

ENVIRONMENTAL AND NEURODEGENERATIVE THREATS TO BRAIN HEALTH

Editor:

MEHMET CİHAN YAVAŞ



BİDGE Yayınları

Environmental and Neurodegenerative Threats To Brain Health

Editör: MEHMET CİHAN YAVAŞ

ISBN: 978-625-8989-56-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS	1
--	---

MEHMET CİHAN YAVAŞ

NEUROTOXIC EFFECTS OF ENVIRONMENTAL POLLUTANTS	13
---	----

BEKİR GÜNERİ, MEHMET CİHAN YAVAŞ

STRUCTURAL AND MICROSTRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS IN SUBFIELD OF THE HIPPOCAMPUS IN PARKINSON'S DISEASE	31
--	----

CEMİLE AVCI AKAN

BÖLÜM 1

NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS

MEHMET CİHAN YAVAŞ¹

Introduction

Electromagnetic Fields and Exposure

Exposure to electromagnetic fields (EMFs) has become an unavoidable component of modern life with the proliferation of mobile communication technologies. The effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMFs) on the central nervous system, in particular, have been extensively researched over the past two decades. Experimental studies on human volunteers have shown that RF exposure, similar to cell phone signals, can cause minor changes in electroencephalography (EEG) activity and sleep architecture; however, a clinically significant association between these changes and health outcomes has not yet been established. Furthermore, studies on cognitive performance, attention, and reaction time have failed to demonstrate consistent and reproducible negative effects. Nevertheless, experimental and epidemiological studies indicate that

¹ Assoc. of Prof. Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Mardin Türkiye.
Orcid: 0000-0002-2923-050X.

some uncertainties remain regarding the neurobiological effects of RF-EMFs. Systematic reviews evaluating the potential effects of long-term exposure, particularly in children and adolescents, highlight that current evidence generally has low to moderate certainty and that higher-quality prospective studies are needed to establish a causal relationship. Current scientific consensus is that there is no strong evidence to support proven harmful effects on the nervous system from RF-EMF levels below international exposure limits, but research into neurophysiological changes and long-term outcomes is needed (Van Rongen et al., 2009; Bodewein et al., 2022).

Fundamental Biophysical Mechanisms of Electromagnetic Fields

Ion Channels

With the advancement of technology today, humans are exposed to electromagnetic fields in both a very low and a wide frequency spectrum. Research indicates that electromagnetic fields can interact with biological systems and particularly affect fundamental cellular processes such as the activity of ion channels in the cell membrane, transmembrane potential, and the cell cycle. The increase in human exposure to millimeter waves and terahertz frequencies, whose applications have rapidly expanded in recent years, necessitates a broader understanding of the biological effects and safety limits of these frequencies (Romanenko et al., 2017). It has been suggested that low-intensity electromagnetic fields may be associated with neurodegenerative processes and may contribute to the pathogenesis of Alzheimer's disease, and researchers have reported that they increase amyloid beta and amyloid precursor protein levels in experimental animals with AD (Pall, 2022). However, in a cell culture study, they reported that exposure of neuroblastoma (IMR32) cells to 50 Hz electromagnetic fields

increased the expression of the voltage-gated Ca^{2+} channel subunit $\alpha 1$ (Grassi et al., 2004). The opening and closing of neuronal ion channels generally occur via voltage- and ligand-dependent channels, and even very low-frequency electromagnetic fields at the microvolt level can alter the neuronal membrane potential, leading to certain physiological changes (Mathie et al., 2003).

Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress Mechanisms

Exposure to radiofrequency radiation from cell phones affects the expression of many proteins. This may occur via MAPK (mitogen-activated protein kinase) cascades that regulate all cellular processes. It has been reported that the initial effect is mediated by NADH oxidase in the plasma membrane, which rapidly produces ROS (reactive oxygen species) (Friedman et al., 2007). A similar study experimentally investigated the effect of 872 MHz radiofrequency (RF) radiation on intracellular reactive oxygen species (ROS) production. It was reported that exposure to radiofrequency electromagnetic fields in human SH-SY5Y neuroblastoma cells increased ROS production (Luukkonen et al., 2009). Although there is evidence that static and very low-frequency electromagnetic fields increase oxidative stress, detailed studies are needed to elucidate the mechanism (Lai, 2019).

NMDA Receptor and Glutamatergic Hyperactivity

NMDA receptors, which are critical for brain development and the maintenance of normal nervous system functions, play a fundamental role in regulating neuronal communication. Environmental stimuli such as magnetic fields can alter the activity of these receptors, potentially influencing various neurophysiological processes (Nair et al., 2024). Exposure to a very low-frequency electromagnetic field (50-Hz, 1.0-mT ELF MF) was induced in cell cultures. It has been suggested that very low-frequency magnetic fields may affect glutamatergic Ca^{2+} channels

and N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in the human neuronal differentiation process, and that more detailed information is needed in this area (Özgün et al., 2019). It has been reported that daily exposure to 900 and 2100 MHz radiofrequency radiation for 2 hours altered the hippocampal NMDA-dependent signaling pathway and increased hippocampal activity in rats (Gökçek-Saraç et al., 2017).

Neuroinflammation and Microglia Activation

The inflammatory effect of electromagnetic fields (2.5 and 5 Hz, 1V, 3 min) on the human microglia cell line HCM3 and the human cortical neuron cell line HCN-2 was investigated. It has been reported that electromagnetic field applications may support recovery after traumatic brain injury by modulating neuronal and microglial functions. However, further studies are needed to determine suitable exposure conditions for clinical applications (Mendoza-Mari et al., 2025). In another study, it was stated that electromagnetic pulse exposure (600 kV/m, 1000 pulses, 2 weeks) in mice could lead to neuroinflammation and disruption of the blood-brain barrier as a result of activating the NLRP3 inflammasome/NF- κ B signaling pathway (Lin et al., 2025).

Blood-Brain Barrier Permeability

The effects of a 900 MHz electromagnetic field (900 MHz, 1 mW/cm² EMA, 14 and 28 days) on Mkp-1/ERK and the blood-brain barrier in rats were investigated. It has been reported that long-term exposure can impair the integrity of the blood-brain barrier (Tang et al., 2015). Due to variations in exposure conditions, free absorption rates, and methodological approaches, some studies show changes in blood-brain barrier permeability, while many others show the opposite. Therefore, rigorous exposure characterization, validated blood-brain barrier biomarkers, and more standardized studies are needed in this field (Simsek et al., 2026).

Effects of Electromagnetic Fields on EEG

A study conducted on healthy adults indicated that a 902 MHz electromagnetic field (antenna approximately 20 mm away from the head) did not directly alter the resting EEG, but could significantly change brain reactions in memory function processes (Krause et al., 2000). A study investigating the effects of intensive cell phone use on neural function reported that EEG analysis of 24 volunteer participants altered the resting EEG, reducing 1-4 Hz activity and increasing 8-12 Hz activity depending on the exposure time (Croft et al., 2002). A study investigating the effect of cell phone-induced electromagnetic fields (SAR, head 0.346 W/kg) on brain EEG delta waves found that short-term exposure did not cause significant changes in frequency and power spectral densities in the EEG delta value (Yavaş, 2020).

Sleep and Circadian Rhythms

RF and Sleep Stages

Increased exposure to electromagnetic fields (EMF), particularly from low-frequency electrical sources and radiofrequency telecommunication devices, has become a significant area of research regarding health. Studies have examined the effects of EMF on melatonin secretion, sleep architecture, and electroencephalographic (EEG) activity; however, findings regarding its effects on melatonin have been inconsistent due to variations in exposure conditions. While radiofrequency fields have generally not been shown to have a significant effect on sleep architecture, some research reports that exposure to pulsating radiofrequency can alter brain physiology and activity in specific EEG bands before or during sleep (Ohayon et al., 2019). Research into the biological effects of radiofrequency exposure related to cell phone use has focused particularly on potential effects on brain activity and function due to the high energy absorption in the head

region. In this context, sleep studies have become a widely used method for evaluating the effects of radiofrequency fields from mobile phones on human health and have provided important information, particularly in revealing possible changes in sleep architecture (Loughran, 2007). It has also been noted that the Earth's natural electromagnetic field and electromagnetic pollution from wireless devices affect circadian rhythms (Martel et al., 2023). With the proliferation of mobile telecommunication devices, the non-thermal biological effects of high-frequency electromagnetic fields (EMF) are being increasingly investigated. While current epidemiological studies do not show a strong association between EMF exposure and sleep disorders, sleep laboratory studies have reported effects such as mild changes in sleep regulation and increased alpha activity in sleep EEG. However, current data are insufficient to demonstrate that these effects lead to negative health outcomes, and further research is needed to better understand the EMF-sleep interaction (Mann and Röschke, 2004).

Neurobiology of 5G and Millimeter Wave Exposure

The proliferation of wireless communication devices in the modern era is creating increasing exposure in society. Scientific studies are ongoing in this field. While the use of fifth-generation (5G) mobile communication networks offers many positive contributions, such as data transfer speed, concerns are growing about potential risks to the electrical activity of the human body, especially the brain (Michelant et al., 2025). A study investigating the effects of 3.5 GHz 5th generation radio frequencies on the electrical activity of the brain and the autonomic nervous system in 34 healthy volunteers showed no significant changes (Jamal, 2023). In a study where a total of 59 young Sprague-Dawley rats (240–322 g) were exposed to 28 GHz frequency for 40 minutes, the experimental study showed that whole-body exposure to 28 GHz quasi-millimeter waves (qMMW) could affect the stress response by

raising corticosterone levels, particularly in animals showing a significant increase in body temperature. It has also been suggested that exposure may alter norepinephrine levels, playing a role in thermoregulation and heat distribution processes, and that these findings may contribute to understanding the biological basis of international exposure limits (Matsumoto et al., 2025).

Conclusion

Electromagnetic fields may influence various neurobiological processes through mechanisms involving calcium signaling, oxidative stress, neuroinflammation, and neuronal excitability. While experimental studies have demonstrated measurable cellular and physiological responses, current human evidence does not conclusively support the existence of significant adverse neurological effects under established exposure limits. Nevertheless, the rapid expansion of wireless technologies, particularly 5G systems, highlights the need for continued multidisciplinary research to clarify long-term neurological outcomes and ensure evidence-based public health recommendations.

References

Bodewein, L., Dechent, D., Graefrath, D., Kraus, T., Krause, T., & Driessen, S. (2022). Systematic review of the physiological and health-related effects of radiofrequency electromagnetic field exposure from wireless communication devices on children and adolescents in experimental and epidemiological human studies. *PLoS One*, 17(6), e0268641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268641>

Croft, R. J., Chandler, J. S., Burgess, A. P., Barry, R. J., Williams, J. D., & Clarke, A. R. (2002). Acute mobile phone operation affects neural function in humans. *Clinical neurophysiology*, 113(10), 1623-1632. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00215-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00215-8)

Friedman, J., Kraus, S., Hauptman, Y., Schiff, Y., & Seger, R. (2007). Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochemical Journal*, 405(3), 559-568. <https://doi.org/10.1042/BJ20061653>

Gökçek-Saraç, Ç., Er, H., Kencebay Manas, C., Kantar Gok, D., Özen, Ş., & Derin, N. (2017). Effects of acute and chronic exposure to both 900 MHz and 2100 MHz electromagnetic radiation on glutamate receptor signaling pathway. *International journal of radiation biology*, 93(9), 980-989. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1337279>

Grassi, C., D'Ascenzo, M., Torsello, A., Martinotti, G., Wolf, F., Cittadini, A., & Azzena, G. B. (2004). Effects of 50 Hz electromagnetic fields on voltage-gated Ca²⁺ channels and their role in modulation of neuroendocrine cell proliferation and death. *Cell calcium*, 35(4), 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2003.09.001>

Jamal, L. (2023). Effects of the 5th generation radio frequencies of 3.5 GHz on the electrical activity of the brain and on

the autonomic nervous system in healthy volunteers (Doctoral dissertation, Université de Picardie Jules Verne).

Krause, C. M., Sillanmäki, L., Koivisto, M., Häggqvist, A., Saarela, C., Revonsuo, A., ... & Hämäläinen, H. (2000). Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during a memory task. *Neuroreport*, 11(4), 761-764.

Lai, H. (2019). Exposure to static and extremely-low frequency electromagnetic fields and cellular free radicals. *Electromagnetic biology and medicine*, 38(4), 231-248. <https://doi.org/10.1080/15368378.2019.1656645>

Lin, Y., Lang, H., Gao, P., Miao, X., Guo, Q., Hao, Y., ... & Guo, G. (2025). Electromagnetic pulse exposure induces neuroinflammation and blood-brain barrier disruption by activating the NLRP3 inflammasome/NF- κ B signaling pathway in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 292, 117972. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.117972>

Loughran, S. P. (2007). The effects of electromagnetic fields emitted by mobile phones on human sleep and melatonin production (Doctoral dissertation, Swinburne).

Luukkonen, J., Hakulinen, P., Mäki-Paakkanen, J., Juutilainen, J., & Naarala, J. (2009). Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 662(1-2), 54-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.12.005>

Mann, K., & Röschke, J. (2004). Sleep under exposure to high-frequency electromagnetic fields. *Sleep medicine reviews*, 8(2), 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00004-2)

Martel, J., Chang, S. H., Chevalier, G., Ojcius, D. M., & Young, J. D. (2023). Influence of electromagnetic fields on the circadian rhythm: Implications for human health and disease. *Biomedical journal*, 46(1), 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.01.003>

Mathie, A., E. Kennard, L., & L. Veale, E. (2003). Neuronal ion channels and their sensitivity to extremely low frequency weak electric field effects. *Radiation Protection Dosimetry*, 106(4), 311-315. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006365>

Mendoza-Mari, Y., Stojanovic, M., Miulli, D. E., & Agrawal, D. K. (2025). Modulation of inflammatory response by electromagnetic field in Neuronal and Microglial cells. *Journal of surgery and research*, 8(3), 305. <https://doi.org/10.26502/jsr.10020453>

Michelant, L., Baz, T., Carrie, A., Hugueville, L., Lévêque, P., & Selmaoui, B. (2025). Millimeter-wave high frequency 5G (26 GHz) electromagnetic fields do not modulate human brain electrical activity. *Environmental Research*, 123349. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123349>

Nair, P. S., Zadeh-Haghighi, H., & Simon, C. (2024). Radical pair model for magnetic field effects on NMDA receptor activity. *Scientific Reports*, 14(1), 3628. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54343-y>

Ohayon, M. M., Stolc, V., Freund, F. T., Milesi, C., & Sullivan, S. S. (2019). The potential for impact of man-made super low and extremely low frequency electromagnetic fields on sleep. *Sleep medicine reviews*, 47, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.06.001>

Özgün, A., Marote, A., Behie, L. A., Salgado, A., & Garipcan, B. (2019). Extremely low frequency magnetic field

induces human neuronal differentiation through NMDA receptor activation. *Journal of Neural Transmission*, 126(10), 1281. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02045-5>

Pall, M. L. (2022). Low intensity electromagnetic fields act via voltage-gated calcium channel (VGCC) activation to cause very early onset alzheimer's disease: 18 distinct types of evidence. *Current Alzheimer Research*, 19(2), 119-132. <https://doi.org/10.2174/1567205019666220202114510>

Romanenko, S., Begley, R., Harvey, A. R., Hool, L., & Wallace, V. P. (2017). The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organisms: risks and potential. *Journal of the royal society interface*, 14(137), 0170585. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0585>

Simsek, E. T., Sumser, K., Mansourinezhad, P., Kayhan, H., Paulides, M. M., & Buyukatalay, E. O. (2026). Experimental and clinical evidence on radiofrequency electromagnetic field effects on the blood-brain barrier: a scoping review. *Physics in Medicine & Biology*, 71(10), 10TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ae6e17>

Tang, J., Zhang, Y., Yang, L., Chen, Q., Tan, L., Zuo, S., ... & Zhu, G. (2015). Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mcp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain research*, 1601, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.019>

Van Rongen, E., Croft, R., Juutilainen, J., Lagroye, I., Miyakoshi, J., Saunders, R., ... & Xu, Z. (2009). Effects of radiofrequency electromagnetic fields on the human nervous system. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 12(8), 572-597. <https://doi.org/10.1080/10937400903458940>

Yavas, M. C. (2020). Investigation of the effect of radiofrequency-electromagnetic field (RF-EMF) composed of mobile phone on brain EEG delta rhythms. *Annals of Medical Research* 27(9), 2489-92
<https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.01.075>

BÖLÜM 2

NEUROTOXIC EFFECTS OF ENVIRONMENTAL POLLUTANTS

BEKİR GÜNERİ¹
MEHMET CİHAN YAVAŞ²

Introduction

Industrialization, urbanization, and agricultural intensification, which accelerated from the second half of the twentieth century, have brought about an unprecedented transformation in environmental chemical load in anthropological history. Today, hundreds of thousands of chemical substances are used in the human environment, and the neurotoxic potential of the vast majority of these has not been adequately characterized (Landrigan et al., 2018). Environmental pollutants have extremely serious effects on human health. The burden of pollution-related diseases is increasing in both developing and developed countries; however, fully elucidating this relationship is difficult for various

¹ Mardin Artuklu University, Graduate Education Institute, Department of Biology, Master's Student
Orcid: 0009-0008-2561-5964.

² Assoc. of Prof. Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics.
Orcid: 0000-0002-2923-050X.

reasons. Due to inadequate waste management, poverty, and technological backwardness, measuring exposure levels in developing countries remains quite limited. Exposure to environmental pollutants such as industrial waste, pesticides, automobile exhaust, laboratory waste, and the incineration of terrestrial waste constitutes the main sources of neurotoxicity (Iqbal et al., 2020). Exposure to these sources is a major concern for the public, as particulate matter, nanoparticles, and toxic substances can easily cross the blood-brain barrier and have neurotoxic effects on astrocytes, microglia, and neurons (Shetty et al., 2023).

We assume that this chapter will contribute to a better understanding of the neurotoxic effects of environmental pollutants on brain health. The chapter discusses current scientific research results.

Heavy Metals and Their Effects on the Nervous System

Lead (Pb)

Lead is a dangerous heavy metal that can have serious negative effects on human health and the environment. Exposure to lead in workplaces or through various environmental sources can cause toxic effects by damaging cells. Lead exists in nature and the environment in three main forms: pure (metallic) lead, various lead compounds and salts, and carbon-containing organic lead compounds. Each of these forms can have different levels of harmful effects on living organisms (Aktepe et al., 2022). Human exposure to neurotoxic metals is a public health problem. Therefore, it has been reported that lead exposure in children leads to behavioral and cognitive disorders (Neal et al., 2013). Furthermore, increased lead levels in drinking water can increase lead accumulation in children who drink the water (Edwards et al., 2009). Lead can negatively impact hippocampus-mediated learning and memory processes because it targets the brain's learning and memory processes by

inhibiting the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) (Morris et al. 1982; Morris et al., 1986). Lead is a toxic heavy metal that can accumulate in the body over time, particularly in bones. While it can affect many organs and systems, the nervous system is one of the most sensitive to the harmful effects of lead. To reduce the neurotoxic effects of lead, it is necessary to provide information and alternative protection programs to the most vulnerable groups in the population, namely children and pregnant women (Singh, et al., 2023).

Methylmercury (MeHg)

Methylmercury (MeHg) is an environmental toxic agent that causes long-term neurological and developmental damage in animals and humans. Although the molecular mechanisms mediating MeHg-induced neurotoxicity have not yet been elucidated, some studies suggest the presence of neurotoxicity caused by oxidative stress-induced toxic substances (Farina et al., 2011). Populations that feed on fish and shellfish are exposed to high MeHg levels (Clarkson et al., 2003).

Methylmercury targets sensory neurons in the peripheral nervous system, triggering cell death mechanisms such as apoptosis, necrosis, and necroptosis. Furthermore, macrophages stimulated by methylmercury release TNF- α , and this cytokine is said to contribute to the development of sensory impairments in Minamata disease by activating additional cell death pathways (Nakano et al., 2024). Mercury poisoning is a serious neurotoxic condition that affects the central nervous system (CNS) in various ways, leading to cognitive, sensory, and motor impairments (Gogia and Kumar, 2025). In an experimental study, zebrafish were reported to experience more severe behavioral disorders, including delayed neuromast development, due to methylmercury exposure during the first 30 days of their development (Oger et al., 2025).

Arsenic (As) and Cadmium (Cd)

Environmental heavy metal exposures such as arsenic and cadmium can enter the human body through contact and ingestion, leading to accumulation in the nervous system and potential cognitive impairment and neurodegenerative damage (Huang et al., 2025). Cadmium reaches nerve tissue by utilizing zinc and calcium transport systems, disrupting the intracellular balance of these ions. After accumulating in the nervous system, it negatively impacts mitochondrial function, reducing ATP production, increasing the formation of reactive oxygen species, and thus leading to oxidative stress. Furthermore, it disrupts the regulation of neurotransmitter release, impairing synaptic transmission, affecting the functions of neurotransmitter signaling proteins, damaging the integrity of the blood-brain barrier, and altering the normal regulation of glycogen metabolism (Arruebarrena et al., 2023). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are among the important mechanisms of neurodegenerative processes. Studies have shown that two different types of arsenic, sodium arsenite and dimethylarsinic acid (DMA), induce apoptosis in rat brain neuron cultures by stimulating the stress-activated p38 and JNK3 MAP kinase pathways. Arsenite, an inorganic form of arsenic, has been reported to exhibit higher neurotoxicity and more significantly reduce neuronal viability compared to DMA. Furthermore, arsenite has been shown to contribute to neuronal damage by selectively activating p38 and JNK3 kinases in cerebellar neurons (Balali-Mood et al., 2021).

Air Pollutants and Neuroinflation

Particulate Matter

Among air pollutants, fine and ultrafine particles (PM_{2.5} and PM_{0.1}) pose a particular risk for neurological damage. These particles can reach the CNS via multiple pathways depending on their diameter and surface chemistry. This has been shown to have

toxic effects on the brain and to be linked to neurological diseases (Qin, et al., 2024). Epidemiological studies on respirable fine particulate matter (PM_{2.5}), one of the best-known indicators of pollution, have shown a strong association with cerebrovascular damage (stroke) and neurological damage in the brain (changes in cognitive function, dementia, psychiatric disorders, etc.), in addition to lung and cardiovascular disease (Li et al., 2022). PM_{2.5} exposure exacerbates the accumulation of β -amyloid, hyperphosphorylated tau, and α -synuclein in Alzheimer's and Parkinson's diseases; these particles intensify neuroinflammation and axonal damage in multiple sclerosis; and in epilepsy, they have been reported to promote neuronal hyperexcitability and recurrent seizures (Robio et al., 2025).

Ozone and Nitrogen Dioxide

Ozone (O₃), a potent oxidant, enters the body through the respiratory tract, producing reactive oxygen species (ROS) and triggering inflammatory processes. Studies show that prolonged O₃ exposure increases oxidative stress, triggering the formation of reactive oxygen species and potentially disrupting the integrity of the blood-brain barrier. This process can affect astrocyte and microglia activation, strengthening neuroinflammatory responses and increasing the production of pro-inflammatory mediators and neurotoxic factors. The resulting neuroinflammation and neuronal damage are reported to be associated with the development and progression of various neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's and Parkinson's disease (Rodriguez et al., 2024). Ozone (O₃) is a significant component of photochemical smog and, due to its strong oxidizing properties, is an air pollutant that causes various adverse effects on the respiratory and central nervous systems (Martínez-Lazcano et al., 2023).

Nitrogen dioxide (NO₂) is a significant component of air pollution, particularly traffic-related pollution. Epidemiological studies have shown that NO₂ exposure is associated with decreased cognitive performance, cortical atrophy, neuroinflammation, and an increased risk of dementia. The effects of NO₂ are largely thought to occur through oxidative stress and inflammatory mechanisms (Cho et al., 2023; Kong et al., 2024). Experimental and mechanistic studies demonstrate that NO₂ causes cellular oxidative/nitrosative stress by increasing the formation of reactive oxygen and reactive nitrogen species, which in turn triggers neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, and neuronal damage (Goldstein and Samuni, 2024).

Pesticides: Synaptic Disruption and Neurodegeneration

Organophosphates

Organophosphate (OP) compounds have been among the widely used pesticides for many years and are being intensively researched due to their chronic health effects. Epidemiological and experimental studies show that OP exposure may increase the risk of developing neurodegenerative and neurodevelopmental diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and autism. It is reported that common mechanisms such as cholinergic dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and epigenetic changes underlie this relationship, and that certain genetic variations, particularly paraoxonase, may affect individual susceptibility (Mostafalou & Abdollahi, 2018). Organophosphates (OPs) represent a broad group of phosphorus-containing organic compounds and are widely used worldwide. These compounds have provided significant benefits in agricultural and industrial production processes as well as in the control of vector-borne diseases. However, exposure to

organophosphates with high, moderate, mild, or low levels of toxicity; It can lead to various adverse health effects, primarily affecting the nervous system, such as nausea, vomiting, muscle fasciculations, tremors, and convulsions. Recent studies have shown that organophosphate pesticide exposure may be a potential risk factor in the development of neurological diseases such as dementia, neurodevelopmental disorders, and Parkinson's disease (Chen et al., 2024).

Organochlorine Pesticides

Organochlorine pesticides such as endosulfan, dieldrin, and lindane (γ -hexachlorocyclohexane) can accumulate in the food chain due to their environmental persistence and reach humans mostly through diet (Briz et al., 2011). Some studies report that organochlorine pesticide exposure increases the risk of Parkinson's disease (Xu et al., 2024). There are scientific studies that detail the relationship between DDT, dieldrin, and other persistent organochlorine pesticides and Parkinson's and other neurodegenerative diseases (Richardson et al., 2014).

Endocrine Disrupting Chemicals and Neurodevelopmental Effects

Bisphenol A (BPA)

Bisphenol A (BPA) is a synthetic compound classified as an endocrine disrupting chemical (EDC) and commonly used in the production of polycarbonate plastics and epoxy resins. Found particularly in food storage containers and baby bottles, BPA can bind to estrogen receptors, causing various adverse effects on the neuroendocrine system. Studies show that BPA exposure increases oxidative stress, neuroinflammation, and excitotoxicity; alters gene

and protein expression; disrupts blood-brain barrier integrity; and triggers neuronal damage. Furthermore, disruption of intracellular Ca^{2+} homeostasis, increased reactive oxygen species, apoptosis, microglial DNA damage, astrogliosis, and decreased myelination highlight BPA's neurotoxic potential (Costa et al., 2024). Numerous studies have shown that even BPA exposure levels below current regulatory limits can cause neurotoxic effects and negatively impact learning, memory, and synaptic plasticity processes (Figueirôa et al., 2025).

Phthalates and Other Plasticizers

Phthalates are important additives used to increase the flexibility and durability of plastics and are commonly found in many everyday consumer products such as plastic products, pesticides, dyes, and cosmetics. More detailed studies are needed regarding the neurotoxicological effects of phthalates for public health safety (Gaur et al., 2024). Current epidemiological studies show that prenatal phthalate exposure may negatively affect neurodevelopmental processes in children. Exposure to phthalates is reported to be associated with impairments in cognitive, linguistic, behavioral, and psychomotor development, as well as decreased learning performance and intelligence levels (Yesildemir et al., 2023).

Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Neurotoxicity

PCBs are a group of persistent organic pollutants, numerous and diverse in type, that are similar in their chemical structure to one another as a result of human activities. Scientific studies indicate that prenatal and adult exposure to PCBs can lead to the development of features associated with attention deficit hyperactivity disorder

(ADHD) and autism spectrum disorders (ASD), and may pose risks to human health through neurotoxicity (Pessah et al., 2019). Another study reports that prenatal PCB exposure may have negative effects on childhood neurodevelopment (Ribas-Fito et al., 2001). Current findings demonstrate that PCB exposure is associated with neurodevelopmental and neurobehavioral changes, particularly during the fetal and early postnatal periods (Faroon et al., 2000).

Effects on Blood-Brain Barrier Integrity

The blood-brain barrier (BBB) plays a crucial role in the function of the brain and central nervous system. Besides its vital functions, this barrier limits the entry of pathogens and toxic substances into the brain. In recent years, it has been shown that environmental toxic agents such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), dioxins, heavy metals, perfluoroalkyl substances (PFASs), and various air pollutants can alter blood-brain barrier (BBB) permeability; this suggests that BBB function could be used as a potential biomarker in assessing neurotoxicity (Kelly et al., 2023). Another study reports findings that inhalation of diesel exhaust can impair blood-brain barrier function and that continued exposure may increase the risk of neurovascular disease (Heidari Nejad et al., 2015).

Epigenetic Mechanisms and Hereditary Neurotoxicity

Oxidative stress resulting from exposure to environmental toxins is considered a significant biological link between epigenetic mechanisms and neurotoxic effects. Reactive oxygen species, triggered by mitochondrial dysfunction, NADPH oxidase activation, and disruptions in redox balance, can affect epigenetic processes such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding

RNAs, leading to permanent changes in gene expression. It is thought that these changes can cause neurodevelopmental and neurodegenerative consequences not only in exposed individuals but also in subsequent generations; however, the development of multiple omics approaches and reliable biomarkers is needed to confirm these relationships (Gonzalez Acevedo et al., 2026). Current studies show that manganese exposure can lead to an increase in α -synuclein expression. At the cellular level, α -synuclein can interact with histone proteins and play a role in the epigenetic regulation of apoptotic processes. Furthermore, it is reported that manganese can trigger genome-wide DNA hypomethylation by causing DNA methyltransferase enzymes to be retained in the cytoplasm. In addition, it is thought that genetic differences between individuals may affect susceptibility to the neurotoxic effects of manganese and the risk of developing Parkinson's disease (Tarale et al., 2016).

Discussion and the Future

Current scientific evidence indicates that environmental pollutants affect the nervous system not through a single mechanism, but through multiple biological processes such as oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, epigenetic changes, and blood-brain barrier disruption. However, the fact that individuals are often simultaneously exposed to more than one pollutant in real life necessitates a more detailed investigation of combination toxicity. In the future, it is thought that multiple omics approaches, biomarker development studies, human-derived neural organoid models, and long-term epidemiological studies will make significant contributions to a better understanding of environmental neurotoxicity.

Conclusion

Environmental pollutants are considered significant neurotoxic agents that can affect neurodevelopmental and neurodegenerative processes. Heavy metals, air pollutants, pesticides, endocrine-disrupting chemicals, and other environmental toxins can lead to structural and functional changes in the central nervous system. Therefore, reducing environmental exposures, protecting vulnerable populations, and supporting research into environmental neurotoxicity should be considered a major public health priority in reducing the burden of neurological diseases.

References

Aktepe, N., Baran, M. F., & Baran, A. (2022). Effects of chronic exposure to lead on some organs. *Assistant*, 18, 45. <https://doi.org/10.1039/c4tx90012j>

Arruebarrena, M. A., Hawe, C. T., Lee, Y. M., & Branco, R. C. (2023). Mechanisms of cadmium neurotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16558. <https://doi.org/10.3390/ijms242316558>

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in pharmacology*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

Briz, V., Molina-Molina, J. M., Sánchez-Redondo, S., Fernández, M. F., Grimalt, J. O., Olea, N., ... & Sunol, C. (2011). Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicological Sciences*, 120(2), 413-427. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr019>

Chen, Y., Yang, Z., Nian, B., Yu, C., Maimaiti, D., Chai, M., ... & Xu, D. (2024). Mechanisms of neurotoxicity of organophosphate pesticides and their relation to neurological disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2237-2254. <https://doi.org/10.2147/NDT.S479757>

Cho, J., Jang, H., Park, H., Noh, Y., Sohn, J., Koh, S. B., ... & Kim, C. (2023). Alzheimer's disease-like cortical atrophy mediates the effect of air pollution on global cognitive function. *Environment international*, 171, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107703>

Clarkson, T. W., Magos, L., & Myers, G. J. (2003). The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *New England Journal of Medicine*, 349(18), 1731-1737. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022471>

Costa, H. E., & Cairrao, E. (2024). Effect of bisphenol A on the neurological system: a review update. *Archives of toxicology*, 98(1), 1-73. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03614-0>

Edwards, M., Triantafyllidou, S., & Best, D. (2009). Elevated blood lead in young children due to lead-contaminated drinking water: Washington, DC, 2001– 2004. *Environmental science & technology*, 43(5), 1618-1623.

Farina, M., Aschner, M., & Rocha, J. B. (2011). Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 256(3), 405-417. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.05.001>

Faroon, O., Jones, D., & De Rosa, C. (2000). Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicology and industrial health*, 16(7-8), 305-333. <https://doi.org/10.1177/074823370001600708>

Figueirôa, L. V. D. A., Teófilo, T. D. S., Batista, J. S., Ramos, A. C. M. O., de Lemos, G. C., Gomes Junior, S. V., ... & Guzen, F. P. (2025). Neurotoxic Effects of Bisphenol (BPA): Mini-Reviews. *Toxics*, 13(10), 888. <https://doi.org/10.3390/toxics13100888>

Gaur, K., & Siddique, Y. H. (2024). Phthalates induced neurotoxicity: A mechanistic approach. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0118715249332874241113030902>

Gogia, N., & Kumar, P. (2025). Mercury poisoning: effects on the central nervous system. In *Heavy Metal Toxicity and Neurodegeneration* (pp. 55-76). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-36575-1.00014-5>

Goldstein, S., & Samuni, A. (2024). Chemistry of nitrogen dioxide and its biological implications. *Redox Biochemistry and Chemistry*, 7, 100020. <https://doi.org/10.1016/j.rbc.2024.100020>

Gonzalez Acevedo, M. K., Powers, M., & Cucullo, L. (2026). Oxidative stress, environmental pollutants, aging, and epigenetic regulation: mechanistic insights and biomarker advances. *Antioxidants*, 15(4), 494. <https://doi.org/10.3390/antiox15040494>

Heidari Nejad, S., Takechi, R., Mullins, B. J., Giles, C., Larcombe, A. N., Bertolatti, D., ... & Mamo, J. (2015). The effect of diesel exhaust exposure on blood–brain barrier integrity and function in a murine model. *Journal of Applied Toxicology*, 35(1), 41-47 <https://doi.org/10.1002/jat.2985>

Huang, Z. X., Li, Y. L., Peng, J. C., Ho, T. T., Huang, H., Aschner, M., & Jiang, Y. M. (2025). The Effects of Lead, Cadmium and Arsenic Exposure Alone or in Combination on Neurotoxicity Through Neural Signaling Pathways. *Biological Trace Element Research*, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04943-0>

Iqbal, A., Ahmed, M., Ahmad, S., Sahoo, C. R., Iqbal, M. K., & Haque, S. E. (2020). Environmental neurotoxic pollutants. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(33), 41175-41198. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10539-z>

Kelly, G. C., Watase, C. K., & Ho, D. H. (2023). Blood-brain barrier function as a biomarker in toxicology: Impact of environmental toxicants. In *Biomarkers in Toxicology* (pp. 583-

607). Cham: Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-07392-2_36

Kong, J., Fan, R., Zhang, Y., Jia, Z., Zhang, J., Pan, H., & Wang, Q. (2024). Oxidative stress in the brain–lung crosstalk: Cellular and molecular perspectives. *Frontiers in aging neuroscience*, 16, 1389454.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1389454>

Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J., Adeyi, O., Arnold, R., Baldé, A. B., ... & Zhong, M. (2018). The Lancet Commission on pollution and health. *The lancet*, 391(10119), 462-512.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)

Li, W., Lin, G., Xiao, Z., Zhang, Y., Li, B., Zhou, Y., ... & Chai, E. (2022). A review of respirable fine particulate matter (PM_{2.5})-induced brain damage. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 967174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.967174>

Martínez-Lazcano, J. C., González-Guevara, E., del Carmen Rubio, M., Franco-Pérez, J., Custodio, V., Hernández-Cerón, M., ... & Paz, C. (2013). The effects of ozone exposure and associated injury mechanisms on the central nervous system. *Reviews in the Neurosciences*, 24(3), 337-352. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0084>

Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776.
<https://doi.org/10.1038/319774a0>

Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. A., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2018). The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology*, 409, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.014>

Nakano, T., Yoshida, E., Sasaki, Y., Kazama, S., Katami, F., Aoki, K., ... & Kaji, T. (2024). Mechanisms underlying sensory nerve-predominant damage by methylmercury in the peripheral nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11672. <https://doi.org/10.3390/ijms252111672>

Oger, M. J., Robert, J. B., Kestemont, P., & Cornet, V. (2025). Disrupted senses and social cues: Impacts of nanoplastics and methylmercury on zebrafish neurodevelopment. *Aquatic Toxicology*, 286, 107483. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2025.107483>

Pessah, I. N., Lein, P. J., Seegal, R. F., & Sagiv, S. K. (2019). Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogenes. *Acta neuropathologica*, 138(3), 363-387. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01978-1>

Qin, S. J., Zeng, Q. G., Zeng, H. X., Li, S. P., Andersson, J., Zhao, B., ... & Zeng, X. W. (2024). Neurotoxicity of fine and ultrafine particulate matter: A comprehensive review using a toxicity pathway-oriented adverse outcome pathway framework. *Science of the Total Environment*, 947, 174450. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174450>

Ribas-Fito, N., Sala, M., Kogevinas, M., & Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 55(8), 537-546.

Richardson, J. R., Roy, A., Shalat, S. L., Von Stein, R. T., Hossain, M. M., Buckley, B., ... & German, D. C. (2014). Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 71(3), 284-290. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6030>

Rodriguez, P., López-Landa, A., Romo-Parra, H., Rubio-Osornio, M., & Rubio, C. (2024). Unraveling the ozone impact and oxidative stress on the nervous system. *Toxicology*, 509, 153973. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153973>

Rubio, C., López-Landa, A., Serrano-García, N., Romo-Parra, H., & Rubio-Osornio, M. (2025). Impact of Particulate Matter 2.5 on Neurological Diseases: Insights Into Pathophysiological and Molecular Mechanisms. *Journal of Toxicology*, 2025(1), 5752904. <https://doi.org/10.1155/jt/5752904>

Shetty, S. S., Deepthi, D., Harshitha, S., Sonkusare, S., Naik, P. B., & Madhyastha, H. (2023). Environmental pollutants and their effects on human health. *Heliyon*, 9(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19496>

Singh, C., Shekhar, A., Singh, R. (2023). Neurotoxic Effect of Lead: A Review. In: Kumar, N., Jha, A.K. (eds) Lead Toxicity: Challenges and Solution. Environmental Science and Engineering. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-37327-5_3

Tarale, P., Chakrabarti, T., Sivanesan, S., Naoghare, P., Bafana, A., & Krishnamurthi, K. (2016). Potential role of epigenetic mechanism in manganese induced neurotoxicity. *BioMed Research International*, 2016(1), 2548792. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2548792>

Xu, Y., Su, Y., Cai, S., Yao, Y., & Chen, X. (2024). Environmental and occupational exposure to organochlorine pesticides associated with Parkinson's disease risk: A systematic

review and meta-analysis based on epidemiological evidence. *Public Health*, 237, 374-386. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.10.035>

Yesildemir, O., & Celik, M. N. (2023). Association between pre-and postnatal exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth and neurodevelopmental outcomes: an extensive review. *Clinical and experimental pediatrics*, 67(7), 328. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00941>

BÖLÜM 3

PARKİNSON HASTALIĞINDA HİPOKAMPAL ALT ALANLARIN YAPISAL VE MİKROYAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Cemile AVCI AKAN¹

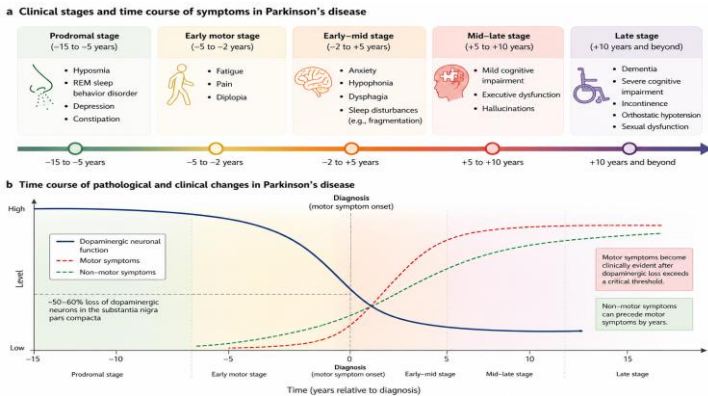
Giriş

Nörolojik bozukluklar, dünya genelinde morbidite ve engelliliğin önde gelen nedenleri arasında yer almakta olup, küresel sağlık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır ("Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," 2017). Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olup, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir (Bloem, Okun, & Klein, 2021). Hastalık temel olarak motor semptomlarla karakterize edilmekle birlikte, bilişsel bozukluklar, uyku düzensizlikleri ve duygudurum değişiklikleri gibi non-motor belirtiler de klinik tabloya önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (Aarsland et al., 2021).

¹ Öğr.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Alaçam MYO, Büro Hizmetleri ve Sekreterlik Bölümü, Orcid: 000-0002-8436-438X

Parkinson hastalığının tanısı büyük ölçüde dopaminerjik sistemdeki işlev kaybına bağlı ortaya çıkan klinik bulgulara dayansa da, hastalığın patofizyolojisi yalnızca dopamin eksikliği ile sınırlı değildir. Parkinson hastalığında serotonerjik, kolinerjik ve noradrenerjik sistemleri de içeren çeşitli nörotransmitter ağlarında meydana gelen değişiklikler, geniş bir motor ve non-motor semptom yelpazesinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Koku alma bozukluğu (hiposmi), hızlı göz hareketi (REM) uykusu davranış bozukluğu, depresyon ve kabızlık gibi bazı non-motor belirtiler, klasik motor semptomlardan yıllar önce görülebilmekte ve hastalığın prodromal döneminin önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Schapira & Tolosa, 2010). Bununla birlikte, bazı non-motor belirtiler hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkabilmektedir (Şekil 1). Ayrıca, Parkinson hastalığı geliştirme riski taşıyan bireylerde özellikle yürütücü işlevler ve çalışma belleğini etkileyen bilişsel değişikliklerin erken dönemde başlayabildiği ve zamanla daha belirgin hale gelebildiği bildirilmektedir (Chahine et al., 2016).

Şekil 1. Parkinson hastalığında klinik evreler ve semptomların zamansal ilerleyişi



(a) Parkinson hastalığının evreleri ve başlıca klinik belirtileri.

(b) Dopaminerjik nöron kaybı ile motor ve non-motor semptomların zamansal ilişkisi.

Kaynak: (Schapira & Tolosa, 2010) uyarlanmıştır.

Parkinson hastalığında bilişsel bozukluk, öznel bilişsel gerilemeden (SCD) hafif bilişsel bozukluğa (PD-MCI) ve Parkinson hastalığı demansına (PDD) kadar uzanan geniş bir klinik yelpazede görülebilmektedir (Aarsland et al., 2021). PD-MCI, günlük yaşam aktivitelerinin büyük ölçüde korunduğu ancak bir veya birden fazla bilişsel alanda performans düşüklüğünün gözlemlendiği ara bir evre olarak kabul edilmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bazı bireylerde demans gelişebilmekte ve bu durum günlük yaşam aktivitelerinde belirgin işlev kaybına yol açabilmektedir. Parkinson hastalığında özellikle yürütücü işlevler, dikkat, görsel-uzamsal beceriler ve bellek süreçleri etkilenmektedir. Son yıllarda elde edilen bulgular, bilişsel değişikliklerin yalnızca ileri evrelerde değil, hastalığın erken dönemlerinde ve hatta prodromal fazda dahi ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Chahine et al., 2016). Bu durum, Parkinson hastalığında bilişsel bozulmanın altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların ve ilgili beyin yapılarının araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır.

Öğrenme ve bellek süreçlerinde merkezi bir role sahip olan hipokampus, Parkinson hastalığında bilişsel bozulma ile ilişkilendirilen temel yapılardan biri olarak öne çıkmaktadır. Nöropatolojik ve görüntüleme çalışmaları, hipokampüste meydana gelen yapısal ve işlevsel değişikliklerin özellikle bellek performansındaki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (La et al., 2019; Pereira et al., 2013; Xu et al., 2020). Hipokampal alt alanlarda gözlenen hacim kaybı ve mikroyapısal değişikliklerin, bilişsel gerilemenin şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik rol oynayan hipokampusun bu süreçte önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (Aarsland et al., 2021). Nöropatolojik çalışmalar, Parkinson hastalığında hipokampusun α -sinüklein

birikimi ve nörodejeneratif değişikliklerden etkilenebildiğini göstermiştir (Dickson, 2018; Fereshtehnejad, Zeighami, Dagher, & Postuma, 2017). Ayrıca yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, hipokampal hacim kaybı ve alt alan düzeyindeki değişikliklerin bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Foo et al., 2017; Pereira et al., 2013; Xu et al., 2020). Bu bulgular, hipokampüsün Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların anlaşılmasında önemli bir araştırma odağı haline gelmesini sağlamıştır.

Hipokampusun Anatomik ve Fonksiyonel Organizasyonu

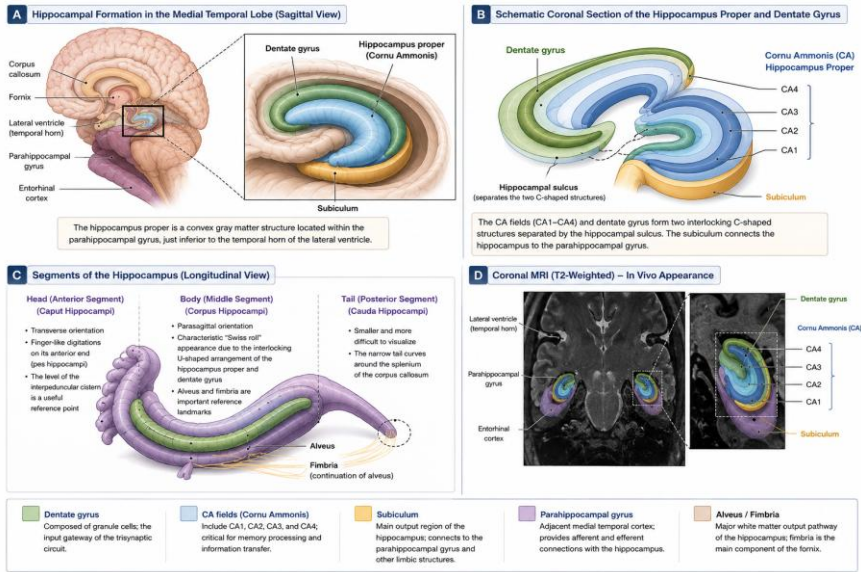
Hipokampusun Anatomisi

Hipokampal oluşum, medial temporal lobda yer alan ve dentat girus, hipokampus proper (Cornu Ammonis) ile subikulumdan oluşan kompleks bir yapıdır (Wisse et al., 2017; Yushkevich et al., 2015). Hipokampus proper, parahipokampal girus içerisinde bulunan dışbükey gri madde yapısı olup lateral ventrikülün temporal boynuzunun tabanında yer alır. Hipokampusun temel bileşenlerini Cornu Ammonis'in CA1, CA2, CA3 ve CA4 alt alanları ile dentat girus oluşturmaktadır. Bu yapılar, hipokampal sulkus ile birbirinden ayrılan ve birbirine kenetlenen iki C şeklindeki kıvrım görünümündedir. Subikulum ise hipokampus ile parahipokampal girus arasında geçiş bölgesi oluşturarak önemli bağlantılar sağlar Hipokampal oluşumun temel anatomik bileşenleri ve alt alanları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Anatomik olarak hipokampus baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümde incelenir. Ön segmenti oluşturan hipokampus başı (caput hippocampi), yüzeyindeki parmak benzeri çıkıntılar nedeniyle pes hippocampi olarak da adlandırılmaktadır. Orta segment olan hipokampus gövdesi (corpus hippocampi), dentat girus ile birlikte oluşturduğu iç içe geçmiş kıvrımlı yapısı nedeniyle karakteristik bir görünüm sergiler. Arka segmenti oluşturan

hipokampus kuyruğu (cauda hippocampi) ise daha dar bir yapı gösterir ve splenium çevresinde sonlanır. Hipokampusun yüzeyinde yer alan alveus ve bunun devamı niteliğindeki fimbria, hipokampal çıkış yollarını oluşturan temel beyaz cevher yapılarıdır (Wisse et al., 2017).

Şekil 2. Hipokampusun anatomik organizasyonu ve temel alt alanları



(a) Medial temporal lob içerisinde hipokampal oluşumun yerleşimi. (b) Dentat girus, Cornu Ammonis (CA1–CA4) ve subikulumun şematik gösterimi. (c) Hipokampusun baş, gövde ve kuyruk bölümleri ile alveus ve fimbria yapıları. (d) Koronal manyetik rezonans görüntüsünde hipokampal alt alanların anatomik lokalizasyonu.

Kaynak: (Small, Schobel, Buxton, Witter, & Barnes, 2011; Wisse et al., 2017; Yushkevich et al., 2015)'den yararlanılarak yazar tarafından hazırlanmıştır.

Hipokampal Alt Alanlar

Hipokampus, Cornu Ammonis (CA) olarak adlandırılan CA1, CA2, CA3 ve CA4 alt alanları ile dentat girus ve subikulumdan oluşan anatomik olarak özelleşmiş bir yapıdır (Wisse et al., 2017; Yushkevich et al., 2015). CA1 bölgesi, hipokampal çıktılarının önemli bir kısmının kortikal alanlara iletilmesinde görev almakta ve bellek süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. CA2 bölgesi, CA1 ve CA3 arasında yer alan dar bir alan olup, diğer hipokampal alt alanlardan farklı yapısal ve fonksiyonel özellikler göstermektedir. CA3 bölgesi, dentat girustan gelen yosunsu liflerin temel hedeflerinden biri olup, bellek ağlarında bilgi işleme süreçlerine katkı sağlamaktadır. CA4 bölgesi ise dentat girusun konkavitesi içerisinde yer almakta olup sıklıkla hilus olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca CA1 bölgesi hipoksi ve çeşitli nörodejeneratif süreçlere karşı daha duyarlı kabul edilirken, CA3 bölgesi göreceli olarak daha dirençli bir yapı olarak değerlendirilmektedir.

Dentat girus, hipokampal formasyonun temel giriş bölgelerinden biri olup entorinal korteksten gelen bilgilerin ilk işlendiği yapılardan biridir (Chauhan, Jethwa, Rathawa, Chauhan, & Mehra, 2021). Granül hücrelerden kaynaklanan yosunsu lifler aracılığıyla CA3 bölgesine projeksiyon gönderen dentat girus, yeni anıların oluşumu ve örüntü ayrıştırma süreçlerinde önemli rol oynamaktadır (Kesner & Rolls, 2015; Knierim, 2015).

Subikulum, hipokampus ile parahipokampal korteks arasında yer alan geçiş bölgesi olup hipokampal formasyonun temel çıkış merkezlerinden biridir (Chauhan ve ark., 2021). Hipokampal çıktılarının önemli bir kısmı subikulum aracılığıyla neokortikal ve limbik yapılara iletilmekte olup, bu yapı bellek süreçleri ve mekânsal yönelimle ilişkili işlevlerde önemli rol üstlenmektedir (O'Mara, 2005).

Hipokampal alt alanlar arasındaki bu yapısal ve fonksiyonel farklılıklar, bellek ve öğrenme süreçlerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle hipokampusun içsel bağlantıları ve bilgi işleme mekanizmalarının anlaşılması, nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan bilişsel değişikliklerin yorumlanmasına katkı sağlamaktadır.

Hipokampusun Fonksiyonel Organizasyonu

Hipokampusun fonksiyonel organizasyonuna ilişkin klasik görüş, bilgilerin entorhinal korteksten dentat girusa, buradan sırasıyla CA3 ve CA1 bölgelerine iletildiği ve son olarak subikulum aracılığıyla kortikal alanlara aktarıldığı trisinaptik devre modeline dayanmaktadır (Buzsáki & Moser, 2013; Farrell & Soltesz, 2025). Bu devre, öğrenme, bellek konsolidasyonu ve mekânsal navigasyon gibi temel bilişsel süreçlerin nörobiyolojik temelini oluşturmaktadır. Dentat girus, CA3 ve CA1 bölgeleri arasındaki bilgi akışı, yeni bilgilerin işlenmesi, depolanması ve geri çağrılmasında kritik rol oynarken, subikulum hipokampal çıktılarını diğer beyin bölgelerine aktarılmasını sağlamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, klasik trisinaptik devrenin yanı sıra CA2 bölgesi ve diğer hipokampal bağlantıların da bilgi işleme süreçlerine katkıda bulunduğunu göstermiş olsa da, trisinaptik devre hipokampal fonksiyonların açıklanmasında temel model olma özelliğini korumaktadır (Farrell & Soltesz, 2025).

Dentat girus, benzer girdilerin birbirinden ayrıştırılarak farklı nöral temsillere dönüştürülmesini sağlayan örüntü ayrıştırma (pattern separation) sürecinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık CA3 bölgesinin, kısmi veya eksik ipuçlarından özgün bellek izlerini yeniden oluşturabilen örüntü tamamlama (pattern completion) mekanizmalarında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki tamamlayıcı süreç, yeni bilgilerin doğru biçimde kodlanması ve daha sonra etkin şekilde geri çağrılabilmesi

açısından kritik öneme sahiptir (Schmidt, Marrone, & Markus, 2012).

CA3 bölgesi, yoğun tekrarlayan bağlantı ağı sayesinde hipokampusun temel bilgi işleme merkezlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu bölgenin en önemli işlevlerinden biri, eksik veya kısmi ipuçlarından özgün bellek izlerinin yeniden oluşturulmasını sağlayan örüntü tamamlama (pattern completion) mekanizmasına katkıda bulunmasıdır. Dentat giristan gelen yosunsu lif girdileri ile desteklenen CA3 ağı, öğrenilen bilgilerin depolanması ve geri çağırılması süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. Bu özellikleri sayesinde CA3 bölgesi, hipokampal bellek ağının önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (Kesner & Rolls, 2015).

CA1 bölgesi, hipokampal bilgi işleme ağının önemli bileşenlerinden biri olup öğrenme, epizodik bellek ve mekânsal navigasyon süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. Özellikle dorsal CA1 bölgesinin mekânsal bellek ve çevresel bilgilerin işlenmesiyle ilişkili olduğu, ventral CA1 bölgesinin ise sosyal davranışlar ve duygusal süreçlere katkıda bulunduğu bildirilmektedir. CA3 bölgesinden gelen bilgilerin bütünleştirilerek diğer hipokampal ve kortikal yapılara aktarılmasında görev alan CA1, bellek oluşumu ve konsolidasyonunda merkezi bir konuma sahiptir (Xie et al., 2023).

Subikulum, hipokampus ile entorhinal korteks ve diğer kortikal bölgeler arasında yer alan geçiş bölgesi olup hipokampal formasyonun temel çıkış yapısı olarak kabul edilmektedir. Anatomik olarak moleküler tabaka, piramidal hücre tabakası ve polimorfik tabakadan oluşmaktadır. CA1 bölgesinden yoğun girdiler alan subikulum, bu bilgileri entorhinal, perirhinal ve prefrontal korteks başta olmak üzere çok sayıda kortikal ve subkortikal yapıya iletmektedir. Bu nedenle subikulumun, hipokampal bilginin dağıtılması ve bütünleştirilmesinde merkezi bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Ayrıca dorsal subikulumun mekânsal bellek ve navigasyon süreçleriyle, ventral subikulumun ise emosyonel ve

nöroendokrin işlevlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (O'Mara, 2006).

Parkinson Hastalığında Hipokampal Değişiklikler

Hipokampusta α -Sinüklein ve Lewy Patolojisi

Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların yalnızca frontostriatal ağlardaki değişikliklerle açıklanamayacağı, hipokampusun da bu süreçte önemli rol oynadığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Özellikle epizodik bellek performansındaki bozulmaların, hipokampal yapılar ve ilişkili bellek ağlarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalar, Parkinson hastalarında hipokampal atrofi, bağlantısallık değişiklikleri ve Lewy patolojisi gibi bulguların bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hipokampus, Parkinson hastalığında bilişsel bozuklukların altında yatan mekanizmaların araştırılmasında önemli bir hedef yapı olarak değerlendirilmektedir (Das, Hwang, & Poston, 2019).

Parkinson hastalığında hipokampal etkilenmenin temel patolojik özelliklerinden biri α -sinüklein agregasyonları ve buna bağlı Lewy patolojisidir. α -Sinüklein, normal koşullarda sinaptik işlevlerde rol oynayan bir proteinken, patolojik süreçlerde yanlış katlanarak agregatlar oluşturabilmekte ve Lewy cisimcikleri ile Lewy nöritlerinin temel bileşenini meydana getirmektedir. Parkinson hastalığında bu patolojik birikimlerin yalnızca substantia nigra ile sınırlı olmadığı, limbik sistem ve hipokampus gibi bilişsel işlevlerle ilişkili yapılara da yayıldığı gösterilmiştir. Hipokampusta gözlenen α -sinüklein birikiminin sinaptik iletim, nörotransmisyon ve nöroenez süreçlerini olumsuz etkileyebileceği, bunun da bilişsel bozukluklar ve nöropsikiyatrik belirtilerin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Yang & Yu, 2017).

Nöropatolojik alışmalar, Lewy patolojisinin hastalığın ilerleyen evrelerinde hipokampal oluşuma ve ilişkili limbik yapılara ulaştığını göstermektedir. Özellikle hipokampal alt alanlarda meydana gelen α -sinüklein birikimi, epizodik bellek ve diğer bilişsel işlevlerde görülen bozulmalarla ilişkilendirilmektedir. Bu bulgular, hipokampusun Parkinson hastalığında yalnızca ikincil olarak etkilenen bir yapı olmadığını, bilişsel semptomların ortaya çıkışında aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Parkinson Hastalığında Hipokampal Hacim ve Alt Alan Değişiklikleri

Son yıllarda gerçekleştirilen volumetrik alışmalar, Parkinson hastalığına eşlik eden hafif bilişsel bozuklukta (PD-MCI) hipokampal hacim kaybının daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Özellikle hipokampus ile ilişkili bellek ağlarında meydana gelen yapısal değişikliklerin bellek kodlama ve geri çağırma süreçlerini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (Sahin et al., 2024). Ayrıca, Parkinson hastalarında bilişsel bozukluğun varlığı ile hipokampal hacim azalması arasında anlamlı ilişkiler bildirilmekte olup, bu durum hipokampal atrofiyi bilişsel gerilemenin potansiyel bir görüntüleme belirtci haline getirmektedir (Hu et al., 2026).

Hipokampal değişikliklerin yalnızca toplam hacim kaybı ile sınırlı olmadığı, bazı alt alanların nörodejeneratif süreçlere karşı daha duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan alışmalar, Parkinson hastalığında hipokampal alt alanların ayrı ayrı değerlendirilmesine odaklanmış ve özellikle CA1, dentat girus ve subikulum gibi bölgelerde meydana gelen değişikliklerin bilişsel performansla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, Parkinson hastalığında hipokampusun yalnızca ikincil olarak etkilenen bir yapı olmadığını, bilişsel semptomların gelişiminde aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Parkinson Hastalığında Hipokampal Alt Alanların Etkilenmesi

CA1 bölgesi, hipokampal bilgi işleme ağının temel bileşenlerinden biri olup epizodik bellek, öğrenme ve mekânsal navigasyon süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. CA3 bölgesinden gelen bilgilerin bütünleştirilerek hipokampal çıkış yollarına aktarılmasında görev alan CA1, bellek oluşumu ve geri çağırma süreçlerinin kritik bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların yalnızca frontostriatal ağlardaki değişikliklerle açıklanamayacağı, hipokampal alt alanların da bu süreçte önemli katkı sağlayabileceği bildirilmektedir. Özellikle epizodik bellek performansındaki bozulmaların hipokampal yapılarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu ve CA1 bölgesinin bu ağ içerisinde merkezi bir konuma sahip olduğu belirtilmektedir (Das et al., 2019; Pourzinal et al., 2021). Nöropatolojik ve görüntüleme bulguları, hipokampal alt alanların nörodejeneratif süreçlere karşı farklı düzeylerde duyarlılık gösterebildiğini ortaya koymakta olup, CA1 bölgesi bu açıdan Parkinson hastalığında bilişsel gerilemenin değerlendirilmesinde önem taşıyan yapılardan biri olarak kabul edilmektedir (Bouwman et al., 2025).

Dentat girus, hipokampal devrenin giriş kapısı olarak görev yapmakta ve örüntü ayrıştırma (pattern separation) mekanizması aracılığıyla benzer deneyimlerin birbirinden ayırt edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu işlev, yeni bilgilerin doğru şekilde kodlanması ve epizodik belleğin oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir. Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar, hipokampal alt alanların nörodejeneratif süreçlerden farklı düzeylerde etkilenebileceğini göstermektedir. Özellikle hipokampal alt alan atrofisini inceleyen araştırmalar, dentat girusun da Parkinson hastalığında yapısal değişikliklerden etkilenebileceğini ve bu değişikliklerin bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir (Lenka et al., 2018). Ayrıca MRG tabanlı volumetrik segmentasyon

çalışmaları, hipokampal alt alan hacimlerinin bilişsel durumun değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Tarhan, Atalay, Buz Yaşar, & Özdilek, 2024).

Subikulum, hipokampusun temel çıkış merkezi olarak görev yapmakta ve hipokampal bilgilerin kortikal ve subkortikal bölgelere aktarılmasını sağlamaktadır. Parkinson hastalığında gerçekleştirilen görüntüleme çalışmaları, subikulumun nörodejeneratif süreçlerden etkilenen hipokampal alt alanlar arasında yer aldığını göstermektedir. Özellikle subiküler yapıların hacim kaybının bilişsel gerileme ve demans gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca longitudinal çalışmalar, subikulum ve presubiculum bölgelerinde meydana gelen hacim değişikliklerinin bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, subikulumun Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların nörobiyolojik temellerinin anlaşılmasında önemli bir yapı olduğunu düşündürmektedir (Low, Foo, Yong, Tan, & Kandiah, 2019; Xu et al., 2020).

Hipokampal yapılar ve ilişkili bellek ağları, Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır. Özellikle epizodik bellek, öğrenme ve bilgi geri çağırma süreçlerinde görev alan hipokampal alt alanlarda meydana gelen yapısal değişikliklerin bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, hipokampal hacim kaybı ve alt alan düzeyindeki değişikliklerin hafif bilişsel bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Das et al., 2019; Pourzinal et al., 2021). Ayrıca longitudinal çalışmalar, subikulum, presubiculum ve dentat girus gibi alt alanlarda meydana gelen hacim değişikliklerinin bilişsel gerilemenin erken göstergeleri olabileceğini ortaya koymuştur (Xu et al., 2020). Bu bulgular, hipokampal alt alanların Parkinson hastalığında yalnızca

nörodejeneratif sürecin pasif hedefleri olmadığını, aynı zamanda bilişsel semptomların gelişiminde aktif rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Parkinson hastalığı uzun yıllar boyunca temel olarak motor semptomlarla karakterize edilen bir nörodejeneratif hastalık olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde bilişsel bozuklukların hastalığın klinik seyrinde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Bu bilişsel değişikliklerin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında hipokampus ve ilişkili bellek ağları önemli bir araştırma odağı haline gelmiştir. Nöropatolojik çalışmalar, hipokampusta α -sinüklein birikimi ve Lewy patolojisinin meydana gelebildiğini gösterirken, nörogörüntüleme çalışmaları hipokampal hacim kaybı ve alt alan düzeyindeki yapısal değişikliklerin bilişsel performanstaki azalma ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Das et al., 2019; Yang & Yu, 2017).

Son yıllarda gerçekleştirilen hipokampal alt alan analizleri, Parkinson hastalığında tüm hipokampusun homojen biçimde etkilenmediğini göstermektedir. Özellikle CA1, subikulum ve presubikulum bölgelerinde meydana gelen erken hacim kayıplarının bilişsel gerileme ve demans gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca dentat girus ve diğer alt alanlarda ortaya çıkan yapısal değişikliklerin de hafif bilişsel bozukluğun gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Hipokampal alt alanların değerlendirilmesi, toplam hipokampal hacim ölçümlerine kıyasla bilişsel bozulmanın daha duyarlı göstergelerini sağlayabilir (Low et al., 2019; Xu et al., 2020).

Gelecekte yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, otomatik segmentasyon algoritmaları ve yapay zekâ destekli analiz yaklaşımlarının kullanımı ile hipokampal alt alanların daha ayrıntılı incelenmesi mümkün olacaktır. Bu

yaklaşımlar, Parkinson hastalarında hafif bilişsel bozukluktan demansa ilerleme riskinin erken dönemde belirlenmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca hipokampal alt alanlara özgü değişikliklerin biyobelirteç olarak kullanılması, hasta takibi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır.

Sonuç olarak, hipokampus ve hipokampal alt alanlar Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukların nörobiyolojik temellerinin anlaşılmasında merkezi bir konuma sahiptir. Özellikle CA1, dentat girus ve subikulum bölgelerinde meydana gelen yapısal değişikliklerin bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle hipokampal alt alanların ayrıntılı değerlendirilmesi, Parkinson hastalığında bilişsel bozuklukların erken tanınması ve gelecekteki nörogörüntüleme temelli biyobelirteç çalışmalarının geliştirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça

Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 47. doi:10.1038/s41572-021-00280-3

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284–2303. doi:10.1016/s0140-6736(21)00218-x

Bouwman, M. M. A., Frigerio, I., Lin, C. P., Reijner, N., van de Berg, W. D. J., & Jonkman, L. E. (2025). Hippocampal subfields: volume, neuropathological vulnerability and cognitive decline in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Alzheimers Res Ther*, 17(1), 121. doi:10.1186/s13195-025-01768-w

Buzsáki, G., & Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*, 16(2), 130–138. doi:10.1038/nn.3304

Chahine, L. M., Weintraub, D., Hawkins, K. A., Siderowf, A., Eberly, S., Oakes, D., . . . Jennings, D. (2016). Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord*, 31(1), 86–94. doi:10.1002/mds.26373

Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The Anatomy of the Hippocampus. In R. Pluta (Ed.), *Cerebral Ischemia*. Brisbane (AU).

Das, T., Hwang, J. J., & Poston, K. L. (2019). Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. *Cortex*, 113, 191–209. doi:10.1016/j.cortex.2018.11.021

Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 46 Suppl 1(Suppl 1), S30–s33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033

Farrell, J. S., & Soltesz, I. (2025). Noncanonical circuits, states, and computations of the hippocampus. *Science*, 389(6765), eadv4420. doi:10.1126/science.adv4420

Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 140(7), 1959–1976. doi:10.1093/brain/awx118

Foo, H., Mak, E., Chander, R. J., Ng, A., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., . . . Kandiah, N. (2017). Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 14, 37–42. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.008

Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. (2017). *Lancet Neurol*, 16(11), 877–897. doi:10.1016/s1474-4422(17)30299-5

Hu, J., Lei, P., Zhang, J., Wu, Q., Zhang, Z., Zhu, X., & Li, B. (2026). Structural Volumetric Alterations in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. *Brain Behav*, 16(5), e71410. doi:10.1002/brb3.71410

Kesner, R. P., & Rolls, E. T. (2015). A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments. *Neurosci Biobehav Rev*, 48, 92–147. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.009

Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Curr Biol*, 25(23), R1116–1121. doi:10.1016/j.cub.2015.10.049

La, C., Linortner, P., Bernstein, J. D., Ua Cruadhlaioich, M. A. I., Fenesy, M., Deutsch, G. K., . . . Poston, K. L. (2019).

Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 23, 101824. doi:10.1016/j.nicl.2019.101824

Lenka, A., Ingalthalikar, M., Shah, A., Saini, J., Arumugham, S. S., Hegde, S., . . . Pal, P. K. (2018). Hippocampal subfield atrophy in patients with Parkinson's disease and psychosis. *J Neural Transm (Vienna)*, 125(9), 1361–1372. doi:10.1007/s00702-018-1891-3

Low, A., Foo, H., Yong, T. T., Tan, L. C. S., & Kandiah, N. (2019). Hippocampal subfield atrophy of CA1 and subicular structures predict progression to dementia in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(6), 681–687. doi:10.1136/jnnp-2018-319592

O'Mara, S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat*, 207(3), 271–282. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x

O'Mara, S. (2006). Controlling hippocampal output: the central role of subiculum in hippocampal information processing. *Behav Brain Res*, 174(2), 304–312. doi:10.1016/j.bbr.2006.08.018

Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Ramírez-Ruiz, B., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2013). Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease. *Hippocampus*, 23(8), 720–728. doi:10.1002/hipo.22131

Pourzinal, D., Yang, J. H. J., Bakker, A., McMahon, K. L., Byrne, G. J., Pontone, G. M., . . . Dissanayaka, N. N. (2021). Hippocampal correlates of episodic memory in Parkinson's disease: A systematic review of magnetic resonance imaging studies. *J Neurosci Res*, 99(9), 2097–2116. doi:10.1002/jnr.24863

Sahin, S., Velioglu, H. A., Yulug, B., Bayraktaroglu, Z., Yildirim, S., & Hanoglu, L. (2024). Parietal memory network and memory encoding versus retrieval impairments in PD-MCI patients:

A hippocampal volume and cortical thickness study. *CNS Neurosci Ther*, 30(10), e70062. doi:10.1111/cns.70062

Schapira, A. H., & Tolosa, E. (2010). Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol*, 6(6), 309–317. doi:10.1038/nrneurol.2010.52

Schmidt, B., Marrone, D. F., & Markus, E. J. (2012). Disambiguating the similar: the dentate gyrus and pattern separation. *Behav Brain Res*, 226(1), 56–65. doi:10.1016/j.bbr.2011.08.039

Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci*, 12(10), 585–601. doi:10.1038/nrn3085

Tarhan, M., Atalay, B., Buz Yaşar, A., & Özdilek, F. B. (2024). Exploring the cognitive assessment potential of MRI-based volumetric hippocampal segmentation in Parkinson's disease. *Brain Behav*, 14(7), e3576. doi:10.1002/brb3.3576

Wisse, L. E. M., Daugherty, A. M., Olsen, R. K., Berron, D., Carr, V. A., Stark, C. E. L., . . . la Joie, R. (2017). A harmonized segmentation protocol for hippocampal and parahippocampal subregions: Why do we need one and what are the key goals? *Hippocampus*, 27(1), 3–11. doi:10.1002/hipo.22671

Xie, B., Zhen, Z., Guo, O., Li, H., Guo, M., & Zhen, J. (2023). Progress on the hippocampal circuits and functions based on sharp wave ripples. *Brain Res Bull*, 200, 110695. doi:10.1016/j.brainresbull.2023.110695

Xu, R., Hu, X., Jiang, X., Zhang, Y., Wang, J., & Zeng, X. (2020). Longitudinal volume changes of hippocampal subfields and cognitive decline in Parkinson's disease. *Quant Imaging Med Surg*, 10(1), 220–232. doi:10.21037/qims.2019.10.17

Yang, W., & Yu, S. (2017). Synucleinopathies: common features and hippocampal manifestations. *Cell Mol Life Sci*, 74(8), 1485–1501. doi:10.1007/s00018-016-2411-y

Yushkevich, P. A., Amaral, R. S., Augustinack, J. C., Bender, A. R., Bernstein, J. D., Boccardi, M., . . . Zeineh, M. M. (2015). Quantitative comparison of 21 protocols for labeling hippocampal subfields and parahippocampal subregions in in vivo MRI: towards a harmonized segmentation protocol. *Neuroimage*, 111, 526–541. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.004

