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty R, Ronen I, Pascual-Leone A, Fregni F. Long-Term Effects of Contralesional rTMS in Severe Chronic Stroke: Safety, Cortical Excitability, and Relationship with Diffusion Tensor Imaging of Transcallosal Motor Fibers. *Neurorehabilitation* 2015;36:51-59. doi: 10.3233/NRE-141191.

1.18. Çoban A, Gündoğdu G, Poyraz M, Yegen G, **Demirtas-Tatlidede A**, Bilgiç B, Hanagasi HA, Tüzün E, Gürvit H. NMDA receptor encephalitis with cancer of unknown primary origin. *Tumori* 2016 Nov 11;102 (Suppl. 2). doi: 10.5301/tj.5000447.

2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

2.1. Demirtas A, Celik M, Alkim CA, Barkut IK, Sokmen HM. Neurological Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Neurology* 2003; 250:S191.

2.2. Yapici Z, **Demirtas A**, Eraksoy M, Gursoy G. Gray Matter Heterotopia in 31 Children. *European Journal of Paediatric Neurology* 2003; 7:S309.

2.3. Demirtas A, Yalcin AD, Forta H. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome. *Neuromediterranee VI* 2004.

2.4. Orken DN, Anadol U, **Demirtas A**, Kenangil G, Celik M, Forta H. Caudate hemorrhages. *Neuromediterranee VI* 2004.

2.5. Celik M, Kenangil G, **Demirtas A**, Anadol U. Lambert-Eaton Myastenic Syndrome: An unusual presentation. *Neuromuscular Disorders* 2006;16:S181.

- 2.6.** Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, **Demirtas-Tatlhdede A**, Pascual-Leone A, Cramer SC. Safety and Behavioral Effects of a Single Session of High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Stroke. *Stroke* 2008;39:S617.
- 2.7.** Edwards DJ, Dipietro L, **Demirtas-Tatlhdede A**, Thickbroom G, Mastaglia FL, Krebs HI, Pascual-Leone A. Movement-generated Afference Paired with TMS: an associative stimulation paradigm. *Clinical Neurophysiology* 2010;121:S223-224.
- 2.8.** **Demirtas-Tatlhdede A**, Gurvit H, Oktem-Tanor O, Emre M. Crossed Aphasia in a Dextral Patient With Logopenic/Phonological Variant of Primary Progressive Aphasia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2011;23:S6-7.
- 2.9.** **Demirtas-Tatlhdede A**, Freitas C, Cromer J, Safar L, Ongur D, Stone W, Seidman L, Schmahmann JD, Pascual-Leone A. Safety and Proof-of-Principle Study of Cerebellar Vermal Theta-Burst Stimulation in Refractory Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2011;23:S30-31.
- 2.10.** Cabalar M, Uysal S, **Demirtas-Tatlhdede A**, Selcuk H, Kara B, Yayla V. Vertebral Artery Dissection: 10 Cases. *European Journal of Neurology* 2012;S19:524.
- 2.11.** **Demirtas-Tatlhdede A**, Alonso-Alonso M, Shetty R, Ronen I, Pascual-Leone A, Fregni F. Transcallosal Fiber Integrity Correlates with rTMS-induced Motor Improvement in Severe Stroke. *European Journal of Neurology* 2012;S19:64.
- 2.12.** Gurvit H, Pular N, **Demirtas-Tatlhdede A**, Yildirim E, Bilgic B, Cakmur R, Hanagasi H. MDS-UPDRS Dopamine Dysregulation Syndrome Score Correlate with Iowa Gambling Task Performance. *Movement Disorders* 2013;28:S118.
- 2.13.** Matur Z, **Demirtas-Tatlhdede A**, Vanlı-Yavuz EN, Bilgic B, Altın U, Altunhalka A, Oge AE. Can rTMS be useful in the symptomatic treatment of cortical basal ganglionic degeneration? *Clinical Neurophysiology* 2016;127:E120.
- 2.14.** **Demirtas-Tatlhdede A**, Matur Z, Bilgic B, Hanagasi H, Emre M, Gurvit H, Oge AE. Theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation in a case with cortical-basal

ganglionic degeneration. *Movement Disorders* 2016;31:S709.

2.15. Gurvit H, Bilgic B, Ozdag AN, Tepgec F, Sahin E, Tufekcioglu Z, **Demirtas-Tatlidede A**, Hanagasi H, Karadeniz D. Sporadic Fatal Insomnia in a Young Man. *Alzheimers&Dementia*, 2016;12; P496-497.

2.16. Haley AP, Prinsloo S, **Demirtas-Tatlidede A**. Neuromodulation of emotion, cognition and behavior. *Psychosomatic Medicine* 2017;79; A148.

2.17. Demirtas-Tatlidede A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for regulation of affect, mood and emotion. *Psychosomatic Medicine* 2017;79; A149.

2.18. Soncu-Buyukiscan E, Yildirim E, **Demirtas-Tatlidede A**, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H. The Relationship between Affective Personality Traits and Cognitive Performance within the Alzheimer's Disease Continuum. *European Congress of Psychology*, 2017.

2.19. Ulaşoğlu Yıldız C, Eryürek K, Karaaslan Z, **Demirtaş-Tatlidede A**, Bilgiç B, Hanagasi H, Demiralp T, Gürvit H. Resting State Network Alterations in Spinocerebellar Ataxia. *Human Brain Mapping*, 2017.

2.20. Yildirim E, Soncu Buyukiscan E, Kurt E, Ulasoglu Yildiz C, **Demirtas Tatlidede A**, Bilgiç B, Hanagasi H, Bayram A, Acar B, Demiralp T, Gurvit IH. Differential Resting State Connectivity and Its Relationship with Cognitive Performance Among Participants with Subjective Cognitive Impairment (SCI), Mild Cognitive Impairment (MCI), and Early Stage Alzheimer's Disease (AD) . *Alzheimer's & Dementia*, 2017;13; P744–P745.

2.21. Gurvit IH, Soncu Buyukiscan E, Yildirim E, Bilgiç B, **Demirtas Tatlidede A**, Alaylıoğlu M, Gezen Ak D, Dursun E Yilmazer S, Hanagasi H. The Relationship Between CSF Amyloid Beta Concentrations and Free and Cued Recall Performance Among Participants with Amnestic Mild Cognitive Impairment . *Alzheimer's & Dementia*, 2017;13; P362.

2.22. Soncu Buyukiscan E, Yildirim E, **Demirtas Tatlidede A**, Bilgiç B, Alaylıoğlu M,

Gezen-Ak D, Dursun E, Yılmaz S, Hanagasi H, Gurvit IH. Intercorrelations Between CSF Amyloid Beta Levels and Neuropsychological Profiles Among Participants with Subjective Cognitive Impairment and MCI of the Amnestic Type . *Alzheimer's & Dementia*, 2017;13; P387–P388.

2.23. Yildirim E, Soncu Buyukiscan E, **Demirtas Tatlıdede A**, Başar Bilgiç B, Hanagasi H, Gurvit IH . A Comparison of Affective Theory of Mind Abilities Between Participants with Amnestic Mild Cognitive Impairment and Healthy Controls . *Alzheimer's & Dementia*, 2017;13; P808–P809.

2.24. Hanagasi H, Karaarslan Z, Bilgiç B, Tüfekçioğlu Z, **Demirtaş Tatlıdede A**, Gürvit H, Emre M. Video-oculography assessment in neurodegenerative ataxias and Neimann Pick Type C. *Mov Disord*. 2017; 32 (suppl 2).

3. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

3.1. Demirtas-Tatlıdede A, Pascual-Leone A. Transcranial Magnetic Stimulation. In Ingram R (Ed.), The International Encyclopedia of Depression. 564-567 pp., New York, NY, USA, Springer Publishing Company, 2009.

3.2. Yalcin AD, **Demirtas-Tatlıdede A**. Panayiotopoulos syndrome: Clinical, encephalographic, genetic and neurocognitive characteristics. In Hosten W, Burtsev A (Eds.), Seizures and Anti-Epileptic Drugs. 133-145 pp., Hauppauge, NY, USA, Nova Science Publishers Inc., 2012.

4. Ödüller

4.1. Uluslararası Burs ve Ödüller

4.1.1. American Neuropsychiatric Association (ANPA) Genç Araştırmacı Ödülü, Denver, CO, USA, 2011.

Demirtas-Tatlıdede A, Freitas C, Cromer J, Safar L, Ongur D, Stone W, Seidman L, Schmahmann JD, Pascual-Leone A. Safety and Proof-of-Principle Study of Cerebellar Vermal Theta-Burst Stimulation in Refractory Schizophrenia.

4.1.2. European Neurological Society (ENS), ‘Young Neurologist in Training’ Bursu, Nice, Fransa, 2008.

4.1.3. European Neurological Society (ENS), ‘Young Neurologist in Training’ Bursu, Lozan, İsviçre, 2006.

4.1.4. Cochrane Neurological Network Bursu, Avrupa’da Kanıta Dayalı Nöroloji Eğitimi Çalıştayları (Finans: Avrupa Birliği), 2005-2006.

4.2. Ulusal Burs ve Ödüller

4.2.1. 2219-TÜBİTAK Uluslararası Doktora Sonrası Araştırma Bursu, 2007-2008.

Araştırma projesi: Therapeutic effect of repetetive transcranial magnetic stimulation after severe stroke: A study guided by Diffusion Tensor Imaging, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

4.2.2. Türk Nöroloji Derneği Ödülleri, Klinik Araştırma Ödülleri, Üçüncülük Ödülü, 2004.

Aydın K, Çiftçi K, Terzibaşoğlu E, Özkan M, **Demirtas A**, Sencer S, Minareci Ö. Müziğin İnsan Beynindeki Ayak İzleri: Müzisyenlerin İşitme Kortekslerindeki Kortikal Reorganizasyonun Kantitatif MR Spektroskopi Bulguları.

4.2.3. Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, Bildiri Ödülleri, Üçüncülük Ödülü, 2016.

Tepgec F, Bilgic B, Toksoy G, **Demirtas-Tatlidede A**, Tufekcioglu Z, Hanagasi H, Gurvit H, Uyguner ZO, Basaran S. Erken Başlayan Alzheimer Hastalığında PSEN1 ve APP gen mutasyonlarının araştırılması.

4.2.4. Ulusal Alzheimer Kongresi, Bildiri Ödülleri, İkincilik Ödülü, 2017.

Demirtas-Tatlidede A, Bilgic B, Ozkan G, Tufekcioglu Z, Mudun A, Unal S, Hanagasi H, Gurvit H. Afazi ile Giden Kortikobazal Sendromda Alzheimer ve

Non-Alzheimer Patolojilerin Karşılaştırılması: Biyobelirteçler ve FDG-PET Görüntüleme Rehberliğinde bir Çalışma.

4.2.5. Türk Nöroloji Derneği Ödülleri, Klinik Araştırma Ödülleri, Üçüncülük Ödülü, 2017.

Yildirim E, Soncu Büyükişcan E, Bilgiç B, **Demirtaş Tatlıdede A**, Alaylıoğlu M, Gezen Ak D, Dursun E, Yılmaz S, Hanağası H, Gürvit H. Hafif Kognitif Bozukluk ve Subjektif Kognitif Bozukluk Hastalarındaki Amiloid Beta Seviyesine Göre Kognitif İşlevler Farklılaşır mı?

4.2.6. Ulusal Alzheimer Kongresi, Bildiri Ödülleri, Üçüncülük Ödülü, 2018.

Öktem-Tanör Ö, Uysal-Cantürk P, **Demirtaş-Tatlıdede A**, Bilgiç B, Hanağası H, Gürvit H. Set Değiştirme Değerlendirmesi İçin Sözel Bir Test: Öktem-Sessel İz Sürme Testi (Ö-SİST).

