

**EMİNE ELİF TÜLAY**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**DOKTORA TEZİ**

**İSTANBUL-2019**





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

**(DOKTORA TEZİ )**

**BEYİNDE DİNAMİK BAĞLANTILARIN  
EEG OSİLYONLARI İLE  
HARİTALANMASI**

**EMİNE ELİF TÜLAY**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI  
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi tarafından Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'ın danışmanlığında hazırlanan "Beyinde Dinamik Bağlantıların EEG Osilasyonları ile Haritalanması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 01/02/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



**Jüri-Danışman**  
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP  
İstanbul Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı



**Jüri**  
Prof. Dr. Ümmühan İŞOĞLU-ALKAÇ  
İstanbul Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı



**Jüri**  
Dr. Öğr. Üyesi Ali BAYRAM  
İstanbul Üniversitesi,  
Aziz Sancar  
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,  
Sinirbilim Anabilim Dalı



**Jüri**  
Prof. Dr. Canan BAŞAR EROĞLU  
İzmir Ekonomi Üniversitesi,  
Fen-Edebiyat Fakültesi,  
Psikoloji Anabilim Dalı

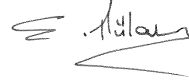


**Jüri**  
Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN  
Medipol Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Biyofizik Anabilim Dalı

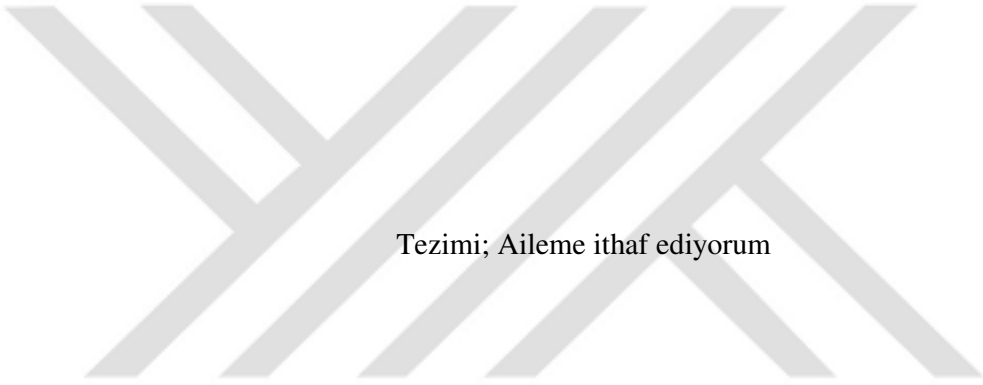
## BEYAN

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 olmadığını beyan ederim.

Emine Elif Tülay (İmza)



## İTHAF



Tezimi; Aileme ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

En başta benim bilimsel araştırmalara adım atmamda öncü olan, sadece bilimsel değil hayat tecrübesi ile de öğrencilerine ışık tutan, bir bilimsel çalışma nasıl yürür bunu en iyi şekilde öğreten ve maalesef 2017 yılında aramızdan ayrılan sayın hocamız Prof. Dr. Erol BAŞAR'a,

Öğrencilerini her zaman yeni şeyler öğrenmeye teşvik eden, çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimi ile her daim desteğini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın hocam Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'e,

Bu tez çalışmasında bana laboratuvarındaki veri deposunu açarak en büyük desteklerden birini sağlayan ve bilgi birikimini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Görsev YENER'e,

Tezimi bitirmem konusunda beni daima motive eden, enerjisini her zaman örnek aldığım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Canan BAŞAR-EROĞLU'na,

Yaklaşık 9 sene birlikte çalışma fırsatımın olduğu, her konuda bilgilerini benimle paylaşarak yardımlarını esirgemeyen, bilimsel araştırmalarda da uyum içinde mutlulukla çalıştığım sayın hocam Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN'e,

Tez çalışmam boyunca veriler hakkında her türlü materyal ve bilgi desteğini sağlayan, sorularıma sabırla cevap veren ve desteğini yanımda hissettiğim değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Derya Durusu EMEK-SAVAŞ'a,

Dokuz Eylül Üniversitesi Elektrofizyoloji ve Nöropsikoloji laboratuvarlarında çalışmış/halen çalışmakta olan ve kullanmış olduğum verilerin toplanmasında emeği geçen tüm araştırmacı arkadaşlara, yapılan ortak çalışmalar sayesinde tanıma fırsatı bulduğum çok değerli çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmam boyunca akademik ve manevi desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Bernis SÜTÇÜBAŞI ve Banu FEMİR-GÜRTUNA'ya,

En önemlisi de tüm hayatım boyunca bana dürüst, adil ve disiplinli olmayı öğreten, eğitim hayatım ve doktora sürecim boyunca sabırla maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili AİLEME tüm kalbimle teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	3
BEYAN .....	4
İTHAF .....	5
TEŞEKKÜR.....	6
İÇİNDEKİLER .....	7
TABLolar LİSTESİ .....	10
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	11
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	14
ÖZET .....	16
ABSTRACT.....	17
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	18
2. GENEL BİLGİLER.....	21
2.1. Elektroensefalogram (EEG) Nedir?.....	21
2.2. EEG Sinyal Analizi.....	24
2.2.1. Uyarılma Potansiyeli (UP), Olaya ilişkin potansiyel (OİP) ve Olaya ilişkin osilasyon (OİO) .....	25
2.2.2. Dalgacık (Wavelet) Dönüşümü (DD) .....	27
2.3. Alzheimer Hastalığı (AH) .....	30
2.3.1. AH ve HKB’de Nörogörüntüleme, BOS ve Genetik Biyobelirteçleri.....	32
2.3.2. AH ve HKB’de Elektrofizyolojik Biyobelirteçler .....	33
2.3.2.1. Spontan EEG.....	33
2.3.2.2. Olaya İlişkin Potansiyeller.....	34
2.3.2.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Örneklem Grupları ve dahil etme/dışlama kriterleri.....	36
3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme .....	37
3.2.1. Mini Mental Durum Testi (MMDT) .....	37
3.2.2. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ).....	37
3.2.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST).....	38
3.2.4. WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT).....	38

3.2.5. Sözel Kategorik Akıcılık Testi .....	38
3.2.6. Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT).....	39
3.3. Deneysel Tasarım (Paradigma) .....	39
3.4. EEG Kaydı .....	40
3.5. EEG Analizi .....	40
3.6. İstatistiksel analizler .....	45
3.6.1. Küme Tabanlı Permütasyon Testi.....	46
3.6.1.1. Test istatistiğinin hesaplanması ve kümeleme.....	47
3.6.1.2. Permütasyon testi ile Anlamlılık olasılıklarının hesaplanması.....	48
3.6.2. Korelasyon Analizi .....	50
3.7. Etik Kurul İzni.....	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. EEG Verilerinde Zaman – Frekans Analizi Sonuçları.....	52
4.1.1. Delta Frekans Bandı.....	52
4.1.2. Teta Frekans Bandı .....	54
4.1.3. Alfa Frekans Bandı .....	55
4.1.4. Beta Frekans Bandı .....	57
4.1.5. Gama Frekans Bandı .....	58
4.2. ÖİÖ'ların Güç Spektrumları ile Nöropsikolojik Testlerin Korelasyon Sonuçları	60
5. TARTIŞMA .....	62
5.1. EEG Verilerinde Zaman – Frekans Analizinin Değerlendirilmesi.....	64
5.1.1. Delta Frekans Bandı.....	64
5.1.2. Teta Frekans Bandı .....	66
5.1.3. Alfa Frekans Bandı .....	68
5.1.4. Beta Frekans Bandı .....	70
5.1.5. Gama Frekans Bandı .....	72
5.2. ÖİÖ'ların Güç Spektrumları ile Nöropsikolojik Testlerin İlişkisi .....	74
5.3. Bulguların Genel Değerlendirilmesi.....	76
5.4. Çalışmanın Önemi ve Literatüre Katkıları.....	78
5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	80
KAYNAKLAR .....	81
FORMLAR .....	102
ETİK KURUL KARARI.....	113

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI .....	115
ÖZGEÇMİŞ .....	116



**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 3-1: Çalışmaya katılan olguların demografik ve nöropsikolojik özellikleri.....	37
Tablo 4-1: Anlamlı fark bulunan karşılaştırmaların p değerleri. ....	60
Tablo 4-2: OİO'ların güç spektrumları ile nöropsikolojik testlerin korelasyon sonuç tablosu.....	61



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi. Elektrotların nasion ileinion arasındaki ölçümünün (a) yandan görünümü (b) üstten görünümü - Strobbe (2015)'den değiştirilerek. ....	22
Şekil 2-2: Montaj çeşitleri (A) Bipolar (B) Monopolar - Malmivuo ve ark. (1995)'den değiştirilerek. ....	23
Şekil 2-3: EEG'yi etkileyen faktörler. ....	23
Şekil 2-4: EEG verisinin osilasyonlarına ayrıştırılmasında kullanılan yöntemlerin temsili -Fugal (2009)'dan değiştirilerek. ....	24
Şekil 2-5: Bir osilasyonun bileşenleri - Sauseng ve Klimesch (2008)'den değiştirilerek. ....	25
Şekil 2-6: Uyarılmış ve indüklenmiş aktiviteler - Herrmann ve ark. (2004)'dan değiştirilerek. ....	27
Şekil 2-7: Morlet dalgacığı - Herrmann ve ark. (2014)'dan değiştirilerek. ....	28
Şekil 2-8: 2000-2015 yılları arasındaki ölüme sebep olan hastalıkların yüzdelerik değişimleri - Alzheimer's Association (2018)'den değiştirilerek. ....	30
Şekil 2-9: Alzheimer hastalığının evreleri. ....	31
Şekil 3-1: Basit görsel uyaran paradigması. ....	39
Şekil 3-2: Görsel oddball paradigması. ....	40
Şekil 3-3: EEG veri analizi akış diyagramı. ....	41
Şekil 3-4: Sağlıklı kontrol, HKB ve AH olgularına ait görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam delta gücünün F3, Fz, F4 (Frontal [F]) bölge, C3, Cz, C4 (Santral [S]) bölge, P3, Pz, P4 (Paryetal [P]) ve O1, Oz, O2 (Oksipital [O]) bölge için genel ortalamaları. ....	44
Şekil 3-5: Sağlıklı kontrol, HKB ve AH olgularına ait görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış delta gücünün F3, Fz, F4 (Frontal [F]) bölge, C3, Cz, C4 (Santral [S]) bölge, P3, Pz, P4 (Paryetal [P]) ve O1, Oz, O2 (Oksipital [O]) bölge için genel ortalamaları. ....	45
Şekil 3-6: Olgular arası tasarım. ....	48
Şekil 3-7: Rastgele bölme. ....	49
Şekil 3-8: Test istatistiğinin histogramı. ....	49

- Şekil 4-1: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen güç değerlerinin üç grup için anlamlı bulunan küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografileri (a) Toplam güç için 100 – 600 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığındaki anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.002$ ) (b) Uyarılmış güç için 100 – 290 ms zaman ve 2 – 4 Hz frekans aralığındaki anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.012$ ).....53
- Şekil 4-2: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 100 – 600 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.002$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.006$ ). .....53
- Şekil 4-3: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin AH ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında küme permütasyon testinin 100 - 290 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği iki grubun güç spektrum farkının topografisi ( $p=0.002$ ).....54
- Şekil 4-4: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin üç grup için 130 - 280 ms zaman ve 4 - 6 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p= 0.016$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi. ....54
- Şekil 4-5: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 130 – 280 ms zaman ve 4 - 6 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.019$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.003$ ). .....55
- Şekil 4-6: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin üç grup için 150 - 170 ms zaman ve 9 - 12 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p= 0.024$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi.....56
- Şekil 4-7: Görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 150 – 170 ms zaman ve 9 - 12 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.016$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.025$ ). .....56

- Şekil 4-8: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin üç grup için 160 - 230 ms zaman ve 15 - 30 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p= 0.006$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi. ....57
- Şekil 4-9: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 160 – 230 ms zaman ve 15 - 30 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.027$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.002$ ). ....58
- Şekil 4-10: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin üç grup için 200 - 220 ms zaman ve 35 - 45 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p= 0.006$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi. ....59
- Şekil 4-11: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 200 – 220 ms zaman ve 35 - 45 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (negatif) ( $p=0.0009$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (negatif) ( $p=0.02$ ).....59

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

ADD: Ayrık Dalgacık Dönüşümü

Ag/AgCl: Gümüş/ Gümüş Klorür

AH: Alzheimer Hastalığı

APOE Apolipoprotein E

APP: Amiloid Prekürsor Proteini

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDR: Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale)

DD: Dalgacık Dönüşümü

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

EEG: Elektroensefalogram

EOG: Elektrokülogram

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GDÖ: Geriatrik depresyon ölçeği

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Hz: Hertz

ICA: Bağımsız Bileşen Analizi (independent component analysis)

MEG: Manyetoensefalogram

MMDT: Mini Mental Durum Testi

ms: Milisaniye

OİP: Olaya İlişkin Potansiyel

OİS: Olaya İlişkin Salınım

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

s: Saniye

ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

ÖSBST – AÖ: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi – Anlık Öğrenme

ÖSBST – SH: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi – Serbest Hatırlama

ÖSBST – TT: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi – Toplam Tanıma

SPECT: Tek Foton Emisyon Tomografisi

SDD: Sürekli Dalgacık Dönüşümü

SPSS: Statistical package for the social sciences

SS: Standart Sapma

UP: Uyarılma Potansiyeli

yMRG: Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

cd/m<sup>2</sup> : Kandela bölü metre kare

## ÖZET

Tülay, E.E. (2019). Beyinde Dinamik Bağlantıların EEG Osilasyonları ile Haritalanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Son yıllarda olaya ilişkin osilasyon (OİO)'lar, nörodejeneratif hastalıkların kognitif süreçlerini anlamada sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ve Alzheimer Hastalığı (AH)'na sahip bireyleri OİO yöntemi ile sağlıklı kontrollerden ayıracak bir elektrofizyolojik biyobelirteç bulabilmektir.

Çalışmamızda 46 HKB'ü ve 37 AH'ı olan kişiler ile onlara yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından denk 48 sağlıklı kontrolün detaylı nöropsikolojik testleri yapılmış ve BrainAmp 32 kanal DC sistemi ile EEG verileri kaydedilmiştir. Uyarın olarak basit görsel uyarın ve görsel kognitif uyarın (oddball paradigması) uygulanmıştır. Uyarınlara verilen yanıtlardaki toplam ve uyarılmış güç değerleri FieldTrip araç kutusunun zaman-frekans analizi fonksiyonu kullanılarak Dalgacık Dönüşümü analizi ile 5 farklı frekans bandında (delta, teta, alfa, beta ve gama) hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler FieldTrip araç kutusu ve SPSS ile yapılmıştır. Grupların güç değerleri arasındaki karşılaştırmalar FieldTrip araç kutusunun küme tabanlı permütasyon testi ile korelasyon analizi de SPSS ile yapılmıştır.

Küme tabanlı permütasyon testi üç grup arasında görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan yanıtın toplam delta, uyarılmış delta, toplam teta ve uyarılmış alfa güçleri, basit uyarın sonrası ortaya çıkan yanıtın ise uyarılmış beta ve toplam gama güçleri arasında anlamlı derecede fark bulmuştur. Genel ortalamalara bakıldığında HKB ve AD gruplarında delta, teta, alfa ve beta güçlerinde azalma gözlenirken, gama bandında HKB ve AD gruplarının güç değerleri sağlıklı kontrollerden yüksektir. Yapılan korelasyon analizi ile farklı frekans bantlarının farklı bellek parametreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlar farklı frekansların etki alanlarının farklı olduğunu, ayrıca uyarılmış ve toplam delta güç farklılıklarının HKB ve AD'da ayırıcı özelliği olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: EEG, Dalgacık Analizi, Güç, Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk

## ABSTRACT

Tülay, E.E. (2019). Mapping the Dynamic Connections of the Brain with EEG Oscillations. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. PhD Thesis. İstanbul.

In recent years, event related oscillations (ERO) has become one of the preferred methods to understand cognitive processes of neurodegenerative diseases. The aim of this study is to find an electrophysiological biomarker that distinguishes Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) patients from healthy controls (HC) by using the ERO.

In this study, the detailed neuropsychological tests were performed in 46 MCI, 37 AD patients and 48 age, gender and education matched HC and EEG was recorded by applying visual simple stimulation and visual oddball paradigm. Total and evoked power values in responses to stimuli were calculated in delta, theta, alpha, beta and gamma frequency bands by Wavelet Transform using FieldTrip toolbox. Statistical analyses were performed by FieldTrip toolbox and SPSS. Comparisons between the power values of the groups were done by using the cluster-based permutation test of the FieldTrip toolbox and correlation analysis was done by SPSS.

The cluster-based permutation test revealed a significant difference between total delta, total theta and evoked alpha powers in response to target stimulation and evoked beta and total gamma powers in response to simple light stimulation of three groups. Grand averages show that powers in all frequency bands except gamma were decreased in MCI and AD. Correlation analysis revealed that different frequency bands are associated with different memory parameters.

The obtained results lead us to think that different frequencies have different impact areas and evoked and total delta power differences show that it has a distinctive characteristic in MCI and AD.

**Key Words:** EEG, Wavelet Analysis, Power, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geçmişten bugüne merak edilen konulardan biri de sinir sisteminin merkezi olan beynin işleyiş mekanizmasıdır fakat bunu anlamak ve çözümlmek sanıldığı kadar kolay değildir çünkü bir insan beyni yaklaşık olarak 100 milyar nöron ve bunların arasındaki iletişimi sağlayan trilyonlarca anatomik ve fonksiyonel bağlantıya sahip olan kompleks ve dinamik bir yapıdır (Başar 1980; Nunez ve Srinivasan 2006). Bu karmaşık sistemi anlayabilmek ve hastalıklara karşı erken tanı ve tedavi uygulayabilmek için normal beyinleri incelemenin yanı sıra çeşitli patolojik beyinleri incelemek çok önemlidir.

Beyni etkileyen hastalık gruplarından biri nörodejeneratif hastalıklardır ve bu hastalıklardan en yaygın şekilde görüleni ise hem davranışsal hem de kognitif yıkıma sebep olan Alzheimer hastalığı (AH)'dır. Yaşlanma, demans gelişiminde en önemli faktörlerden biridir ve insan ömrünün uzaması ile birlikte dünya üzerindeki yaşlı popülasyonun artması sonucu AH'nın görülme oranı giderek artmaktadır (Prince ve ark. 2015). AH, bakımı zor olan, uzun yıllar ilerleyerek sürebilecek ve maliyeti yüksek bir hastalıktır. Zaman içerisinde hem hastanın hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz etkiler, bu sebeple erken evrelerde (örneğin Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) evresi) teşhis edilmesi, tedavi için kullanılan ilaçların yararını gösterebilmesinde ve hastalığın sebep olduğu yüksek maliyetlerin azaltılmasında büyük önem taşır (Dauwels ve ark. 2010). Bu sebeple bilim insanları ve klinisyenler farklı yöntemler ile çeşitli biyobelirteçler<sup>1</sup> bulmaya çalışmaktadır (Khan 2017a) fakat henüz güvenilir ve geçerliliği olan bir biyobelirteç yoktur (Yener ve Başar 2013).

AH'nin teşhisinde kullanılan yöntemler sıklıkla demografik ve nöropsikolojik değerlendirmeler (Chapman ve ark. 2010; Davis ve ark. 2013; So ve ark. 2017), beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri (Hansson ve ark. 2006; Anoop ve ark. 2010; Holtzman 2011), çeşitli gen araştırmaları (Reitz ve Mayeux 2009; Van Cauwenberghe

---

<sup>1</sup> Dünya Sağlık Enstitüsü Çalışma Grubu biyobelirteç kavramını "biyolojik ve patolojik süreçleri veya bir tedavi girişiminin farmakolojik cevaplarını objektif olarak ölçen ve değerlendiren karakteristik özellik" olarak tanımlamıştır (Biomarkers definitions working group 2001).

ve ark. 2016) ve nörogörüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi (BT) (George ve ark. 1990; Pasi ve ark. 2011), yapısal manyetik rezonans görüntüleme (yMRG) (Frisoni ve ark. 2010; Vemuri ve Jack 2010; Yener ve ark. 2010), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) (Sperling 2011; Şahin ve ark. 2015), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) (Marcus ve ark. 2014; Schilling ve ark. 2016), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) (Vasconcelos ve ark. 2009; Oishi ve ark. 2011), Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) (Jagust ve ark. 2001), Magnetoensefalografi (MEG) (Zamrini ve ark. 2011; Mandal ve ark. 2018; López-Sanz ve ark. 2018)) teknikleridir (Varghese ve ark. 2013; Yener ve Başar 2013; Shimizu ve ark. 2018). Özellikle elektrofizyolojik yöntemlerin yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olması, ucuz ve taşınabilir olması ve invaziv olmayan bir yöntem olması sebebi ile kullanımı artmıştır (Başar ve ark. 2013).

Son yıllarda, EEG'de Olaya İlişkin Potansiyel (OİP) ve Olaya İlişkin Osilasyon (OİO) ölçümleri potansiyel biyobelirteçler olmaya adaydır ve özellikle kognitif süreçleri anlamada ve çeşitli patolojik koşullardaki (AH, şizofreni, bipolar bozukluk, vb.) değişimleri gözlemlemede önemli yöntemler haline gelmişlerdir (Başar ve Güntekin 20013). OİO'ların elde edilmesinde farklı sinyal işleme analizleri kullanılmaktadır; bunlar genel olarak zaman alanı, frekans alanı ve zaman-frekans alanı analizleridir. Zaman alanı analizleri (örneğin filtreleme), zaman alanında daha yoğun çözünürlüklü bilgi sağlarken, frekans alanı analizleri (örneğin hızlı fourier dönüşümü), frekans bilgisini daha iyi elde etmemizi sağlar; fakat, frekansların zaman içindeki değişimini incelemek istiyorsak bu yöntemler yetersiz kalmaktadır. Zaman-frekans analizleri hem zaman hem de frekans bilgisini yüksek çözünürlükte elde etmemizi sağlayan yöntemlerdir. En sık kullanılan zaman-frekans analizlerinden biri ise dalgacık (wavelet) dönüşümü (DD) analizidir (Bartnik ve ark. 1992; Demiralp ve ark. 1999a; 1999b; 2000; 2001).

OİO'lar uyarılmış ve indüklenmiş aktivite olarak iki bileşene ayrılabilir (Galambos R 1992). Uyarılmış ve indüklenmiş aktivitelerin birleşimi toplam aktiviteyi oluşturur. Uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonlar birbirlerinden uyararla olan faz ilişkisi açısından farklılaşırlar. Uyarılmış aktivite tüm segmentlerde aynı zaman ve fazda ortaya çıkarken, indüklenmiş aktivite farklı zaman ve fazda ortaya çıkar. Tüm segmentlerin ortalama potansiyelini hesaplarken zaman alanında ortalama alındığında faz kilitli olanlar (uyarılmış aktivite) toplanır, fakat indüklenmiş aktivite yok olur (Herrmann ve

ark. 2004; David ve ark. 2006). Literatürde çoğunlukla kognitif süreçler sırasında ortaya çıkan uyarılmış OİO'lar araştırılmıştır fakat kognitif süreçlerin mekanizmalarını anlamak istiyorsak uyarana karşı faz kilitli yanıtlara ek olarak, faz kitlenmesi göstermeyen yanıtlarında incelenmesi gerekir.

Bu tezin amacı, EEG yöntemi ile AH ve HKB olgularını sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak basit görsel uyarın ve görsel kognitif uyarın verildiğinde uyarılara verilen yanıtlardaki toplam ve uyarılmış güç değerlerinin farklılığını 5 ana frekans bandında (delta, teta, alfa, beta ve gama) incelemektir. Başar ve ark. (2013), OİO'ların basit duyuşal ve kognitif uyarılardaki farklılığını ve karşılaştırmanın önemli olduğunu açıkça vurgulamıştır. İkincil amaç ise, uyarılara verilen yanıtlardaki uyarılmış ve toplam aktivitelerin farklılıklarını inceleyerek HKB ve AH olgularının ayırımında yol gösterici bir ipucu elde etmektir. Diğer bir amacımız ise grupların güç değerleri ile nöropsikolojik testlerin korelasyonunu inceleyerek; OİO'lardaki değişimlerin ne tür kognitif veya bellek bozukluları sonucu ortaya çıktığını araştırmaktır. Bu amaçlar doğrultusunda bireylerin basit duyuşal ve kognitif uyarın sonucu elde edilmiş EEG verilerine en sık kullanılan zaman-frekans analizlerinden biri olan DD analizi uygulanarak zaman içinde değişen delta, teta, alfa, beta ve gama frekans bantlarındaki uyarılmış ve toplam güç değerleri ölçülmüştür.

Başlıca hipotezlerimiz, HKB ve AH olgularında kognitif uyarına verilen yanıtların özellikle delta ve teta güçlerinde sağlıklılara kıyasla düşüş olacağı yönündedir. Ayrıca, yine delta ve teta güçlerinin nöropsikolojik testler ile korelasyon göstereceği düşünölmektedir. Bir diğer hipotezimiz ise HKB ve AH olgularında kognitif ağın bozulduğu ve duyuşal ağın nispeten korunduğu yönündedir.

İlerleyen bölümlerde EEG'nin kısaca ne olduğundan, AH ve HKB patolojilerinden, sinyal işleme yöntemlerinden biri olan DD analizinden ve AH ve HKB'de bulunan biyobelirteçlerden bahsedilecektir. Daha sonra tez kapsamında kullanılan gereç ve yöntemlerden bahsedilip, elde edilen bulgular paylaşılacaktır. Son olarak, bulunan sonuçlar hipotezimize, amacımıza ve diğer yapılmış çalışmalara göre karşılaştırılıp yorumlanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Normal ve çeşitli hastalıklara sahip beyinler arasındaki yapısal ve işlevsel farklılıkları anlamak, beynin çalışma mekanizmasını anlamının temellerinden biridir. Bu sebeple, son 50 yılda beyin görüntülemesi çok ilerleme kaydetmiş ve hem bilimsel araştırmalarda hem de klinik alanda çok önemli bir araç haline gelmiştir. Beyin görüntülemesi için kullanılan tekniklerden bazıları; BT, SPECT, PET, MEG, MRI/fMRI teknikleridir. Günümüzde en sık kullanılan tekniklerden bir diğeri de Elektroensefalogram (EEG)'dir.

### 2.1. Elektroensefalogram (EEG) Nedir?

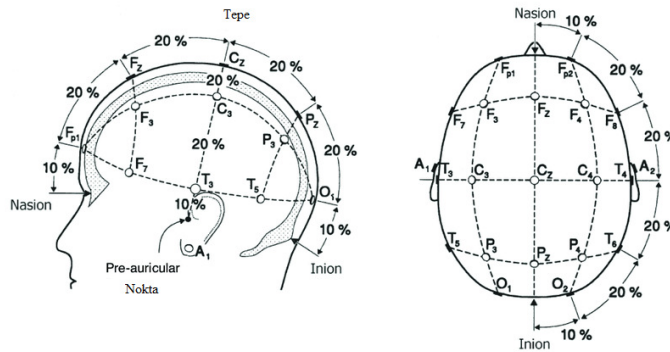
Elektroensefalogram, serebral korteksin 5. ve 6. katmanlarındaki senkronize eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerden kaynaklanan ve kafa derisi yüzeyinden kaydedilebilen elektriksel potansiyel değişimlerdir. EEG, beynin yapısal bilgisinden çok fonksiyonel işlevi hakkında bilgi verir. İlk EEG araştırmaları 1875'te fizikçi olan Richard Caton (1842–1926) tarafından tavşan ve maymunlarda serebral hemisferin elektriksel aktiviteleri üzerinde yapılmıştır (Caton 1875). Daha sonraki yıllarda Adolf Beck (1863–1939), Pavel Yurevich Kaufman (1877–1951) ve Vladimir Vladimirovich Pravdich Neminsky (1879–1952) tarafından tavşan ve köpekler ile de çeşitli çalışmalar yapılmıştır (ayrıntılı bilgi için bakınız; Brazier 1961). İlk insan beyin aktivitesi ise 1929 yılında Alman psikiyatrist Hans Berger (1873–1941) tarafından yayınlanmıştır (Berger 1929), fakat zamanın nörofizyolojistleri yavaş ve ritmik olan bu dalgaları bir gürültü olarak adlandırmışlardır. Ardından, 1934 yılında Adrian ve Matthews'un (1934) yayınladıkları çalışmada 10-12 Hz aralığındaki osilasyonu alfa ritmi olarak adlandırmışlardır ve bu bulguları ile Berger'i desteklemişlerdir. Yine de 1970'li yıllara kadar birçok bilim insanı tarafından "geri plan gürültüsü" olarak düşünülen EEG'nin, 1975 yılında yapılan bazı çalışmalar (Başar ve ark. 1975a; 1975b; 1075c; Freeman 1975) ile beyin fonksiyonlarını anlamak için önemli bilgiler sağladığı anlaşılmıştır (EEG'nin tarihçesi için bakınız Klinik Nörofizyoloji EEG – EMG Derneği 2000; Niedermeyer ve Lopes da Silva 2005).

EEG, diğer tekniklere göre daha ucuz olmakla birlikte zamansal çözünürlüğü yüksek (milisaniyeler bazında), invazif olmayan ve acısız bir tekniktir; bu sebeple, hem klinik (özellikle epilepsi tanısında) hem de araştırma alanında yaygın olarak

kullanılmaktadır. EEG'nin beyin dinamik yapısını anlamada önemli bir katkısı vardır; bu yüzden kullanımı özellikle son 30 yılda ivme kazanarak özellikle nöroloji, psikiyatri ve nörobilim alanlarında çok sık kullanılan bir metot haline gelmiştir.

EEG, kafatasına veya kafatasını saran bir kep üzerine yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kaydedilir. Elektrot yerleşimi için genellikle uluslararası bir sistem olan 10-20 sistemi (Jasper 1958) kullanılır. Bu sisteme göre kafatasında 4 nokta (burun (nasion), başın arka kısmı (inion), sol ve sağ kulak arkalarıdır (preauriculars)) belirlenir ve elektrotlar bu noktalar arasındaki mesafelerin ölçümlerine göre (%10-%20-%20-%20-%20-%10 oranlarında bölünerek) yerleştirilir.

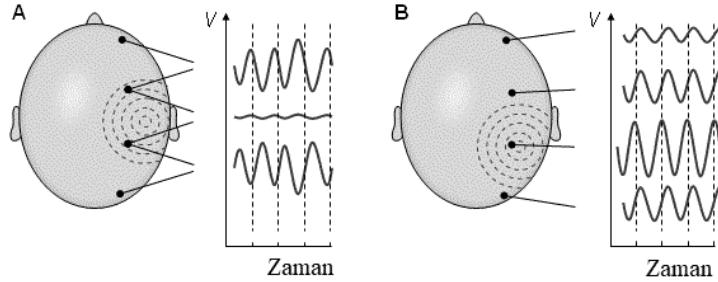
Elektrotlara verilen isimler bulunmuş oldukları beyin loblarına ve bulunduğu hemisfere göre belirlenmiştir. F, T, C, P, ve O harfleri sıra ile Frontal, Temporal, Central (Santral), Paryetal ve Oksipital lobları temsil etmektedir. Bu harflere bitişik rakamlar/harfler hemisferik lokalizasyonu gösterir, çift rakamlar (2, 4, 6, 8) sağ hemisfer ve tek rakamlar (1, 3, 5, 7) sol hemisfer için kullanılır, z (zero) harfi de orta hata yerleşen elektrotları göstermektedir. A1 ve A2 elektrotları ise referans elektrotları olarak kullanılır (Şekil 2.1).



**Şekil 2-1: Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi. Elektrotların nasion ile inion arasındaki ölçümünün (a) yandan görünümü (b) üstten görünümü - Strobbe (2015)'den değiştirilerek.**

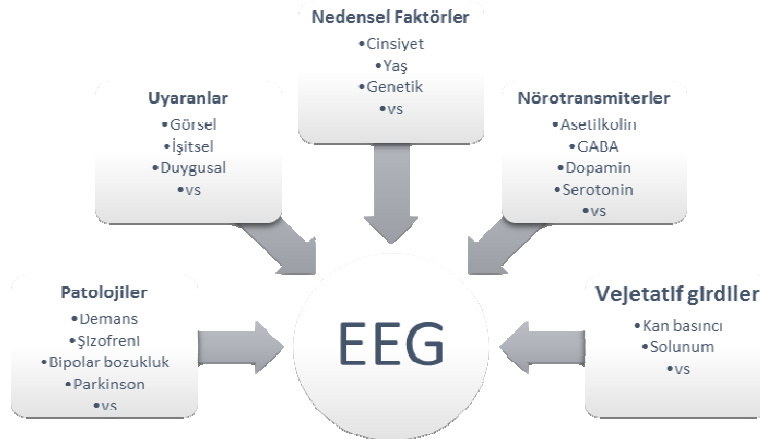
Elektrotlardan elde edilen EEG sinyallerine genel olarak 5 farklı mekânsal filtreleme uygulanabilir, bunların en sık kullanılanları Monopolar ve Bipolar Montajdır (Şekil 2.2). Monopolar montajda kafatasına yerleştirilen elektrotlar ile referans

elektrodlardan elde edilen potansiyel farka bakılırken, bipolar montajda ise kafatasına yerleştirilen iki elektrotun potansiyel farkına bakılır (Subha ve ark. 2010).



**Şekil 2-2: Montaj çeşitleri (A) Bipolar (B) Monopolar - Malmivuo ve ark. (1995)'den değiştirilerek.**

EEG sinyalleri, yaşa, cinsiyete, beynin uyku/uyanıklık durumuna, kognitif uyaranlara, genetik faktörlere ve patolojik bir durum olup olmamasına bağlı olarak değişimler gösterir (Şekil 2.3) (Başar ve Güntekin 2008). Hatta kızgın veya mutlu bir insana bakarken değişen duygularımızın da EEG sinyalleri üzerinde etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Güntekin ve Başar 2007).

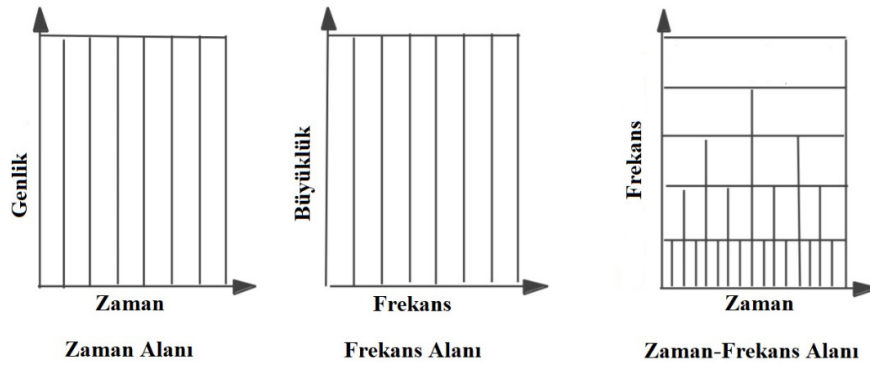


**Şekil 2-3: EEG'yi etkileyen faktörler.**

EEG verilerini analiz etmek için birçok yöntem mevcuttur (Başar ve ark. 2016). Bu tez kapsamında frekans ayrıştırma işlemi için zaman-frekans analizlerinden biri olan Dalgacık (Wavelet) Dönüşümü (DD) kullanılacaktır. EEG analizi konusu ilerleyen bölümde daha ayrıntılı şekilde anlatılacaktır.

## 2.2. EEG Sinyal Analizi

EEG, kaotik bir sinyal gibi görünmekle birlikte farklı frekanslara sahip ritmik osilasyonların süper-pozisyonu (üst üste binmesi) ile oluşur ve bu osilasyonlar frekans bantlarına göre ayrıştırılabilir (Başar 1980; Herrmann ve ark. 2005). Bu ayrıştırma işlemi için kullanılan analiz yöntemleri üç ana grupta toplanır (1) zaman alanı, (2) frekans alanı ve (3) zaman-frekans alanı analizleri (Şekil 2.4).



**Şekil 2-4: EEG verisinin osilasyonlarına ayrıştırılmasında kullanılan yöntemlerin temsili -Fugal (2009)'dan değiştirilerek.**

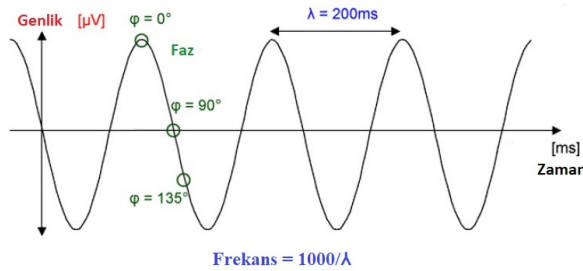
Zaman alanı analizleri (örneğin filtreleme) zaman alanında daha yoğun çözünürlüklü bilgi sağlarken, frekans alanı analizleri (örneğin hızlı fourier dönüşümü) frekans bilgisini daha iyi elde etmemizi sağlar; fakat, frekansların zaman içindeki değişimini incelemek istiyorsak bu yöntemler yetersiz kalmaktadır. Zaman-frekans analizleri, hem zaman hem de frekans bilgisini yüksek çözünürlükte elde etmemizi sağlayan yöntemlerdir. En sık kullanılan zaman-frekans analizlerinden biri DD analizidir (Bartnik ve ark. 1992; Demiralp ve ark. 1999a; 1999b; 2000; 2001).

### 2.2.1. Uyarılma Potansiyeli (UP), Olaya ilişkin potansiyel (OİP) ve Olaya ilişkin osilasyon (OİO)

Beynin ürettiği spontane elektriksel aktivite dışarıdan gelen herhangi bir uyarı (yüzler, ses, ışık vb.) sonucu etkilenir ve elde edilen elektriksel aktiviteye uyarılma potansiyeli (UP) denir (Başar 1980).

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ise dikkat edilmesi gereken bir uyarı standart uyarıdan ayırma sırasında ortaya çıkan aktivite olarak tanımlanmıştır (Picton 1992). Karar verme, dikkat ve çalışma belleği gibi kognitif süreçlerle (Polich ve Kok 1995; Kok 1997) ilişkisinden dolayı OİP yöntemi, nörodejeneratif hastalıkları incelemede yaygın olarak kullanılmaktadır (Horvath ve ark. 2018). Farklı bileşenlere sahip olan OİP'nin en sık çalışılan bileşeni ise P300<sup>2</sup> bileşenidir. P300 bileşeni özellikle frontal bölgede dikkat edilmesi gereken ve gerekmeyen uyarıların ayırt edilmesi sürecinde dikkat etme işlemi sırasında ortaya çıkar (Polich ve Corey-Bloom 2005; Polich 2007).

UP ve OİP'ler farklı frekans bantlarındaki uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonların süperpozisyonu ile ortaya çıkarlar (Başar 1980; Başar ve ark. 2013). Olaya ilişkin osilasyon (OİO)'lar da, OİP'lerin farklı frekanslara ayrıştırılması ile elde edilir ve farklı frekans, genlik ve faz bileşenlerine (Sauseng ve Klimesch 2008; Hanslmayr ve ark. 2011) sahiptirler (Şekil 2.5).



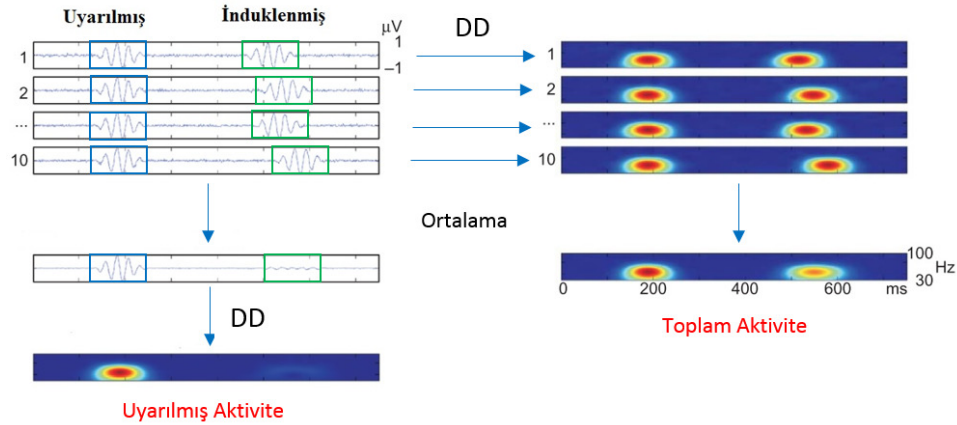
**Şekil 2-5: Bir osilasyonun bileşenleri - Sauseng ve Klimesch (2008)'den değiştirilerek.**

<sup>2</sup> P300 (P3) cevabı, kişinin dikkatini toplayarak verilen farklı uyarıların birbirinden ayırdığı zaman hedef uyarıya yanıt olarak üretilir ve uyarının geldiği zamandan itibaren yaklaşık 300 milisaniye sonra ortaya çıkan pozitif bir dalgadır (Polich ve Herbst, 2000). P300, ilk olarak Sutton ve ark. (1965) tarafından yayınlanmıştır ve ana bileşenleri delta ve teta osilatuar yanıtlarıdır (Başar-Eroğlu ve ark. 1992; Picton 1992; Demiralp ve ark. 1999; Spencer ve Polich 1999; Başar ve ark. 2001).

OİO'lar arasında, delta osilasyonu, “odaklanmış dikkat”, “sinyal ayırt etme”, “tanıma” ve “karar verme” süreçleriyle ilgilidir (Başar-Eroğlu ve ark. 1992; Güntekin ve Başar 2016). Teta osilasyonu (4-8 Hz), bellek yükü, görevin zorluğu ve daha önceki uyarı tanıma ile ilişkilidir (Jensen ve Tesche 2002; Schmiedt ve ark. 2005). Alfa osilasyonu, yine bellek (Klimesch 1997) ve dikkat (Hanslmayr ve ark. 2011) süreçleri ile ilişkilendirilmiştir. Beta osilasyonu, esas olarak kişi motor görevleri yerine getirirken gözlemlenmiştir (Neuper ve Pfurtscheller 2001); fakat, dikkat (Huster ve ark. 2013) ve emosyonel süreçlerde yer aldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Güntekin ve Başar 2007; 2010). Gama osilasyonu ise, kortikal bölgeye bağlı olarak, bilginin dikkatli işlenmesi (Fries ve ark. 2001; Womelsdorf ve Fries 2006), bellek içeriğinin aktif korunması (Herrmann ve ark. 2004) ve bilinçli algılama (Singer 2001) ile yakından ilişkilidir.

OİO'lar, uyarılmış ve indüklenmiş aktivite olarak iki bileşene ayrılabilir (Galambos R 1992; Tallon-Baudry ve Bertrand 1999). Uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonlar birbirlerinden uyarı ile olan faz ilişkisi açısından farklılaşırlar. Eğer osilasyon tüm segmentlerde aynı zaman ve fazda ortaya çıktıysa uyarılmış aktivite, farklı zaman ve fazda ortaya çıkıyorsa indüklenmiş aktivite olarak adlandırılır (Şekil 2.6) (Herrmann ve ark. 2005; David ve ark. 2006). Tüm segmentlerin ortalaması alındığında aynı fazda ve zamanda olduğu için uyarılmış osilasyonlar kalır; fakat, indüklenmiş osilasyonlar silinirler (Sauseng ve Klimesch 2008). Böyle bir ayırım özellikle alfa ve gama osilatuar yanıtlarında kullanılmasına rağmen diğer frekans bantları için de kullanılabilir (Herrmann ve ark., 2014).

Yapılan çalışmalar ile uyarılmış ve indüklenmiş yanıtların farklı nöral süreçleri ve mekanizmaları etkilediği öne sürülmüştür (David ve ark. 2006). Uyarılmış aktivite afferent aktiviteye bağlı olarak kortikal nöronlarda gelişen yanıtları yansıtırken, indüklenmiş aktivite piramidal nöronlar ve internöronlar arasındaki modülatör aktivitelere karşılık gelmektedir (Pfurtscheller ve Lopes da Silva 1999).



Şekil 2-6: Uyarılmış ve indüklenmiş aktiviteler - Herrmann ve ark. (2004)'dan değiştirilerek.

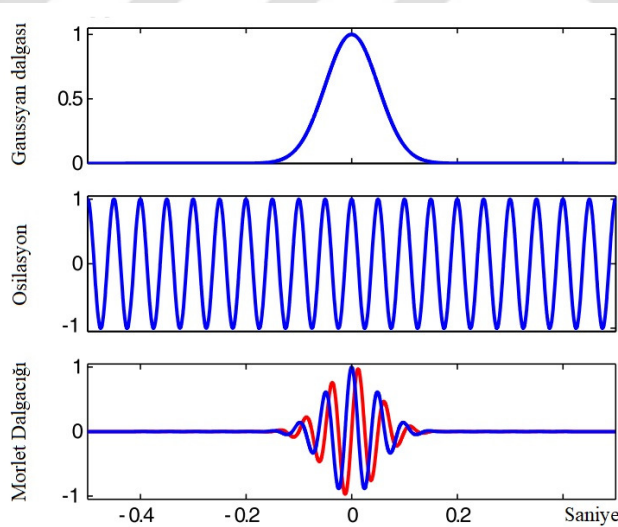
### 2.2.2. Dalgacık (Wavelet) Dönüşümü (DD)

DD, EEG gibi durağan olmayan (dinamik) sinyallerin zamanla değişen frekans karakteristiklerini hesaplayan güçlü bir sinyal işleme aracıdır. “Dalgacık” kavramı ilk olarak 1909 yılında matematikçi Alfred Haar tarafından ortaya atılmıştır (Haar 1909). Diğer frekans analizlerine göre en önemli özelliği çoklu çözünürlük özelliğidir; yavaş frekanslar için geniş zaman penceresi, hızlı frekanslar için ise kısa zaman penceresi kullanarak hem zaman hem de frekans çözünürlüğünü optimum hale getirir (Demiralp ve Ademoğlu 2001).

DD, EEG, OİP ve OİO araştırmalarında (Başar ve ark. 1999; Demiralp ve ark. 1999a; 1999b; 2000; 2001; Samar ve ark. 1999; Demiralp ve Ademoğlu 2001; Herrmann ve ark. 2005; Ergen ve ark. 2014) gittikçe kabul gören bir yaklaşım olmuştur. Örneğin, kognitif bir uyarı sonrası uyarılmış aktiviteyi elde etmek için öncelikle tüm olaya ilişkin EEG segmentlerinin zaman alanında ortalaması alınır ve ardından DD’ü uygulanır; indüklenmiş aktiviteyi elde etmek için ise tüm olaya ilişkin EEG segmentlerine DD’ü uygulanır ve ardından elde edilen tüm segmentlerin zaman-frekans alanında ortalaması alınır, böylece toplam aktivite (uyarılmış + indüklenmiş aktivite) elde edilmiş olur. Toplam aktiviteden uyarılmış aktivite çıkartıldığında indüklenmiş aktivite elde edilir (David ve ark. 2006). DD sonucunda elde edilmiş kompleks sayıların mutlak değerlerinin hesaplanması da osilasyonun genliğini verir (Herrmann ve ark. 2014).

Sinyalin işlenmesinde kullanılan ve ana fonksiyon olarak adlandırılan birçok dalgacık türü vardır. Ana dalgacık, kompleks değerli bir osilasyon (örneğin sinüs dalgası) ile Gaussian bir dalganın çarpılması ile elde edilir (Şekil 2.7). Ayrıca, dalgacıklar sinyal dönüşümü süresince hem belirlenen bir döngü sayısı ile ölçeklenir (dalganın genişleyip daralması) hem de ötelenir (dalganın zaman ekseninde kaydırılması); böylece, kullanılan Gaussian dalgasına göre dalgacık farklı zaman ve frekans çözünürlüklere sahip olur. Örneğin, zaman alanında çözünürlüğü arttırmak istiyorsak döngü sayısını düşük tutmamız gerekmektedir (Herrmann ve ark. 2014).

En sık kullanılan ana fonksiyon türü Morlet (Gabor) dalgacıdır (Morlet ve ark. 1982a; 1982b) (Şekil 2.7); fakat, ana fonksiyonun seçimi EEG verisinin örüntüsüne (paternine) göre değişiklik gösterebilir. Sinuzoidal bir veri analiz edilecekse hem genlik hem de faz bilgisini sağlayan Morlet dalgacı, epileptik diken gibi bir aktivite analiz edilecekse diğer uygun dalgacık türleri kullanılmalıdır.



**Şekil 2-7: Morlet dalgacı - Herrmann ve ark. (2014)'dan değiştirilerek.**

Kırmızı çizgi reel part, mavi çizgi imaginary part

İki farklı DD vardır; bunlar sürekli dalgacık dönüşümü (SDD) ve ayrık dalgacık dönüşümü (ADD)'dür. ADD'de ana dalgacık dalgacığın süresi kadar uzunlukta örtüşmeyen zaman pencerelerinde yürütülürken, SDD'de sürekli kaydırılarak zaman pencereleri örtüşecek şekilde ilerler. Her ikisinde de orijinal sinyal ile ana fonksiyon

karşılaştırılarak benzerlik ve farklılıklar belirlenir ve çıktısı da benzerliği temsil eden korelasyon katsayılarıdır.

DD aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır (2-1);

$$W_x^\Psi(b, a) = A_\Psi \cdot \int \Psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) \cdot x(t) \cdot dt \quad (2-1)$$

a: ölçeklenme parametresi; b: ötelenme parametresi; t: zaman; x(t): zaman alanındaki sinyal;  $\Psi^*$ : dalgacık fonksiyonunun kompleks konjügasyonu;  $A_\Psi$ : dalgacığa özgü normalizasyon parametresi; dt: t anındaki türev

Zaman alanındaki sinyal (x(t)), bir ana dalgacık fonksiyonunun ölçeklenmiş ve ötelenmiş bir versiyonu ( $\Psi(t)$ ) ile konvolüsyonu elde edilir. Konvolüsyon dalgacık katsayılarından oluşan yeni bir sinyal ile sonuçlanır. Burada  $\Psi^*$ , dalgacık fonksiyonunun kompleks konjügasyonunu; b, öteleme parametresini; a, dalgacığın ölçekleme parametresini ve  $A_\Psi$  (dalgacığa özgü) normalizasyon parametresini göstermektedir (Herrmann ve ark. 2005).

Ölçekleme parametresi (a) yüksek değerlerden düşük değerlere değiştirildiği kadar dalgacık fonksiyonu ( $\Psi ([t-b]/a)$ ) daralacaktır. Bu şekilde düşük frekanslı sinyallerden yüksek frekanslı sinyallere gidildikçe daha detaylara odaklanılmış olur.

Tez kapsamında ana dalgacık olarak ( $\Psi(t)$ ) Morlet (2-2) dalgacığı kullanılmaktadır. Morlet dalgacıkları kompleks fonksiyonlardır. Hem gerçek hem de imajiner kısımları Gaussyan bir zarf ile zamanda pencerelemiş harmonik bir osilasyondan oluşur. Kompleks olma özelliği ile osilasyonun genliği ile birlikte faz bilgisini de elde etmemizi sağlar. Bu fonksiyonun formülü ise aşağıdaki gibidir.

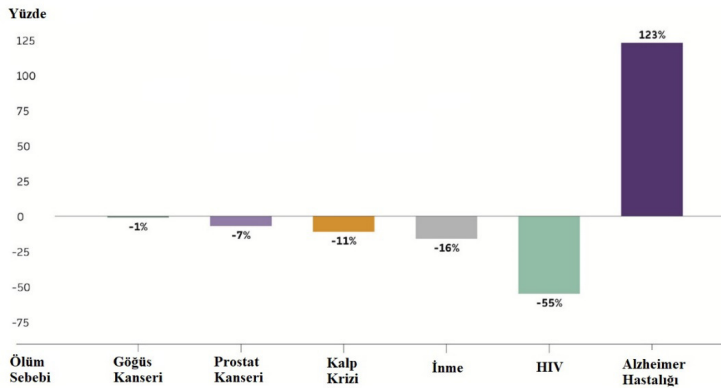
$$\Psi(t) = e^{j\omega_0 t} \cdot e^{-t^2/2} \quad (2-2)$$

t=zaman, e= Euler sabiti, j = imajiner kısım,  $\omega_0$  = temel dalgacığın açısal frekansı,  $e^{j\omega_0 t}$  = sinüzoid fonksiyonu,  $e^{-t^2/2}$  = zarf fonksiyonu

### 2.3. Alzheimer Hastalığı (AH)

AH, demans hastalıklarının içinde en sık görülen nörodejeneratif beyin hastalığıdır (Jeong 2004). İlk olarak 1906'da Alman bir psikiyatrist olan Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Dr. Alois Alzheimer, kendisine hafıza kaybı, paranoya ve psikolojik değişiklik şikâyetiyle gelen Auguste Deter'in ölümünden sonra yaptığı otopsi sonucu hastalığı sinir hücrelerinin çevresindeki büzülme ve anormal topaklar olarak tarif etmiştir. Daha sonra bu hastalığa öğrencisi olan Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer Hastalığı" adı verilmiştir (Khan 2017a p. 3).

Dünya üzerinde yaklaşık 48 milyon kişi demans hastalığına sahip olup %60-70'i Alzheimer hastasıdır ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni demans hastası eklenerek sayının 2050 yıllarında üçe katlanacağı tahmin edilmektedir (Prince ve ark. 2015; Alzheimer's Association 2018). AH, çoğunlukla 60 yaşından sonra ortaya çıkar; en sık rastlanan belirtisi yeni bilgileri hatırlama güçlüğüdür ve zaman içerisinde tepki sürelerinde yavaşlama ve kognitif işlevlerde bozulmalar ile birlikte ilerleme gözlenir (Galvin ve ark. 2005). Ayrıca, AH bakımı zor olan, uzun yıllar ilerleyerek sürebilecek ve maliyeti yüksek bir hastalıktır, hatta yapılan istatistik çalışmalarına göre (Alzheimer's Association 2018) ölüme sebep olma oranı diğer ölümcül hastalıklara (Kalp krizi, kanser çeşitleri vb.) nazaran giderek yükselmektedir (Şekil 2.8). Bu sebeplerden ötürü, zaman içerisinde hem hastanın hem de bakım verenlerin yaşam kalitesi olumsuz etkilenir.



**Şekil 2-8: 2000-2015 yılları arasındaki ölüme sebep olan hastalıkların yüzdeleri - Alzheimer's Association (2018)'den değiştirilerek.**

AH, hastalık belirtilerine göre üç evreye bölünebilir (Şekil 2.9): prelinik, hafif kognitif bozukluk ve demans dönemi (Alzheimer's Association 2018).



**Şekil 2-9: Alzheimer hastalığının evreleri.**

a) Prelinik AH: Henüz klinik semptomların (hafıza kaybı vb.) gözlenmediği fakat beyindeki patolojik değişimlerin başladığı bir evredir (Dubois ve ark. 2016). Collie ve Maruff (2000), bu dönemdeki kişilerde sözel epizodik öğrenme ve bellek testlerindeki kayıpları rapor etmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalar ise yapısal, fonksiyonel ve nörokognitif değişimlerin aslında normal yaşlanma sürecinde başladığını göstermiştir (Harada ve ark. 2013); örneğin, yaşlı sağlıklı bireylerin kognitif uyaranlara verdikleri yanıtlar genç sağlıklı bireylere kıyasla frontal, santral ve pariyetal bölgelerde daha düşük bulunmuştur (Emek-Savaş ve ark. 2016). Bu evrede ilaç tedavisine yanıt alınma olasılığı diğer evrelere göre daha yüksektir (Dauwels ve ark. 2010; Yener ve Başar 2013). Bu sebeple, erken tanı hastalığın seyrini yavaşlatmakta önemli rol oynar (Sperling ve ark. 2014).

b) Hafif Kognitif Bozukluk (HKB): Henüz demans tanısı için gerekli kriterlerin karşılanmadığı fakat sağlıklı bireylere kıyasla belirgin bellek kayıplarının, özellikle epizodik bellek, olduğu demans öncesi bir sendromdur (Petersen ve ark. 1999). Ayrıca, kelime oluşturma gibi semantik güçlükler ve nesne adlandırmada bozukluklar belirgindir (Jeong 2004). Genel olarak 65 yaş üstü kişilerin %15-20'si HKB olmaktadır (Alzheimer's Association 2018) ve HKB olgularının demans olma riski sağlıklı bireylere nazaran daha yüksektir. Yapılan birçok çalışmaya göre her yıl bellek problemi olan HKB olgularından yaklaşık %10-33'ü demans hastası (özellikle AH) olmaktadır (Ward ve ark.

2013), bu yüzde aralığının geniş olmasının sebebi HKB'nin alt türlerinin risk yüzdelerinin farklı olmasıdır (Serrano ve ark. 2013).

HKB'nin iki alt tipi bulunmaktadır, bunlar 1) Amnestik HKB 2) Amnestik olmayan HKB. Amnestik HKB'de sadece bellek işlevi etkilenirken, Amnestik olmayan HKB'de etkilenmemektedir. Her iki grup da kendi içinde tek ve çok alanlı olmak üzere 2'ye ayrılır. Tek alanlı HKB'de tek bir işlev etkilenirken, çok alanlı HKB'da birden çok işlev kaybı söz konusudur (Petersen ve Negash 2008).

c) Demans: Bu evrede hafıza kaybı, kognitif işlev kaybı, dil ve davranışsal bozukluklar gözle görülür hale gelir ve kişinin günlük yaşam aktiviteleri etkilenmeye başlar. İletişim kurmakta ve fiziksel hareketleri (yürüme ve oturma gibi) yapmakta zorluklar görülür.

### **2.3.1. AH ve HKB'de Nörogörüntüleme, BOS ve Genetik Biyobelirteçleri**

HKB ve AH olgularında farklı beyin görüntüleme yöntemleri kullanan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ortak amacı erken tanı ve teşhis için bir biyobelirteç bulmaktır. yMRG çalışmalarına göre, AH olgularında beyin atrofisi (beyaz ve gri alanlarda azalma) görülmektedir (Khan 2017b p. 53). BT ve MRG çalışmalarında, genellikle AH'nin erken evrelerindeki beyin yapısı sağlıklı bireylerden farklılık göstermezken, yapılan bazı MRG çalışmalarında hipokampus ve entorinal korteksin volumetrik ölçümü ile erken evrede bile farklılıklar saptanmıştır (Killiany ve ark. 2002; deToledo-Morrell ve ark. 2004; Khan 2017b p. 53). HKB döneminde başlayan hipokampus ve entorhinal korteks atrofisinin hastalık ilerledikçe daha yaygın hale geldiği ve Medial temporal lob atrofisi amnestik HKB olgularının AH'ye dönüşmesinde %80'nin üzerinde duyarlılık ve özgünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir (Frisoni ve ark. 2010). PET çalışmaları ile HKB ve AH'de posterior singulat korteks, parietotemporal korteks ve prekuneusta anlamlı metabolizma azalması bulunmuştur (Marcus ve ark. 2014; Schilling ve ark. 2016). Literatürde, AH'nin sınıflandırılması için nörogörüntüleme verilerinin kullanıldığı bir çok çalışma mevcuttur (Rathore ve ark. 2017).

BOS çalışmalarında, A $\beta$ 1-42, T-tau (Total tau), ve P-tau (Phospho tau)'nun AH'inde ayırt edici özellikleri olduğu belirtilmiştir. HKB ve AH olgularında BOS içindeki A $\beta$ -42 miktarında azalma ve tau proteininin toplam konsantrasyonunda artış

görülmektedir (Anoop ve ark. 2010; Forlenza ve ark. 2015; Niemantsverdriet ve ark. 2017) ve bu değişimler AH'yi tanımlamada %80-90 gibi bir duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir (Blennow ve ark. 2010); fakat, BOS belirteçleri sadece diagnostik bilgi sağlamaktadır, hastalığın seyri ile ilgili fikir vermemektedir.

AH'deki genetik araştırmalarda, amiloid prekürsör proteini (APP), presinilin 1 ve presinilin 2 proteinlerinde genetik mutasyonlar ve genetik risk faktörü olan Apolipoprotein E (APOE)' geninin  $\epsilon 4$  aleli tespit edilmiştir. Bu mutasyonlara ve kalıtsal gene sahip olan kişilerin AH geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu; ayrıca, tau birikimi ve plak oluşumunu arttırarak hastalığın başlangıcını öne çektiği düşünülmektedir (Bekris ve ark. 2011; Van Cauwenberghe ve ark. 2016).

### **2.3.2. AH ve HKB'de Elektrofizyolojik Biyobelirteçler**

Geniş nöronal hücre kaybının yanı sıra hipokampuste, entorinal kortekste, neokortekste ve çeşitli beyin bölgelerinde nörofibriler yumakların ve amiloid plakların gelişiminin gözlenmesi AH'nin tanısında kullanılmaktadır (Jeong 2004); ancak, son yıllarda araştırmacılar EEG'nin AH'de tanı potansiyelini keşfetmeye başlamıştır (Dauwels ve ark. 2010).

Literatürde, AH ve HKB hastalıklarının tanısında ve sınıflandırılmasında birçok yöntem ile yapılmış çalışma mevcuttur (Jeong 2004; Olichney ve Hillert 2004). Bu çalışmalar daha çok spontan EEG ile yapılmıştır, OİO ile yapılan az sayıda çalışma vardır.

#### **2.3.2.1. Spontan EEG**

Spontan (dinlenim durumu) EEG, AH ve HKB'de en sık kullanılan yöntemlerden biridir ve birçok çalışma mevcuttur (Vecchio ve ark. 2013; Cassani ve ark. 2018). Geçmiş çalışmalarda, AH olgularında posterior alanlarda düşük frekans [delta (0.5-4 Hz) ve teta (4-8 Hz)] gücünde artış, yüksek frekans [alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz)] gücünde ise azalma gösterilmiştir (Yener ve ark. 1996; Babiloni ve ark. 2004; Van der Hiele ve ark. 2007; Bhattacharya ve ark. 2011). Ayrıca, AH olguları, sağlıklı kontrol ve amnestik HKB olgularıyla karşılaştırıldığında delta ve teta ritminde yükselme, alfa ve beta ritminde ise düşüş bildirilmiştir (Huang ve ark. 2000; Jeong 2004; Babiloni ve ark. 2006; 2010).

Sağlıklı kontrol ve AH olgularının ayrımı için spektral özellikler ile çeşitli sınıflandırma çalışmaları da yapılmıştır (Besthorn ve ark. 1997). Fiscon ve ark. (2018), dinlenme durumu EEG verilerini kullanarak sağlıklı kontrol ve HKB olgularını %92, sağlıklı kontrol ve AH olgularını %83 ve HKB ve AD olgularını %79 doğruluk oranları ile sınıflandırmıştır.

### **2.3.2.2. Olaya İlişkin Potansiyeller**

Uzun yıllardır AH için hassas ve güvenilir kognitif biyobelirteç bulmak için OİP'ler kullanılmaktadır ve bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır (Olichney ve Hillert 2004; Rossini ve ark. 2007; Jackson ve Snyder 2008). Çalışmaların birçoğunda AH ve HKB'de düşük genlik ve yanıtlarda uzama bulunmuştur (Polich ve Corey-Bloom 2005; Polich 2007; Hedges ve ark. 2016). Örneğin, boylamsal çalışmalarda P300 latansında (Lai ve ark. 2010) ve N200 latansında (Missonnier ve ark. 2007) yükselme, N200 gendiğinde ise düşüş gösterilmiştir (Papaliagkas ve ark. 2008). Bennys ve ark. (2007), uzamış P300 ve N200 latanslarını ayırt edici bir özellik olarak kullanmış ve AH olgularının sağlıklı kontroller ve HKB olgularından uzamış P300 latansları ile ayrımının duyarlılık oranını %87-95, özgüllük oranını %90-95 olarak bildirmiştir. Uzamış N200 latanslarının duyarlılık oranı ise %70-75, özgüllük oranı %70-90'tir.

### **2.3.2.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar**

HKB ve AH araştırmalarında duyuşal ve kognitif süreçleri anlamak için en çok delta ve teta bandında çalışma yapılmıştır; fakat, yüksek frekanslar ile yapılan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, kognitif yıkıma sahip olan hastalıklar ile sağlıklı kontroller, görsel (Yener ve ark. 2007; 2008; 2009; 2013; 2014; 2016; Güntekin ve ark. 2013; Başar ve ark. 2016) ve işitsel (Caravaglios ve ark. 2008; Yener ve ark. 2012; Kurt ve ark. 2014) oddball, yap/yapma (Nguyen ve ark. 2017), dama tahtası şeklinde uygulanan görsel uyaran (Haupt ve ark. 2008), çalışma belleği görevi (Jiang 2005; Ya ve ark. 2015) ve dokunsal görev (Grunwald ve ark. 2002) gibi çeşitli paradigmlar uygulanarak karşılaştırılmıştır. HKB ve AH olgularının birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalar da vardır (Van Deursen ve ark. 2008). Başar ve Güntekin (2008; 2013) ve Yener ve Başar (2010; 2013), AH'nin olaya ilişkin osilatuar yanıtlardaki biyobelirteçlerini kapsamlı şekilde anlatmışlardır.

HKB ve AH'nin tanısı için spektral özellikler ile çeşitli sınıflandırma çalışmaları da yapılmıştır (Polikar ve ark. 2007; Rodrigues ve Teixeira 2011; Ghorbanian ve ark. 2012; Rodrigues ve ark. 2013; Kashfpoor ve ark. 2016).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklem Grupları ve dahil etme/dışlama kriterleri

Tez kapsamında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (DEÜTF) AH (N = 37 (18 kadın, 19 erkek); yaş ortalaması =  $75.62 \pm 4.82$ ; eğitim =  $9.70 \pm 4.85$  yıl) ve HKB (N = 46 (23 kadın, 23 erkek); yaş ortalaması =  $74.50 \pm 4.70$ ; eğitim =  $10.26 \pm 4.62$  yıl) tanısı konan kişilerin ve bu gruplardaki kişilere benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyindeki sağlıklı bireylerin (N = 48 (26 kadın, 22 erkek); yaş ortalaması =  $74.04 \pm 5.77$ ; eğitim =  $10.63 \pm 5.61$  yıl) EEG kayıtları kullanılmıştır (Tablo 3.1).

Kognitif açıdan sağlıklı, nöropsikolojik test skorları normatif veriler doğrultusunda normal olduğu gözlenen, Mini Mental Durum Testi (MMDT) skoru 27-30, Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) skoru 0 olan bireyler sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. AH ve HKB için NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) tanı kriterleri kullanılmıştır (HKB için, Albert ve ark. 2011; AH için, McKhann ve ark. 2011). HKB grubu, CDR skoru 0.5, MMDT skoru 23-26 ve günlük yaşam işlevleri korunmakta olan bireylerden oluşmaktadır. AH grubu ise, CDR skoru  $>1$  ve MMSE skoru  $<23$  olan bireylerden oluşmaktadır.

Dışlama kriterleri ise şu şekildedir;

- İşitme ve/veya görme güçlüğü
- Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği skorunun 13 üzeri olması
- Kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı, epilepsi veya kognitif işlevleri etkileyen psikiyatrik ya da nörolojik bir bozukluğun varlığı
- Laboratuvar incelemelerinde bellek bozukluğuna sebep olabilecek bir bulgunun varlığı
- MRG'de vasküler ve/veya tümöral lezyon varlığı
- EEG verisinin gürültülü olması

**Tablo 3-1: Çalışmaya katılan olguların demografik ve nöropsikolojik özellikleri.**

	Sağlıklı Kontrol (N=48)	HKB (N=46)	AH (N=37)
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	26/22	23/23	18/19
<b>Yaş ± SS</b>	74.04 ± 5.77	74.50 ± 4.70	75.62 ± 4.82
<b>Eğitim ± SS</b>	10.63 ± 5.61	10.26 ± 4.62	9.70 ± 4.85
<b>MMDT</b>	29 ± 1.28	26 ± 2.86	21 ± 4.37
<b>GDÖ</b>	6 ± 4.16	8 ± 4.53	6 ± 3.80
<b>ÖSBST -Toplam</b>	114 ± 11.61	69 ± 13.54	53 ± 17.12
<b>ÖSBST -AÖ</b>	5 ± 1.59	4 ± 1.43	3 ± 1.45
<b>ÖSBST -SH</b>	13 ± 1.11	6 ± 3.39	2 ± 2.46
<b>ÖSBST -TT</b>	15 ± 0.14	14 ± 1.19	11 ± 2.34
<b>Sözel Kategorik Akıcılık</b>	21 ± 4.79	17 ± 4.09	13 ± 5.50
<b>Boston Adlandırma Testi</b>	15 ± 2.31	14 ± 1.21	13 ± 1.91
<b>İleri Sayı Menzili</b>	5 ± 1.01	5 ± 0.95	5 ± 0.95
<b>Geri Sayı Menzili</b>	4 ± 0.91	3 ± 0.91	3 ± 1.12

K: Kadın, E: Erkek, SS: Standart Sapma, N: Olgu sayısı, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, AÖ: Anlık Öğrenme, SH: Serbest Hatırlama, TT: Toplam Tanıma

### 3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikolojik değerlendirme bataryasında yer alan testler, tüm olgulara konusunda uzman bir nöropsikolog tarafından uygulanmıştır. Bu çalışmada incelenen testlerin ayrıntıları aşağıdaki gibidir.

#### 3.2.1. Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Kısa bir mental durum değerlendirme testidir (Folstein ve ark. 1975). Yönelim, kısa ve uzun süreli hatırlama, dikkat ve dil becerilerini değerlendiren beş alt alandan ve toplam on bir maddeden oluşur. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. Testin Türkçe standardizasyonu Güngen ve ark. (2002) tarafından yapılmış olup, kognitif bozukluk için kesme puanı 23/24 olarak belirlenmiştir.

#### 3.2.2. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)

Yaşlı bireylerde depresyon varlığının belirlenmesi için kullanılmaktadır (Yesavage ve ark. 1983). Ölçek, kişinin son bir haftadaki duygu durumu ile ilgili 30 adet evet-hayır sorusundan oluşur ve öz bildirime dayalıdır.

Depresyon varlığı ile uyumlu yanıtlara bir puan verilir. Türkçe standardizasyonu Ertan ve ark. (1997) tarafından yapılmış olan ölçeğin, depresyon için kesme puanı 14'tür.

### **3.2.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)**

Kısa ve uzun süreli belleğin değerlendirildiği bir testtir (Öktem 1992). ÖSBST birbiri ile alakasız 15 kelimedenden oluşmaktadır. Bu kelimeler katılımcıya her bir kelime bir saniye sürecek şekilde on denemede okunur ve katılımcıdan aklında kalanları her deneme için söylenmesi istenir. Yaklaşık 30 dakika sonra, bu kez kelimeler tekrar okunmadan, katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. Söylemediği kelimeler içinse, listedeki kelimelerle fonemik ve/veya semantik olarak benzeyen kelimelerin bulunduğu tanıma listesinden, listedeki kelimeleri seçmesi istenir. Katılımcının ilk denemede söylediği kelime sayısı "anlık öğrenme", tüm denemelerde söylediği kelime sayısının toplamı "toplam öğrenme", 30 dakika sonra söylediği kelimelerin sayısı "serbest hatırlama" ve tanıma listesinden doğru olarak seçtiği kelime sayısı ile serbest olarak hatırladığı kelimelerin toplam sayısı "toplam hatırlama" puanı olarak değerlendirilir.

### **3.2.4. WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT)**

İleri ve geri sayı menzilinin değerlendirilmesinden oluşmaktadır. İleri SMT'de sayılar bir saniyede söylenecek şekilde okunur ve katılımcıdan sayıları aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Geri SMT'de sayılar bir saniyede okunur ve katılımcıdan sayıları sondan başlayarak geriye doğru tekrar etmesi istenir. Katılımcı, üst üste iki sayı dizisini yanlış tekrarlarsa test sona erer (Weschler 1987). İleri SMT'nin dikkat ve kısa süreli belleği, geri SMT'nin ise çalışma belleği ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Lezak 1995). Testten alınabilecek maksimum puan ileri SMT için sekiz, geri SMT için yedidir.

### **3.2.5. Sözel Kategorik Akıcılık Testi**

Katılımcıdan bir dakikada olabildiğince çok sayıda hayvan ismi sayması istenerek değerlendirilir (Lezak 1995). Tekrarlanan kelimeler perseverasyon olarak kaydedilir. Sözel kategorik akıcılık puanı, perseverasyonlar ve kategori dışında kalan kelimeler çıkarıldığında, geriye kalan toplam hayvan ismi olarak belirlenir (Tumaç 1997).

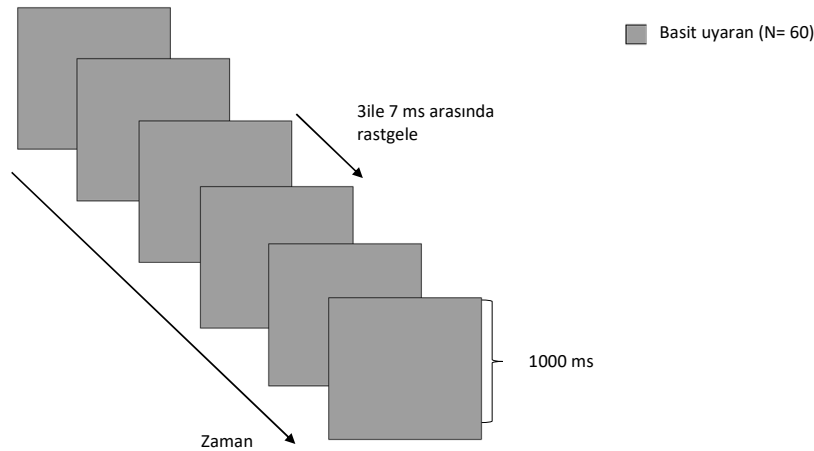
### 3.2.6. Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT)

Katılımcıya nesnelere adlandırma görevinin verildiği ve dil becerilerini değerlendirme amacıyla kullanılan 60 maddelik bir testtir (Kaplan ve ark. 2001). Testte, nesnelere resimleri katılımcıya gösterilecek isimleri sorulur. BNT'nin 30 ve 15 maddelik kısa formları bulunmaktadır. Kişi nesnenin adını söylemediğinde, ilk önce semantik daha sonra ise fonemik ipucu verilir. Kişinin kelimeleri semantik veya fonemik ipucu yardımı ile adlandırdığı kaydedilir.

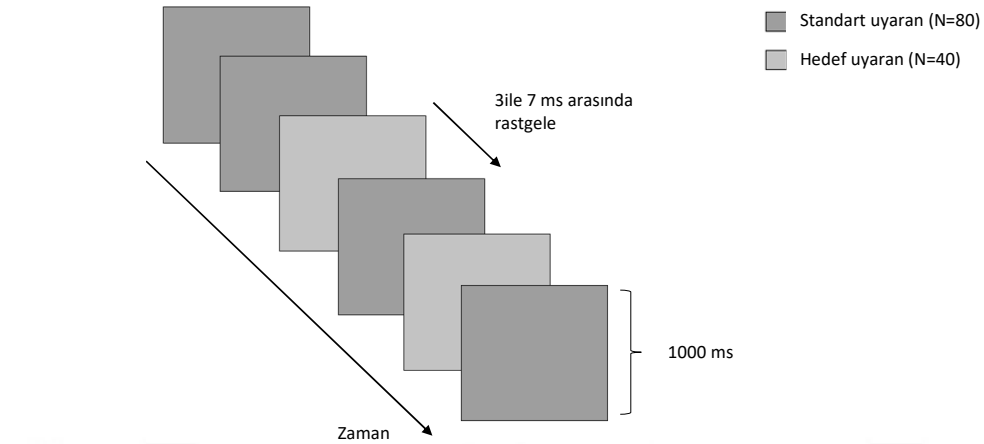
### 3.3. Deneysel Tasarım (Paradigma)

EEG kaydı sırasında duyuşal paradigma olarak basit görsel uyaran paradigması (Şekil 3.1), kognitif paradigma olarak ise görsel oddball paradigması (Şekil 3.2) uygulanmıştır.

Basit görsel uyaran paradigmasında olgulara EEG kaydı uygulanırken bilgisayar ekranından  $10 \text{ cd/m}^2$  parlaklık değerine sahip ve 3-7 s aralıklarla gelen 60 adet basit ışık uyarını 1000 ms süre ile gösterilmiştir. Görsel oddball paradigması, kognitif süreçleri değerlendiren bir paradigmadır. Bu paradigma sırasında kişinin beyininde dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlama süreçleri gerçekleşmektedir. Bu paradigmada iki farklı tipte uyaran bulunmaktadır, standart (sık) ve hedef (seyrek). Standart uyaran 80 adet, hedef uyaran 40 adet olmak üzere toplam 120 uyaran vardır. Hedef uyarılar 3-7 s aralıklarla, rastgele olarak 1000 ms süre ile gösterilmiş ve kişilerden hedef uyarılara dikkat ederek içinden saymaları ve deneme sonunda araştırmacıya söylemesi istenmiştir.



Şekil 3-1: Basit görsel uyaran paradigması.



**Şekil 3-2: Görsel oddball paradigması.**

Görsel oddball paradigmasında standart uyarının parlaklık derecesi  $10 \text{ cd/m}^2$  iken hedef uyarının parlaklık derecesi  $40 \text{ cd/m}^2$  olacak şekilde ayarlanmıştır. Deneme başlamadan önce kişilerin ışıkları ayırt edebilmesi için bir örnek oturum gerçekleştirilmiştir.

### 3.4. EEG Kaydı

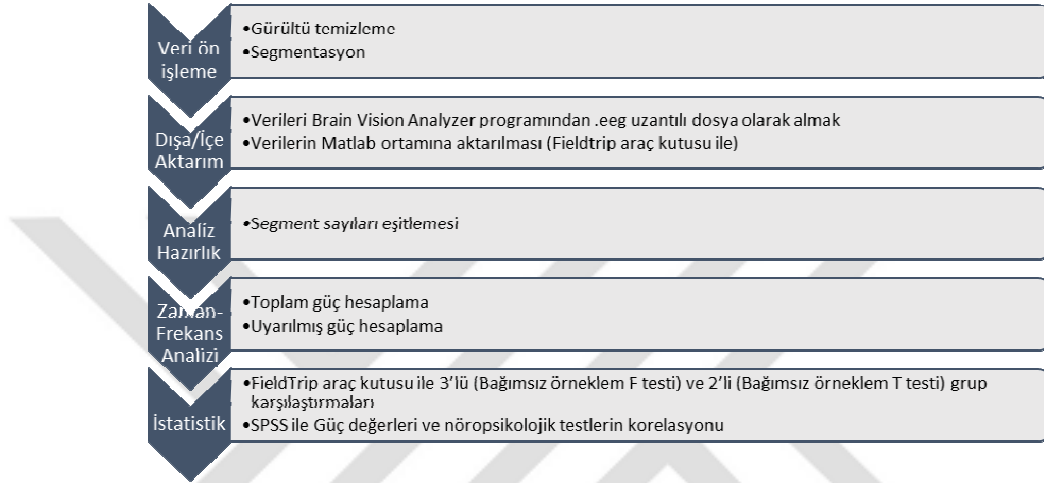
EEG, ses ve elektrikten izole olan bir faraday kafesinde elastik bir kep (Easy-cap) üzerine uluslararası 10-20 sistemine (Jasper 1958) göre yerleştirilmiş 30 Ag-AgCl elektrot ile kaydedilmiştir. Ayrıca, referans elektrotu olarak sağ ve sol kulak memesine bağlanmış 2 Ag-AgCl elektrot (A1 + A2), göz hareketlerinin (EOG) takibi için ise yine sol gözün çevresine (üst mediyal ve lateral orbital) yerleştirilen 2 Ag-AgCl elektrot kullanılmıştır ve Monopolar bağlantı şekli uygulanmıştır (Subha ve ark. 2010).

EEG, BrainAmp-32 kanal DC sistemi ile 0.01-250 Hz bant limitleri arasında amplifiye edilmiştir (yükseltilmiştir) ve 500 Hz'lik örneklem oranı ile on-line olarak dijitalleştirilmiştir. Dijital hale gelen sinyaller fiberoptik kablolar aracılığı ile faraday kafesinin dışında bulunan bilgisayarlara Brain Recorder yazılımı (Brain Products, Münih, Almanya) ile kaydedilmiştir.

### 3.5. EEG Analizi

EEG'nin kayıt işlemi tamamlandıktan sonra veri iki farklı program aracılığı ile analiz edilmiştir. Bunlar; BrainVision Analyzer 2 (Brain Products GmbH) ve Matlab R2017a (MathWorks, Natick, MA, U.S.A.) ortamında çalışan FieldTrip (versiyon no:

20180306) araç kutusudur (Oostenveld ve ark. 2011). Ayrıca, istatistiksel analiz için de yine FieldTrip araç kutusu ve SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) kullanılmıştır. Şekil 3.3 veri analizinde izlenen aşamaları göstermektedir.



**Şekil 3-3: EEG veri analizi akış diyagramı.**

İlk olarak EEG verileri BrainVision Analyzer 2 programında var olan gürültü temizleme araçları ile çevrimdışı olarak gürültülerden arındırılmıştır. Bu araçlar şu şekildedir;

- 50 Hz şebeke gürültüsünü temizlemek için notch filtresi
- Göz hareketlerini temizlemek için bağımsız bileşen analizi (independent component analysis [ICA])
- Yerel kanal ve kas gürültülerinden arındırmak için ham veri inceleme (Raw data inspection)
- Bozuk kanalların hatalarının giderilmesi için ise topografik interpolasyon yöntemleri kullanılmıştır.

Temizleme işleminden sonra tüm veri setleri uyarandan (basit ışık, hedef uyarın ve standart uyarın) önce 1500 ms ve sonra 1500 ms olmak üzere 3000 ms'lik segmentlere (epoklara; dilimlere) ayrılmıştır. Daha sonra, Brain Vision Analyzer programının "Generic Data Export" aracı ile .eeg uzantılı olarak dışa aktarılmıştır. Dışa aktarım sırasında seçilen parametreler aşağıdaki gibidir;

- Veri formatı → Binary
- Veri oryantasyonu → Multiplexed
- Binary Format → IEEE\_FLOAT\_32

Dışa aktarılan tüm EEG veri setleri FieldTrip araç kutusu fonksiyonları ile Matlab ortamına aktarılmış, analiz edilmiş ve sonuçlar çizdirilmiştir. İçe aktarım ve analizler aşağıdaki gibidir;

1) Verilerin içe aktarımı için “ft\_definetrial” ve “ft\_preprocessing” fonksiyonları kullanılmıştır. Bu fonksiyonlar amaca göre düzenlenmiş çeşitli parametreler kullanarak EEG verisini okumaktadır. Tez kapsamında Brain Vision Analyzer programında segmentlere ayrılmış veriyi Matlab ortamına alabilmek için “ft\_definetrial” fonksiyonunun kullanmış olduğu “cfg.trialfun” parametresi “ft\_trialfun\_brainvision\_segmented” şeklinde tanımlanmış, ayrıca EEG verisinin seviye düzeltme (baseline correction) işlemi için “ft\_preprocessing” fonksiyonunun kullanmış olduğu “cfg.demean” parametresi aktifleştirilerek “cfg.baselinewindow” parametresi [-200 0] ms şeklinde ayarlanmıştır.

2) Matlab ortamında yazılan bir kod bloğu ile her bir kişinin farklı uyaranlardan (hedef uyaran, standart uyaran ve basit ışık uyararı) elde edilmiş verilerininin segment sayıları eşitlenmiştir.

3) Zaman-frekans analizi için “ft\_freqanalysis” fonksiyonu kullanılmıştır. FieldTrip araç kutusu zaman-frekans analizi için birçok yöntem sunmaktadır, tez kapsamında DD yöntemi kullanılmıştır. Bunun için “ft\_freqanalysis” fonksiyonunun içinde yer alan “cfg.method” parametresi “wavelet” olarak tanımlanmıştır. Fonksiyonun çıktısı belirlenen zaman (cfg.toi) ve frekans (cfg.foi) aralığındaki güç spektrumlarıdır. Tez kapsamında “cfg.toi”, -1.4 saniyeden 1.4 saniyeye 10’ar milisaniye arayla olacak şekilde (cfg.toi = -1.4:0.01:1.4) ve “cfg.foi”, düşük frekanslar için (delta, teta ve alfa bantları) 1.5 Hz’den 15 Hz’e 0.5 Hz arayla olacak şekilde (cfg.foi = 1.5:0.5:15), yüksek frekanslar için (beta ve gama) 15 Hz’den 48 Hz’e 0.5 Hz arayla olacak şekilde (cfg.foi = 15:0.5:48) tanımlanmıştır.

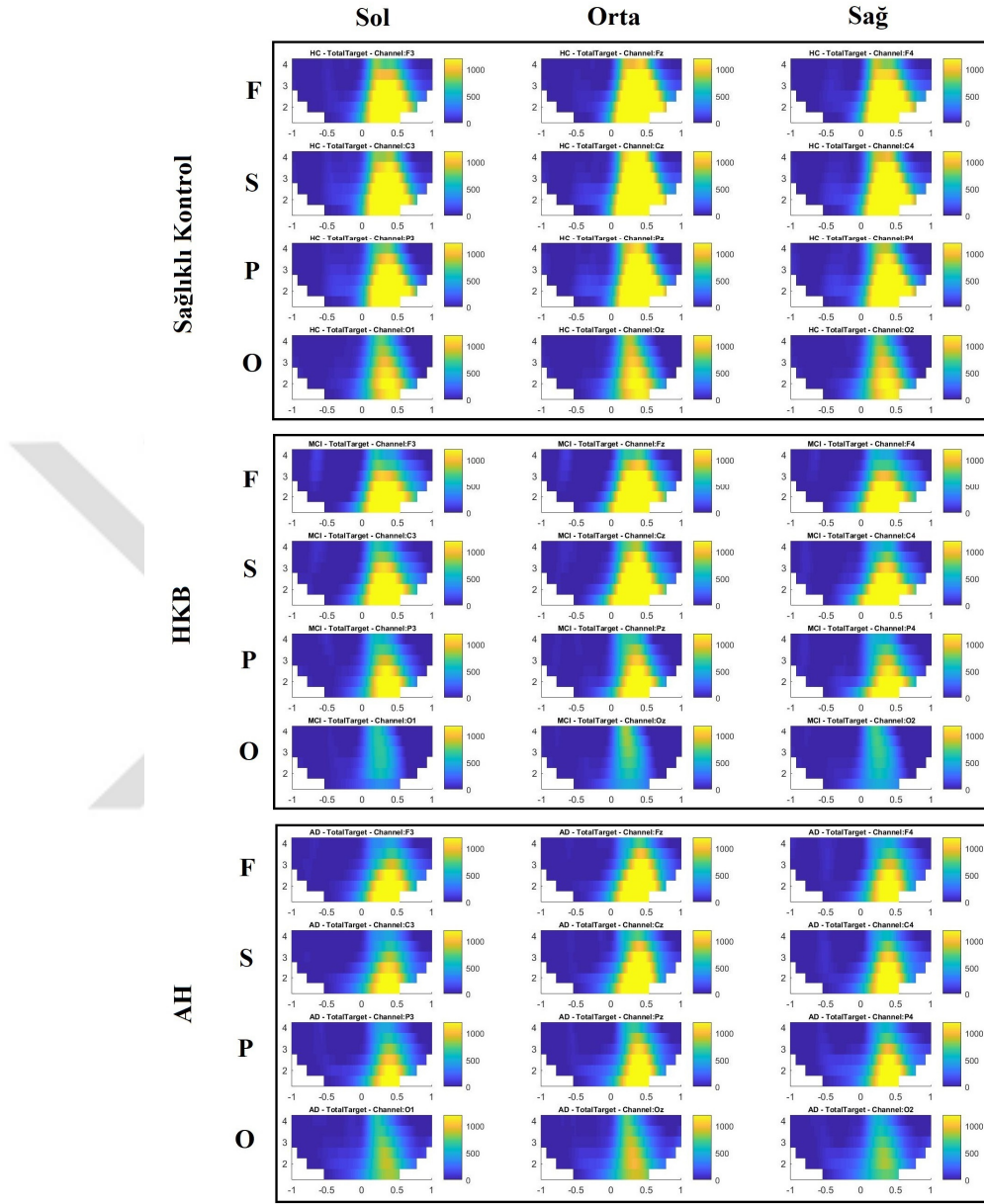
Ayrıca, düşük frekanslar için döngü sayısı 3 olarak, yüksek frekanslar için ise 6 olarak tanımlanmıştır; bunun için de “cfg.width” parametresi kullanılmıştır.

Tez kapsamında hem toplam güç hem de uyarılmış güç için hesaplamalar yapılmıştır. Bunun için aşağıdaki basamaklar uygulanmıştır;

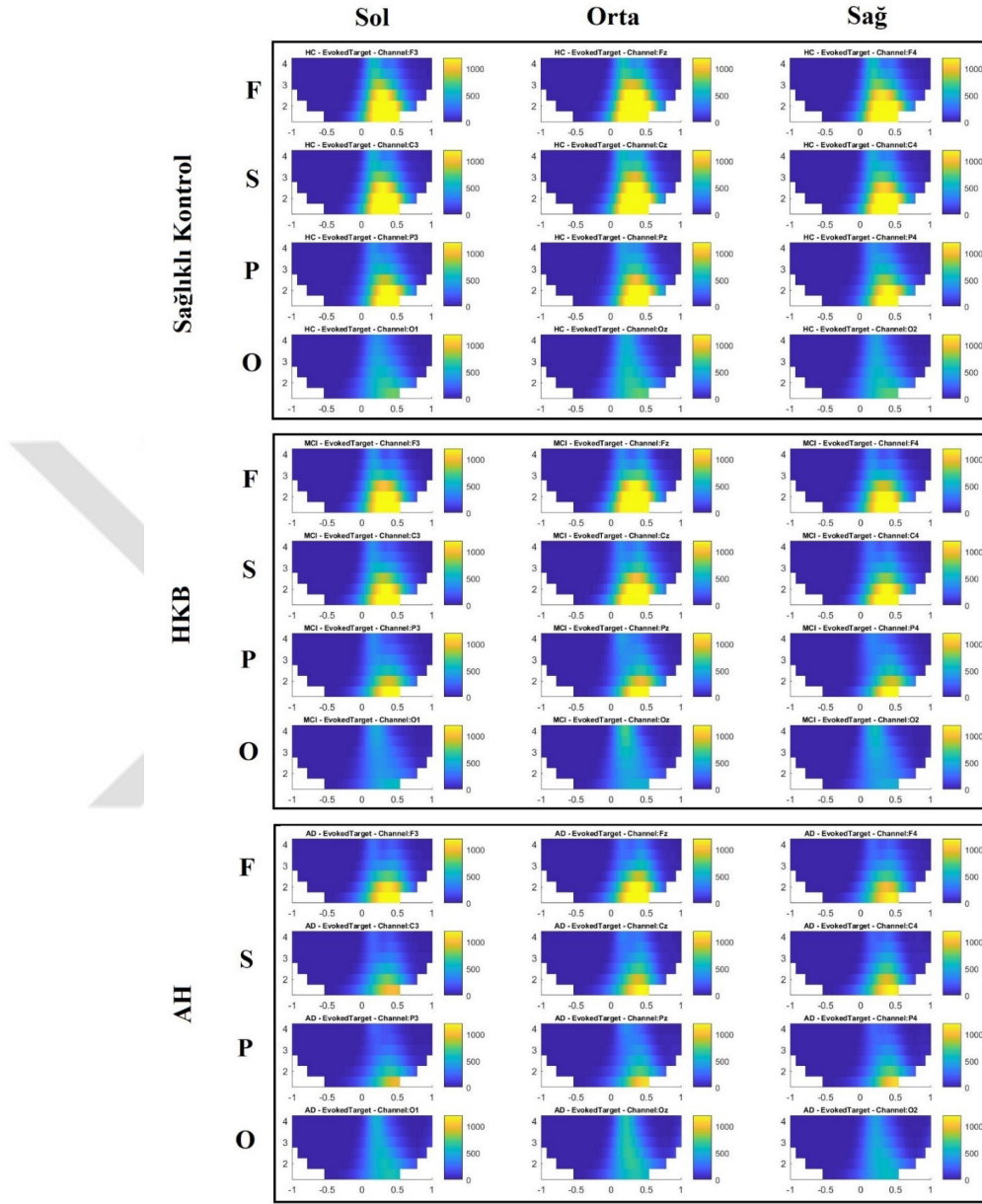
- a. Toplam Güç: Kişinin segmentlenmiş halde bulunan zaman serisi verisine “ft\_freqanalysis” fonksiyonu uygulanmıştır, ardından seviye normalizasyonu için “ft\_freqbaseline” fonksiyonu kullanılmıştır. Baseline değerleri Delta ve Teta için [-1000 -500], Alfa ve Beta için [-500 -200], Gama için [-300 -100] ms şeklinde tanımlanmıştır; bunun için “cfg.baseline” parametresi kullanılmıştır.
- b. Uyarılmış Güç: Öncelikle kişinin segmentlenmiş halde bulunan zaman serisi verisine “ft\_timelockanalysis” fonksiyonu uygulanarak tüm segmentlerin ortalaması alınmıştır. Sonrasında seviye düzeltme işlemi için “ft\_timelockbaseline” fonksiyonu kullanılmıştır (cfg.baseline = [-200 0] ms). Ardından elde edilen veri üzerine sıra ile “ft\_freqanalysis” ve “ft\_freqbaseline” fonksiyonu (yukarıda tanımlanan aralıklar ile) uygulanmıştır.

Bu işlemler her bir kişi ve uyarın tipi için tekrarlanmıştır.

4) Daha sonrasında toplam güç ve uyarılmış güç için tüm uyarılarda grupların ortalamaları alınmıştır ve her bir frekans bandı (Delta [1.5 4] Hz; Teta [4 8] Hz; Alfa [8 13] Hz; Beta [15 30] Hz; Gama [30 48] Hz) için ayrı ayrı çizdirilmiştir. Örneğin, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 sağlıklı kontrol, HKB ve AH olgularına ait görsel hedef uyarın sonrası elde edilen toplam ve uyarılmış delta gücünün 4 farklı bölge (Frontal [F], Santral [S], Paryetal [P] ve Oksipital [O]) için genel ortalamalarını göstermektedir.



Şekil 3-4: Sağlıklı kontrol, HKB ve AH olgularına ait görsel hedef uyarı sonrası elde edilen toplam delta gücünün F3, Fz, F4 (Frontal [F]) bölge, C3, Cz, C4 (Santral [S]) bölge, P3, Pz, P4 (Paryetal [P]) ve O1, Oz, O2 (Oksipital [O]) bölge için genel ortalamaları.



Şekil 3-5: Sağlıklı kontrol, HKB ve AH olgularına ait görsel hedef uyarı sonrası elde edilen uyarılmış delta gücünün F3, Fz, F4 (Frontal [F]) bölge, C3, Cz, C4 (Santral [S]) bölge, P3, Pz, P4 (Paryetal [P]) ve O1, Oz, O2 (Oksipital [O]) bölge için genel ortalamaları

### 3.6. İstatistiksel analizler

OİO'ların güç değerlerindeki grup farklılıklarının anlamlılık oranlarını hesaplamak için FieldTrip'in sunmuş olduğu istatistik fonksiyonu; güç değerleri ve nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon hesaplaması için SPSS ise kullanılmıştır.

### 3.6.1. Küme Tabanlı Permütasyon Testi

Çok boyutlu verilerin (çoklu kanal, zaman veya frekans vb.) istatistiksel analizlerinde çoklu karşılaştırma problemi ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi çok sayıda (genelde binlerce) eşleştirme için hesaplama yapılması gerekmesidir; çok sayıda eşleştirme olduğu için de standart istatistiksel prosedürler ile hata oranını (sıfır hipotezinin yanlışlıkla reddedilmesi olasılığı) kontrol etmek mümkün değildir. Çoklu karşılaştırma probleminin çözümü ise hata oranını birtakım kritik alfa seviyesi (genelde 0.05 veya 0.01) ile kontrol etmektir.

FieldTrip çoklu karşılaştırma problemine çözüm sunan bir fonksiyon (ft\_freqstatistics) sunmaktadır. Bu fonksiyon iki farklı çeşidi olan (parametrik ve parametrik olmayan) karşılaştırma testlerini gerçekleştirmektedir. Parametrik istatistiklerde araştırmacı sadece bilinen boş hipotezinin altında kalan örneklem dağılımını kullanan testleri yapmaya olanak sağlar. Tersine parametrik olmayan testlerde araştırmacı uygun olduğunu düşündüğü test istatistiğini yapmakta özgürdür. Bu özgürlüğün 4 avantajı vardır; (1) Çoklu karşılaştırma problemi için basit bir yol sunar (2) Araştırmacıya beklenen etkinin tipi hakkında öncü bilgi sağlar, böylece testin duyarlılığı yükselir (3) Etkiyi zamansal, mekânsal ve spektral boyutlarda lokalize etmemizi sağlar (4) test istatistiğini vektör-değerli çıktı ile yapmamızı sağlar (Maris ve Oostenveld, 2007; Popov ve ark. 2018). Özetle parametrik olmayan testler grupların farklarını her bir örneklem için ayrı ayrı hesaplamak yerine, tüm mekânsal-(spektral)-zamansal matris için tek bir test istatistiği ile hesaplanmasını sağlar. Böylece çoklu karşılaştırmalar yerine tek bir karşılaştırmaya bırakır.

Tez kapsamında anlamlılık olasılıklarının (p değerlerinin) hesaplanması için parametrik olmayan bir test olan küme tabanlı permütasyon (randomizasyon) testi kullanılacaktır. Küme tabanlı permütasyon (randomizasyon) testi için öncelikle küme tabanlı test istatistiği (test istatistikleri hesaplanır ve temporal, spasyal ve spektral yakınlık bazında kümeleme) yapılır. Ardından permütasyon testi ile anlamlılık olasılıkları (p değerleri) hesaplanır.

### 3.6.1.1. Test istatistiğinin hesaplanması ve kümeleme

FieldTrip çoklu karşılaştırmaların düzeltilmesi için 'bonferoni', 'holms', veya 'fdr' gibi birçok yöntem sağlamaktadır, bunlardan biri de küme yöntemidir. "cfg.correctm" parametresi 'cluster' olarak tanımlandığında FieldTrip araç kutusu aşağıdaki basamaklar doğrultusunda hesaplamaları yapmaktadır.

1) Gruplar (veya deneysel koşullar da olabilir) her örneklem için bir t değeri ile karşılaştırılır. Bu t değeri'nin hesaplanması için FieldTrip araç kutusu birçok seçenek sunmaktadır. Tez kapsamında 3 farklı grubun karşılaştırması için bağımsız örneklem F testi, grupların 2'erli karşılaştırmaları için ise bağımsız örneklem T testi uygulanmıştır. Bunun için "cfg.statistics" parametresi sırası ile 'indepsamplesF' ve 'indepsamplesT' olarak tanımlanmıştır. Elde edilen t değeri küme tabanlı test istatistiğinin sonucu değildir, sadece onu hesaplamak için kullanılan bir değerdir.

2) T değeri "cfg.clusteralpha" parametresinde tanımlanan eşik değerinin (tez kapsamında bu değer 0.05'dir) üstünde olan tüm örneklem seçilir. "cfg.clusteralpha" parametresinde tanımlanan bu değer hiçbir zaman istatistiksel testin hata alarm oranını etkilemez, sadece bir örnekleme herhangi bir örneklem kümesinin aday üyesi olarak seçmek için bir eşik değeri görevi görür.

FieldTrip 2 farklı test yönü seçmeye izin verir; (1) pozitif veya negatif yön (2) çift yön. Bunun için cfg.clustertail parametresi ya -1 (negatif yön) veya 1 (pozitif yön) ya da 0 (çift yön) olarak tanımlanır. Tez kapsamında bu değer 0 olarak tanımlanmıştır.

3) Seçilen örneklem zamansal, mekânsal ve spektral yakınlık bazında kümelenir. Bu kümeleme işlemi çift yön seçtiğimiz için negatif ve pozitif t değerleri için ayrı ayrı tekrarlanır ve sonuç olarak pozitif ve negatif kümeler elde edilir.

4) Daha sonra Küme seviyesi istatistikleri hesaplanır. Bunun için FieldTrip araç kutusu birçok seçenek sunmuştur fakat tez kapsamın da "cfg.clusterstatistic" parametresi 'maxsum' olarak tanımlanır (cfg.clusterstatistic = 'maxsum'), böylece küme seviyesi istatistiği her kümedeki t değerlerinin toplanması ile hesaplanmıştır.

5) Ardından küme seviyesi istatistiklerinin en büyük olanı alınır.

Bu aşamaların sonucunda elde edilen değer asıl test istatistik değeridir.

### 3.6.1.2. Permütasyon testi ile Anamlılık olasılıklarının hesaplanması

Eğer çoklu karşılaştırma probmemi küme tabanlı test istatistiği (cfg.correctm = 'cluster') ile çözüldüyse, anlamlılık olasılığı sadece Monte-Carlo metodu (cfg.method = 'montecarlo') ile hesaplanabilir çünkü permutasyon testi için referans dağılım bu metot ile tahmin edilebilir.

FieldTrip araç kutusu test istatistiğini 2 farklı deneysel tasarıma (olgular arası ve olgular içi) göre farklı şekilde yapmaktadır. Bu tez kapsamında sadece olgular arası tasarım (Şekil 3.6) için işlem yapılmıştır. Aşağıdaki şekil olgular arası tasarımın yapısını göstermektedir. Farklı gruplardaki kişilerin verileri grup numarası verilerek tek bir set halinde oluşturulur.



```
cfg.design = [ones(1,AElemanSayısı) ones(1, BElemanSayısı)*2];
cfg.ivar = 1;
```

1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

↑  
ilk veri girişi

↑  
ikinci veri girişi

↑  
vs.

**Şekil 3-6: Olgular arası tasarım.**

Monte-Carlo anlamlılık olasılığı, olgular arası tasarım için aşağıdaki şekilde hesaplanır.

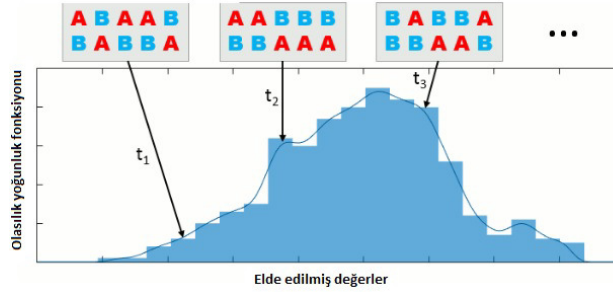
- 1) Farklı gruplardaki kişiler tek bir set içine toplanır (Şekil 3.6).

- 2) Rastgele olarak kişilerin bazıları bir alt sete, geri kalanı başka bir sete yerleştirilir. Bu işleme rastgele bölme denir (Şekil 3.7).



Şekil 3-7: Rastgele bölme

- 3) Bu rastgele bölümde test istatistiği (küme seviyesi toplanmış  $t$  değerlerinin maksimumu) hesaplanır (3.5.1.1 bölümündeki aşamalar).
- 4) 2. ve 3. aşamalar çok sayıda tekrarlanır (cfg.numrandomization) ve test istatistiğinin bir histogramı oluşturulur (Şekil 3.8). Tekrar sayısı ne kadar yüksek tutulursa Monte-Carlo anlamlılık olasılığının doğruluğu artar. Tez kapsamında bu değer 1000 (Maris ve Oostenveld, 2007) olarak tanımlanmıştır (cfg.numrandomization = 1000).



Şekil 3-8: Test istatistiğinin histogramı.

- 5) Gerçek test istatistiği değerleri ile 4.aşama sonucu rastgele bölümler için elde edilen histogram (permütasyon dağılımı) sonuçlarının oranları hesaplanır. Bu orantıya Monte-Carlo anlamlılık olasılığı yani  $p$  değeri denir.
- 6) Eğer  $p$  değeri kritik alfa değerinden (“cfg.alpha” parametresinde tanımlanan değer) küçük ise, iki farklı gruptaki veriler anlamlı derecede farklı diyebiliriz.

Bu tez kapsamında “ $cfg.alpha = 0.05$ ” olarak tanımlanmıştır, fakat test yönü çift seçildiğinden ( $cfg.tail = 0$ ) ve “ $cfg.correcttail = alpha$ ” olarak tanımlandığından alfa değeri 0.025 olarak değerlendirilir.

Tez kapsamında küme tabanlı permütasyon testinin uygulaması şu şekildedir; Öncelikle 3 gruba ait her bir uyaran sonrası (hedef, hedef olmayan ve basit ışık) elde edilen toplam güç ve uyarılmış güç verileri genel ortalamalara bakarak belirlenen zaman ve frekans aralığı için bağımsız örneklem F testi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma yapılırken zaman serisi boyunca frekans aralığındaki değerlerin ortalaması kullanılmıştır. Bu test sonucu 3 grup arasında anlamlı bulunan kümelerin hangi zaman aralığında anlamlı olduğu tespit edildikten sonra anlamlı bulunan veri setleri (örneğin delta bandındaki hedef uyaran sonrası elde edilen toplam güç) için gruplar arası bağımsız örneklem t testi ile 2’li karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu karşılaştırmalar yapılırken de anlamlı çıkan zaman aralığı ve daha önce belirlenen frekans aralığında verilerin ortalaması alınarak test edilmiştir.

### 3.6.2. Korelasyon Analizi

Değişkenler arası korelasyon katsayısını bulmak için SPSS programı kullanılmıştır. Öncelikle Nöropsikolojik testlerin (MMDT, GDÖ, Öktem SBST alt puanları olan Anlık Öğrenme, Toplam Öğrenme, Serbest Hatırlama ve Toplam Tanıma, Sözel Kategorik Akıcılık Testi, Boston Adlandırma Testi, İleri Sayı Mezili ve Geri Sayı Menzili) z skorları hesaplanmıştır. Daha sonra bu z skorları ve OİO’ların güç değerlerinin korelasyonunu incelemek amacıyla parametrik olmayan Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma problemini ortadan kaldırmak için p anlamlılık değeri, 0.05’in korelasyon sayısına bölümü ile 0.003125 (0.05/16) olarak belirlenmiştir. Bu değer altında bulunan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### 3.7. Etik Kurul İzni

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcıların nöropsikolojik testleri ve EEG çekimleri aşağıda belirtilen etik kurul onayı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Elektrofizyoloji ve Nöropsikoloji laboratuvarlarında gerçekleşmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan gönüllü onam formunu doldurmaları istenmiştir. Etik kurul kararı taratılarak tezin “etik kurul kararı” bölümünde, gönüllü onam formu ve kullanılan tüm ölçekler tezin “formlar” bölümünde sunulmuştur.

Etik kurul talebi 15.02.2018 tarihinde " Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından 2018/05-09 karar numarası ile onaylanmıştır.



## 4. BULGULAR

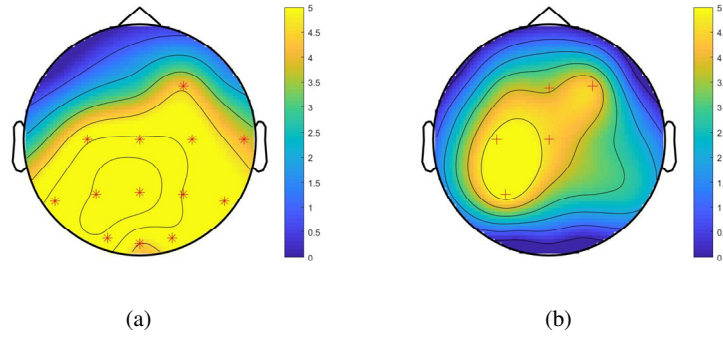
### 4.1. EEG Verilerinde Zaman – Frekans Analizi Sonuçları

Aşağıda her bir frekans bandı (delta, teta, alfa, beta ve gama) için zaman-frekans analizi sonucu elde edilen toplam ve uyarılmış güç sonuçlarının üçerli ve ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığı istatistiksel (küme tabanlı permütasyon testi) analizlerin sonuçları gösterilmektedir. İstatistiksel analiz sonucu elde edilen çizimlerdeki yıldız (\*) işareti anlamlılığın 0.01'den düşük olmasını, artı (+) işareti ise anlamlılığın 0.05'ten düşük olmasını temsil eder. Ayrıca işaretlerin kırmızı olması anlamlı bulunan kümenin pozitif küme olması (positive cluster), siyah olması ise kümenin negatif küme olması (negative cluster) demektir.

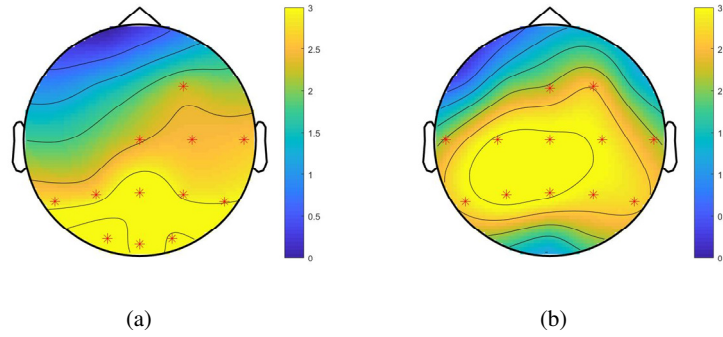
#### 4.1.1. Delta Frekans Bandı

Küme tabanlı permütasyon testi ile AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testinde 2- 4 Hz frekans ve 100 – 600 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.002$ ) ve bu fark santral, pariyetal ve oksipital alanda belirgindir. Uyarılmış güç değerlerinin testinde ise küme tabanlı permütasyon testi ile 2 - 4 Hz frekans ve 100 – 290 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.012$ ) ve bu fark sağ frontal ve sol santro-pariyetal alanda belirgindir (Şekil 4.1). Ayrıca, basit görsel uyarın sonrası ortaya çıkan toplam ve uyarılmış güç değerlerinin testinde ise 2- 4 Hz frekans ve 100 – 600 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının 3'lü karşılaştırma testinde anlamlılık bulunan koşullar için gruplar 2'şerli şekilde test edilmiş ve görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 2- 4 Hz frekans ve 100 – 600 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.002$ ) ve bu fark sağ fronto-santral ve yaygın parieto-oksipital alanda belirgindir. Ayrıca, Sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.006$ ) ve bu fark da sağ frontal ve yaygın santro-pariyetal alanda belirgindir (Şekil 4.2).

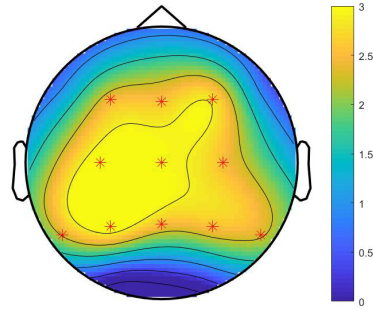


**Şekil 4-1: Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen güç değerlerinin üç grup için anlamlı bulunan küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografileri (a) Toplam güç için 100 – 600 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığındaki anlamlı bulunan kümeler (p=0.002) (b) Uyarılmış güç için 100 – 290 ms zaman ve 2 – 4 Hz frekans aralığındaki anlamlı bulunan kümeler (p=0.012).**



**Şekil 4-2: Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 100 – 600 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (p=0.002) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (p=0.006).**

Görsel hedef uyarı sonrası ortaya çıkan uyarılmış güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 2- 4 Hz frekans ve 100 – 290 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunamazken, sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p= 0.002) ve bu fark fronto-paryetal alanda belirgindir (Şekil 4.3). HKB ve AH gruplarının görsel hedef uyarı sonrası ortaya çıkan toplam ve uyarılmış güç değerlerinin testinde küme tabanlı permütasyon testi ile anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

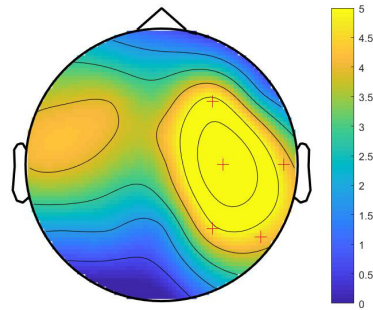


**Şekil 4-3:** Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin AH ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında küme permütasyon testinin 100 - 290 ms zaman ve 2 - 4 Hz frekans aralığında anlamlı bulunduğu küme alanlarının işaretlendiği iki grubun güç spektrum farkının topografisi ( $p=0.002$ ).

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında basit görsel uyarı sonrası ortaya çıkan güç değerlerinin (toplam ve uyarılmış) testinde herhangi bir anlamlı sonuç elde edilmediğinden 2'li grup karşılaştırmalarına bakılmamıştır.

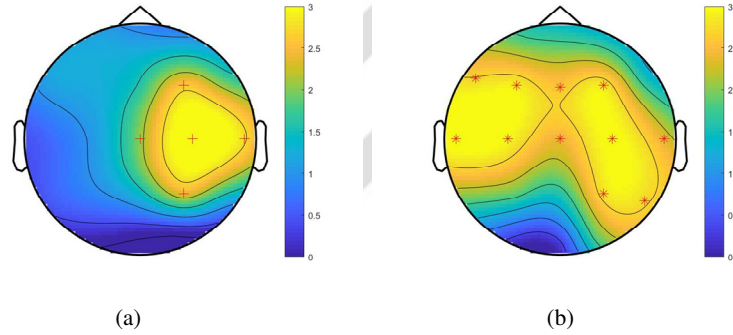
#### 4.1.2. Teta Frekans Bandı

Küme tabanlı permütasyon testi ile sadece AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının görsel hedef uyarı sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testinde 4-6 Hz frekans aralığı ve 130 – 280 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.016$ ) ve bu fark sağ fronto-paryetal alanda belirgindir (Şekil 4.4).



**Şekil 4-4:** Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin üç grup için 130 - 280 ms zaman ve 4 - 6 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p=0.016$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi.

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının 3'lü karşılaştırma testinde anlamlılık bulunan koşullar için gruplar 2'şerli şekilde test edilmiş ve görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 4- 6 Hz frekans ve 130 – 280 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0.019$ ) ve bu fark sağ fronto-paryetal alanda belirgindir. Ayrıca, sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0.003$ ) ve bu fark da yaygın olarak fronto-santral alanda ve sağ paryetal alanda belirgindir (Şekil 4.5). HKB ve AH gruplarının görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testinde küme tabanlı permütasyon testi ile anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

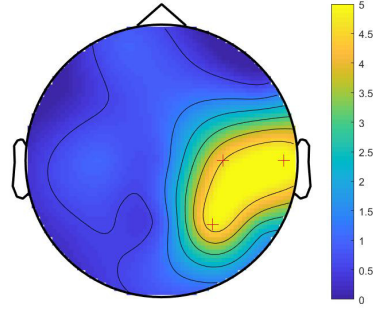


**Şekil 4-5: Görsel hedef uyarın sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 130 – 280 ms zaman ve 4 - 6 Hz frekans aralığında anlamlı bulduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.019$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.003$ ).**

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında sadece görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam güç değerlerinin testinde anlamlılık çıktığından 2'li grup karşılaştırmaları sadece bu değerler için yapılmıştır.

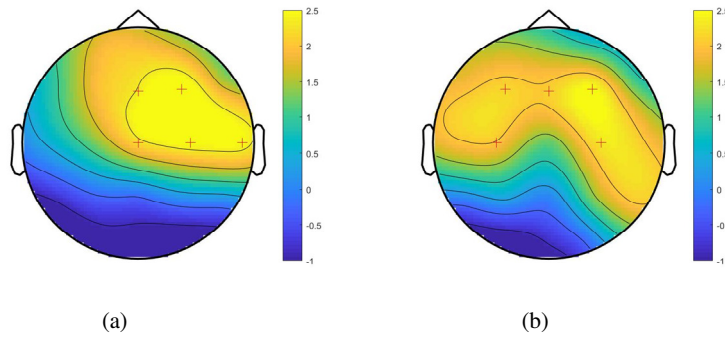
#### 4.1.3. Alfa Frekans Bandı

Küme tabanlı permütasyon testi ile sadece AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan uyarılmış güç değerlerinin testinde 9- 12 Hz frekans aralığı ve 150 – 170 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0.024$ ) ve bu fark sağ santro-paryetal alanda belirgindir (Şekil 4.6).



**Şekil 4-6: Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin üç grup için 150 - 170 ms zaman ve 9 - 12 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p=0.024$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi.**

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının 3'lü karşılaştırma testinde anlamlılık bulunan koşullar için gruplar 2'şerli şekilde test edilmiş ve görsel hedef uyarı sonrası ortaya çıkan uyarılmış güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 9-12 Hz frekans ve 150 – 170 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.016$ ) ve bu fark sağ fronto-santral alanda belirgindir. Ayrıca, sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.025$ ) ve bu fark da yaygın olarak fronto-santral alanda belirgindir (Şekil 4.7).



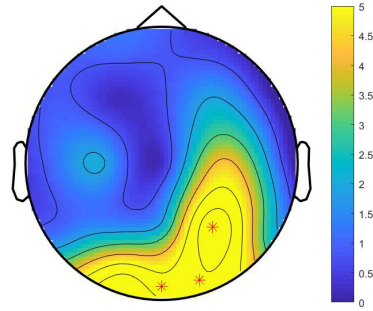
**Şekil 4-7: Görsel hedef uyarı sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin ikerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 150 – 170 ms zaman ve 9 - 12 Hz frekans aralığında anlamlı bulduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.016$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.025$ ).**

HKB ve AH gruplarının görsel hedef uyarın sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin testinde küme tabanlı permütasyon testi ile anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında sadece görsel hedef uyarın sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin testinde anlamlılık çıktığından 2'li grup karşılaştırmaları sadece bu değerler için yapılmıştır.

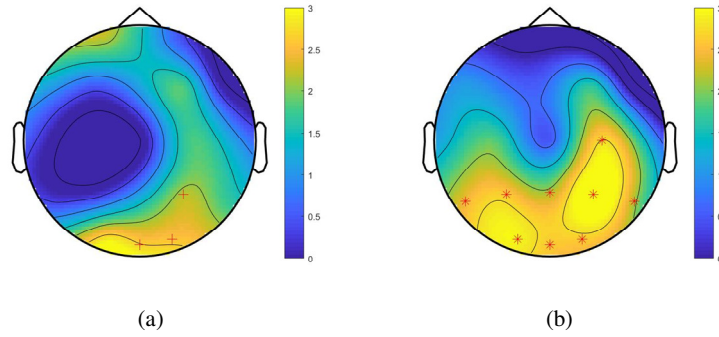
#### 4.1.4. Beta Frekans Bandı

Küme tabanlı permütasyon testi ile AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının basit görsel uyarın sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin testinde 15- 30 Hz frekans aralığı ve 160 – 230 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.006$ ) ve bu fark sağ parieto-okspital alanda belirgindir (şekil 4.8).



**şekil 4-8: Basit görsel uyarın sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin üç grup için 160 - 230 ms zaman ve 15 - 30 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p=0.006$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi.**

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının 3'lü karşılaştırma testinde anlamlılık bulunan koşullar için gruplar 2'şerli şekilde test edilmiş ve basit görsel uyarın sonrası ortaya çıkan uyarılmış güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 15- 30 Hz frekans ve 160 – 230 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.027$ ) ve bu fark sağ parieto-okspital alanda belirgindir. Ayrıca, sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.002$ ), ve bu fark da yaygın olarak parieto-okspital alanda belirgindir (şekil 4.9).



**Şekil 4-9: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin ikişerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 160 – 230 ms zaman ve 15 - 30 Hz frekans aralığında anlamlı bulduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.027$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler ( $p=0.002$ ).**

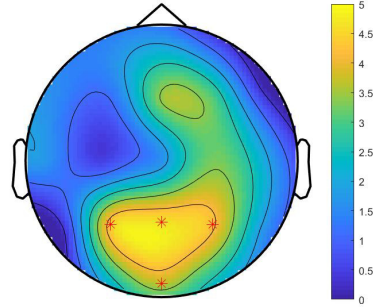
HKB ve AH gruplarının basit görsel uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış güç değerlerinin testinde küme tabanlı permütasyon testi ile anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında sadece basit görsel uyaran sonrası elde edilen çıkan uyarılmış güç değerlerinin testinde anlamlılık çıktığından 2'li grup karşılaştırmaları sadece bu değerler için yapılmıştır.

#### 4.1.5. Gama Frekans Bandı

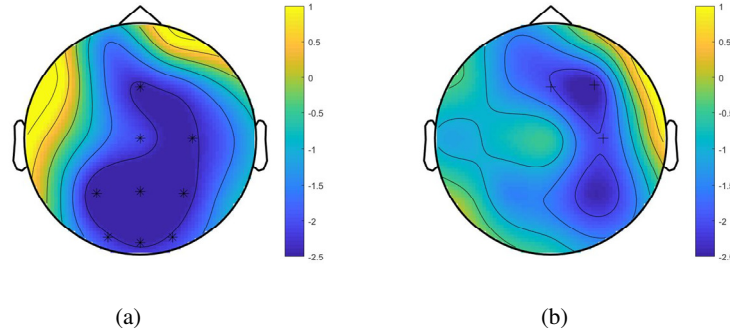
Küme tabanlı permütasyon testi ile AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin testinde 35- 45 Hz frekans aralığı ve 200 – 220 ms zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.006$ ) ve bu fark parieto-okspital alanda belirgindir (Şekil 4.10).

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının 3'lü karşılaştırma testinde anlamlılık bulunan koşullar için gruplar 2'şerli şekilde test edilmiş ve basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin testi için küme tabanlı permütasyon testi ile 35- 45 Hz frekans ve 200 – 220 ms zaman aralığında sağlıklı kontrol ve HKB gruplarının arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.0009$ ) ve bu fark sağ parieto-okspital alanda belirgindir. Ayrıca, sağlıklı kontrol ve AH gruplarının arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.02$ ) ve bu fark da yaygın olarak parieto-okspital alanda belirgindir (Şekil 4.11).



**Şekil 4-10: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin üç grup için 200 - 220 ms zaman ve 35 - 45 Hz frekans aralığında anlamlı bulunan ( $p=0.006$ ) küme alanlarının işaretlendiği doğrulanmamış t değerlerinin topografisi.**

HKB ve AH gruplarının basit görsel uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinin testinde küme tabanlı permütasyon testi ile anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.



**Şekil 4-11: Basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinin ikerli grup karşılaştırmalarında küme permütasyon testinin 200 – 220 ms zaman ve 35 - 45 Hz frekans aralığında anlamlı bulduğu küme alanlarının işaretlendiği güç spektrum farklarının topografileri (a) HKB ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (negatif) ( $p=0.0009$ ) (b) AH ve sağlıklı kontrol grupları için anlamlı bulunan kümeler (negatif) ( $p=0.02$ ).**

AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında sadece basit görsel uyaran sonrası elde edilen çıkan toplam güç değerlerinin testinde anlamlılık çıktığından 2'li grup karşılaştırmaları sadece bu değerler için yapılmıştır.

Özetle, sağlıklı kontrol, HKB ve AH grupları karşılaştırdığında hedef uyarandan sonraki toplam delta ve teta gücünde, yine hedef uyarandan sonraki uyarılmış delta ve alfa gücünde ve basit uyarandan sonraki uyarılmış beta ve toplam gama güçlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Anlamlı bulunan güç değerleri için gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmış ve farklılıkların anlamlılık değerleri hesaplanmıştır. Tablo 4.1 anlamlı fark bulunan karşılaştırmaların p anlamlılık değerlerini göstermektedir.

**Tablo 4-1: Anlamlı fark bulunan karşılaştırmaların p değerleri.**

	Hedef uyarın - Toplam Delta Gücü	Hedef uyarın - Uyarılmış Delta Gücü	Hedef uyarın - Toplam Teta Gücü	Hedef uyarın - Uyarılmış Alfa Gücü	Basit uyarın - Uyarılmış Beta Gücü	Basit uyarın - Toplam Gama Gücü
<b>Üç grubun karşılaştırması</b>	0.002	0.012	0.016	0.024	0.006	0.006
<b>Sağlıklı Kontrol – HKB</b>	0.002	-	0.019	0.016	0.027	0.0009
<b>Sağlıklı Kontrol – AH</b>	0.006	0.002	0.003	0.025	0.002	0.02

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı

#### 4.2. OİO'ların Güç Spektrumları ile Nöropsikolojik Testlerin Korelasyon Sonuçları

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği korelasyon analizinde nöropsikolojik test skorları (MMDT, GDÖ, Öktem SBST alt puanları olan Anlık Öğrenme, Toplam Öğrenme, Serbest Hatırlama ve Toplam Tanıma, Sözel Kategorik Akıcılık Testi, Boston Adlandırma Testi, İleri Sayı Mezili ve Geri Sayı Menzili) ile farklı frekans bantlarında elde edilen OİO'ların güç spektrumu değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, çoklu karşılaştırma problemini ortadan kaldırmak için p anlamlılık değeri, 0.05'in korelasyon sayısına bölümü ile 0.003125 (0.05/16) olarak belirlenmiştir. Bu değer altında bulunan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Görsel hedef uyarın sonrası ortaya çıkan toplam delta gücü ile MMDT ( $p < 0.001$ ), ÖSBST-Toplam ( $p < 0.001$ ), Anlık Öğrenme ( $p < 0.001$ ), Serbest Hatırlama ( $p < 0.001$ ) ve Toplam Tanıma ( $p < 0.001$ ) arasında yüksek düzeyde pozitif yönde

korelasyon bulunmuştur. Görsel hedef uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış delta gücü ile ÖSBST-Toplam ( $p=0.002$ ) ve Anlık Öğrenme ( $p<0.001$ ) arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Görsel hedef uyaran sonrası ortaya çıkan toplam teta gücü ile MMDT ( $p<0.001$ ), ÖSBST-Toplam ( $p<0.001$ ), Serbest Hatırlama ( $p<0.001$ ) ve Toplam Tanıma ( $p<0.001$ ) arasında yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Görsel hedef uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış alfa gücü ile MMDT ( $p=0.002$ ), ÖSBST-Toplam ( $p=0.001$ ) ve Serbest Hatırlama ( $p=0.003$ ) arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Basit görsel uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış beta gücü ile Toplam Tanıma ( $p<0.001$ ) ve Sözel Kategorik Akıcılık testi ( $p=0.003$ ) arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.2). Basit görsel uyaran sonrası ortaya çıkan toplam gama gücü ile hiçbir nöropsikolojik test arasında korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca hiçbir güç değeri, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili testleri ile korelasyon göstermemiştir.

**Tablo 4-2: OİO'ların güç spektrumları ile nöropsikolojik testlerin korelasyon sonuç tablosu**

	z-MMDT	z-GDÖ	z-SBST Toplam	z-SBST AÖ	z-SBST SH	z-SBST TT	z-Hayvan	z-Dil	z-İleri Sayı Menzili	z-Geri Sayı Menzili
Hedef uyaran -										
Toplam Delta Gücü										
Korelasyon Katsayısı	<b>0.316</b>	0.061	<b>0.304</b>	<b>0.345</b>	<b>0.317</b>	<b>0.3</b>	0.183	0.105	-0.057	0.131
P değeri	<b>0.000</b>	0.503	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.037	0.240	0.521	0.140
Hedef uyaran -										
Uyarılmış Delta Gücü										
Korelasyon Katsayısı	0.204	-0.044	<b>0.269</b>	<b>0.343</b>	0.193	0.170	0.171	0.052	0.049	0.069
P değeri	0.022	0.624	<b>0.002</b>	<b>0.000</b>	0.027	0.052	0.051	0.560	0.578	0.438
Hedef uyaran -										
Toplam Teta Gücü										
Korelasyon Katsayısı	<b>0.335</b>	-0.035	<b>0.351</b>	0.25	<b>0.351</b>	<b>0.3</b>	0.150	0.081	-0.066	0.034
P değeri	<b>0.000</b>	0.701	<b>0.000</b>	0.004	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.086	0.364	0.459	0.034
Hedef uyaran-										
Uyarılmış Alfa Gücü										
Korelasyon Katsayısı	<b>0.274</b>	0.033	<b>0.291</b>	0.226	<b>0.26</b>	0.22	0.196	0.126	0.097	0.132
P değeri	<b>0.002</b>	0.717	<b>0.001</b>	0.010	<b>0.003</b>	0.012	0.025	0.160	0.272	0.137
Basit uyaran-										
Uyarılmış Beta Gücü										
Corr	0.176	0.036	0.204	0.147	0.24	<b>0.302</b>	<b>0.261</b>	0.242	0.108	0.19
P değeri	0.049	0.687	0.020	0.095	0.006	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>	0.006	0.222	0.031
Basit uyaran-										
Toplam Gama Gücü										
Korelasyon Katsayısı	-0.136	-0.038	-0.184	-0.058	-0.162	-0.154	-0.103	-0.109	0.222	0.058
P değeri	0.130	0.672	0.035	0.507	0.064	0.080	0.242	0.224	0.012	0.516

MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, AÖ: Anlık Öğrenme, SH: Serbest Hatırlama, TT: Toplam Tanıma. İstatistiksel olarak anlamlı olan ( $p<0.003125$ ) korelasyon katsayıları koyu olarak işaretlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

EEG'nin yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olması, ucuz ve taşınabilir olması ve invaziv olmayan bir yöntem olması sebebi ile bilim insanları ve klinisyenler tarafından kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların kognitif süreçlerini anlamada sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir. Yapılan araştırmalar, özellikle kognitif yıkımı olan patolojik beyinlere sahip bireylerde (Alzheimer hastalığı, şizofreni, bipolar bozukluk vb.) olaya ilişkin osilasyonların (OİO) kayıt alınan tüm bölgelerde değişikliğe uğradığını göstermektedir (Uhlhaas ve Singer, 2010; Başar ve ark. 2013; Özerdem ve ark. 2013). Bu sebeple OİO'lar beynin dinamik yapısını anlayabilmek, kognitif bozulmaları tespit edebilmek ve hastalığın seyrini öngörebilmek için bir biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir (Yener ve Başar 2013).

EEG verisi içinde OİO'ların ayrıştırılması için farklı sinyal analizi teknikleri kullanılmakla birlikte en sık kullanılan yöntemler Fourier dönüşümü ve Dalgacık Dönüşümü (DD) yöntemleridir. Fourier dönüşümü zaman alanındaki EEG verisinin içinde hangi frekansların olduğunu ve bunların gücünü belirleyip bu bilgileri frekans alanına taşır, fakat bu süreçte zaman içindeki bilginin kaybına neden olur. Eğer zaman içinde değişen frekans bilgisi de elde edilmek isteniyor ise, DD analizi bunun için daha uygundur. DD, çoklu çözünürlük özelliği sayesinde maksimum bilgi sağlar. DD analizinde en sık kullanılan dalgacık türü ise kompleks Morlet dalgacıdır, bu dalgacığın en büyük avantajı genlik bilgisinin yanı sıra faz bilgisini de sağlamasıdır. Bu sebeple, bu tez çalışmasında kompleks Morlet dalgacı kullanan DD analiz yöntemi seçilmiştir.

OİO'ların güçleri, senkron veya desenkron olması ile çeşitli kognitif süreçlerin anlaşılmasında yardımcı olmaktadır. Literatürde, duyuşal ve kognitif süreçler sırasında ortaya çıkan OİO'lar çoğunlukla yinelenen olaylara karşı elde edilen yanıtların zaman alanında ortalamasının alınmasıyla elde edilmiştir. Ancak, bu analiz yöntemi sadece fazları kilitli olan sinyal bileşenlerini (uyarılmış aktivite) ortaya koyabilmektedir, buna karşın olayın yinelenmesine karşı ortaya çıkan farklı zaman veya fazdaki yanıtlar (indüklenmiş aktivite) ortalama alındığında kaybolmaktadır (Herrmann ve ark. 2004).

Geçmiş çalışmalar, uyarılmış ve indüklenmiş yanıtların farklı nöral süreçleri ve mekanizmaları etkilediğini öne sürmüştür (David ve ark. 2006). Bu sebeple, çalışmamızda uyarılmış aktivitenin yanı sıra, uyarın ile faz kilitlenmesi gösterip göstermediğinden bağımsız olarak uyarandan sonra belirli bir frekansta görülen toplam aktivite de incelenmiştir.

OİO'lar, klinikte hafif kognitif bozukluk (HKB) ve Alzheimer hastalığı (AH) olgularının sağlıklı kontrollerden ayrılması ve HKB'nin AH'ye dönüşüp dönüşmeyeceğinin ön görülmesini sağlayan elektrofizyolojik belirteçleri tanımlamak açısından oldukça önemlidir; çünkü, AH'ye dönüşme riski yüksek olan hastalar için gelecekte farmakolojik müdahaleler geliştirilebilir. Bu sebeple, tez çalışması kapsamında 46 HKB ve 37 AH olgusu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından uyumlu 48 sağlıklı kontrolün detaylı nöropsikolojik testleri ve DD analizi ile elde edilen OİO'ların uyarılmış ve toplam güç değerleri hesaplanmıştır. Bu süreçte, AH ve HKB olgularında basit görsel ve kognitif uyarın sonrasında beş farklı frekans bandında (delta, teta, alfa, beta ve gama) elde edilen uyarılmış ve toplam güç değerleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, gruplar arası anlamlı fark bulunan frekans bantları ve deney koşullarındaki güç değerleri ile nöropsikolojik test (Mini mental durum testi [MMDT], Geriatrik Depresyon Ölçeği [GDÖ], Öktem SBST [Sözel Bellek Süreçleri Testi] alt puanları olan Anlık Öğrenme, Serbest Hatırlama, Tanıma ve Toplam Tanıma, Sözel kategorik akıcılık ve Boston Adlandırma Testi) puanlarının korelasyonu hesaplanmıştır. Sonuç olarak, faz kilitli sinyallerin oluşturduğu uyarılmış güç değerleri ile faz kilitli olan ve olmayan sinyallerin oluşturduğu toplam güç değerleri incelenmiş; iki yaklaşımın ortaya çıkarabileceği farklılıklar değerlendirilmiş ve bu farklılıkların HKB ve AH olguları için ayırt edici bir özelliğe sahip olup olmadığı incelenmiştir.

Gruplar arasında ayırt edici bir özelliğın var olup olmadığı Matlab platformunda çalışan Fieldtrip araç kutusunun (Oostenveld ve ark. 2011) sağladığı istatistik fonksiyonu aracılığı ile araştırılmıştır. Fieldtrip araç kutusu, karşılaştırmalarda test istatistiğinin ilgili araştırmacıya daha fazla özgürlük sağlayan ve beklenen etkinin duyarlılığını en üst düzeye çıkarılmasına yardımcı olan karşılaştırmalar yapmaya olanak sağlamaktadır. Bu sebeple, gruplar arasındaki farklılıkların anlamlılık değerlerini hesaplamak için çoklu karşılaştırma problemine çözüm sunan FieldTrip araç kutusunun istatistik fonksiyonu kullanılmıştır.

## 5.1. EEG Verilerinde Zaman – Frekans Analizinin Değerlendirilmesi

### 5.1.1. Delta Frekans Bandı

Başar ve Stampfer (1985) ve Stampfer ve Başar (1985) kognitif işlemlerde delta yanıtlarının önemini vurgulamış; daha sonra yapılan çalışmalarda olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının karar verme ve dikkat gibi kognitif süreçlerle ilişkili nörofizyolojik mekanizmalara ışık tutacağı öne sürülmüştür (Başar-Eroğlu ve ark. 1992). Bazı çalışmalarda, zihinsel hesaplama sırasında delta gücünde artış olduğu (Harmony 2013) ve delta yanıtlarının hedef olmayan uyarandan çok dikkat gerektiren hedef uyaranda ortaya çıktığı gösterilmiştir (Schürmann ve ark. 1995; Demiralp ve ark. 1999a; 1999b; 2001). Başar ve ark. (1999), oksipital korteksteki görsel uyarılmış potansiyellerin baskın frekans bileşenlerinden birinin delta olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca, olaya ilişkin delta yanıtları birçok nöropsikiyatrik hastalıkta incelenmiş ve hastalık durumunda delta yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir (*şizofreni*, Ergen ve ark. 2008; Bates ve ark. 2009, Doege ve ark. 2010; *bipolar bozukluk*, Atagün ve ark. 2014; *Parkinson hastalığı*, Uslu ve ark. 2011; Emek-Savaş ve ark. 2017; Güntekin ve ark. 2018).

HKB ve AH olguları ile yapılan çalışmalarda da diğer hastalık grupları ile benzer bulgular elde edilmiştir. AH ve HKB olgularına kognitif bir görev verildiğinde delta osilatuar yanıtlarında azalma görülmüştür (Yener ve ark. 2008; 2012; 2013; Caravaglios ve ark. 2008; Kurt ve ark. 2014). Başka bir çalışmada, HKB olgularındaki delta düşüşünün frontal lobdaki gri madde yoğunluğu ve hacim kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Yener ve ark. 2016). Sadece hastalıklarda değil, fizyolojik yaşlanma sürecinde de hem görsel oddball paradigması (Emek-Savaş ve ark. 2016) hem de yap/yapma (go/nogo) paradigmasında (Schmiedt-Fehr ve Başar-Eroğlu 2011) delta osilatuar yanıtlarda düşüş izlenmiştir. Diğer yandan, Ya ve ark. (2015) hem AH hem de HKB grubunda çalışma belleği görevi sırasında delta gücünde bir artış bildirmiştir. Basit görsel uyaran sırasında ise AH (Yener ve ark. 2009) ve HKB (Yener ve ark. 2014) grupları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında delta osilatuar yanıtlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda uygulanan küme tabanlı permütasyon testi ile delta frekans bandı (2 – 4 Hz) için 100 – 600 ms aralığında AH ve HKB gruplarının görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam ve uyarılmış güç değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı

derecede düşüş bulunmuştur. Gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılıp toplam güç değerlerine bakıldığında, sağlıklı kontrol ve AH olguları arasındaki fark sağ frontal ve yaygın santro-pariyetal alanda; sağlıklı kontrol ve HKB olguları arasındaki fark sağ fronto-santral ve yaygın pariyeto-okspital alanda çıkmıştır; AH ve HKB olgularının toplam delta gücü sağlıklı kontrollere kıyasla azalmıştır. Uyarılmış güç değerlerine bakıldığında ise sağlıklı kontrol ve AH olguları arasındaki fark fronto-pariyetal alanda çıkmıştır; AH olgularının uyarılmış delta gücü sağlıklı kontrollere kıyasla azalmıştır. Ancak, sağlıklı kontrol ve HKB olguları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kognitif bir görev sonucu delta osilatuar yanıtlarının özellikle frontal ve santral bölgelerde yükseldiği gösterilmiştir (Güntekin ve Başar 2016). Çalışmamızda gösterilen toplam delta gücündeki düşüşün HKB’de sağ fronta-santralde gözlenirken AH’de tüm fronto-santral alana yayılması, bu alanlarda kognitif bozulmanın varlığına ve bu bozulmanın erken evrelerden başlayarak hastalık ilerledikçe yayıldığına işaret etmektedir. Ayrıca, AH olgularından farklı olarak sağlıklı kontroller ve HKB olgularının arasındaki farkın uyarılmış güç değerlerinde değil de toplam güç değerlerinde görülmüş olması, toplam delta gücünün AH ve HKB olgularının ayrımı için ışık tutmaktadır. HKB grubundaki bozulma genlik değişimi ile ilişkilirken, AH grubundaki bozulma hem genlik değişimi hem de faz kitlenmesi ile ilişkilidir.

Literatürde AH olgularının uyarılmış delta osilatuar yanıtlarını inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Yener ve ark.’ın (2008) görsel oddball paradigması ve işitsel oddball paradigması (Yener ve ark. 2012) ile yapmış oldukları çalışmalarda, asetilkolinesteraz inhibitörü tedavisi alan ve almayan AH olguları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırılmış; ilaçlı ve ilaçsız AH olgularının görsel hedef uyarana verilen delta osilatuar yanıtlarının sol ve orta santral bölgelerde, işitsel hedef uyarana verilen delta osilatuar yanıtlarının ise fronto-santral bölgelerde sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da, AH olguları işitsel hedef uyarana sonrası özellikle frontal bölgede düşük delta yanıtı oluşturmuştur; fakat sağlıklı kontrollerde yüksek delta yanıtları elde edilmiştir (Caravaglios ve ark. 2008). Geçmiş çalışmalar kognitif uyarana sonrası AH olgularının uyarılmış delta aktivitesi ile ilgili bir azalma göstermiş olmalarına karşın, bizim çalışmamız da bu sonuçları bulmakla birlikte aynı zamanda toplam delta aktivitesinin de düştüğünü göstermiştir.

Literatürde, AH'nin erken dönemlerindeki uyarılmış delta osilatuar yanıtları da incelenmiştir. Yener ve ark.'ın (2013) görsel oddball paradigması ve Kurt ve ark.'ın (2014) işitsel oddball paradigması ile yapmış oldukları çalışmalarda, HKB olgularının olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin bir azalma saptanmıştır. Bu fark; özellikle frontal, santral ve pariyetal bölgelerde belirgin olup, oksipital bölgede herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda uyarılmış aktivitelere ek olarak toplam aktiviteler de incelenmiştir; geçmiş çalışmalar ile uyumlu olarak sağlıklı kontrol ve HKB olguları arasında oksipital bölgede görsel hedef uyarana verilen uyarılmış delta gücünde anlamlı farklılık bulunmazken, HKB olgularının toplam delta gücünün sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ve bu fark genel ortalamalara bakıldığında da gözlenmektedir (Şekil 3.4 ve Şekil 3.5).

Kognitif bir görev sonucu ortaya çıkan delta yanıtlarındaki bu farklar, basit görsel (AH, Yener ve ark. 2009; HKB, Yener ve ark. 2014) ve işitsel (AH, Yener ve ark. 2012) uyaran sırasında gözlenmemiştir. Geçmiş çalışmaların bulgularına ek olarak bizim çalışmamızda basit uyaran sonrası oluşan uyarılmış delta gücünün yanı sıra toplam delta gücünde de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, genel ortalamalara bakıldığında AH olgularının özellikle oksipital alandaki uyarılmış ve toplam delta gücünde sağlıklılara kıyasla bir azalma gözlenirse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Geçmiş çalışmalar ve tez çalışmamızın sonuçları, görev türüne (kognitif veya duyuşal) duyarlı iki farklı ağı (*network*) esas almakta ve hem HKB hem de AH olgularında kognitif ağ bozulurken duyuşal ağın korunduğunu göstermektedir. Ayrıca, tez çalışmamız toplam aktivitenin hastalığın erken dönemlerinde bozulduğunu gösterirken, faz kilitli yanıtların ise geç dönemde etkilendiğini göstermektedir. Başka bir deyişle, kognitif kaynaklar erken dönemden itibaren tükenmeye başlasa da, ağın iç dinamikleri ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde bozulmaktadır; böylece, kognitif yıkım erken dönemde kopmanse edilebilse de geç dönemde belirgin bir hal almaktadır. Bu konu ayrıntılı olarak ilerleyen bölümlerde tekrar tartışılacaktır.

### 5.1.2. Teta Frekans Bandı

Olaya ilişkin teta osilasyonları, basit duyuşal uyaranlardan çok kognitif performans gerektiren hedef uyarılarda yüksek bulunmuştur (Demiralp ve Başar 1992; Demiralp ve ark. 2001). Başar ve ark. (1992), oddball paradigmasında hedef uyaran

sonrası ortaya çıkan olaya ilişkin teta osilatuar yanıtlarındaki uzamadan bahsetmiş ve bunu da seçici dikkat ile ilişkilendirmiştir. Başar ve Schürmann (1994) ve Başar ve ark. (1999), beynin yaygın teta yanıtı sistemini daha çok asosiyatif ve kognitif işlemlerle bağdaştırmıştır; Başar-Eroğlu ve Demiralp (2001) ise bu bulguları destekleyerek teta yanıtını bazı duyuşsal ve kognitif mekanizmalarla ilişkilendirmiştir. Başka bir çalışmada ise hedef uyaran sonrası elde edilen teta gücündeki artış bellek performansı ile ilişkilendirilmiştir (Doppelmayr ve ark. 2000). Ayrıca, olaya ilişkin teta yanıtları farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda da incelenmiş ve hastalık durumunda teta yanıtlarının azaldığı gözlenmiştir (*bipolar bozukluk*, Atagün ve ark. 2013; *şizofreni*, Pachou ve ark. 2008; Haenschel ve ark. 2009; Doege ve ark. 2010; *Parkinson hastalığı*, Uslu ve ark. 2011; Singh ve ark. 2018; Yıldırım ve ark. 2018).

Çalışmamızda uygulanan küme tabanlı permütasyon testi ile teta frekans bandı (4 – 6 Hz) için 130 – 280 ms aralığında AH ve HKB gruplarının görsel hedef uyaran sonrası elde edilen toplam güç değerlerinde sağlıklı gruba göre özellikle sağ fronto-pariyetal alanda anlamlı düşüş bulunmuştur. Sağlıklı kontrol ve HKB olguları karşılaştırıldığında fark yine sağ fronto-pariyetal alanda çıkarken, sağlıklı kontrol ve AH olguları karşılaştırıldığında fark daha geniş bir alana yayılmış ve hem sol hem de sağ fronto-santral ve sağ pariyetal alanda elde edilmiştir. AH olgularının teta yanıtındaki bu yaygın azalma kognitif işlemlerin (Başar ve Schürmann 1994; Başar ve ark. 1999; Başar-Eroğlu ve Demiralp 2001), odaklanmış dikkatin (Deiber ve ark. 2007), geri çağırma gibi bellek süreçlerinin (Klimesch ve ark. 2000) ve çalışma belleğinin (Khader ve ark. 2010; Sauseng ve ark. 2010) bozulması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde, HKB ve AH olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla olaya ilişkin teta gücünde artış bulan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Grunwald ve ark. (2002), *haptic* bir görev boyunca ortaya çıkan teta gücünü özellikle oksipital bölgede HKB ve hafif demans hastalarında sağlıklılara kıyasla yüksek bulmuştur. Jiang (2005), HKB olgularının çalışma belleği görevi boyunca ortaya çıkan teta gücünü sağlıklılarla karşılaştırıldığında sağ pariyetal ve oksipital bölgede anlamlı derecede yüksek bulmuştur. HKB'ye ek olarak, AH'de de çalışma belleği görevi (Ya ve ark. 2015) ve görsel bellek görevinde geri çağırma işlevi (Han ve ark. 2017) boyunca teta gücünde yükselme bildirilmiştir. Babiloni ve ark.'ın (2010) dinlenim durumu EEG verilerinde elde ettiği sonuçlar da bu çalışmalarını destekler niteliktedir. Ayrıca, kognitif uyararlarda

olduğu gibi AH olgularının basit görsel uyaran sonucu elde edilen teta osilatuar yanıtında da yükselme saptanmıştır (Yener ve ark. 2009). Diğer yandan, Caravaglios ve ark. (2010), AH olgularının ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırmasında işitsel hedef uyaran sonucu ortaya çıkan teta gücünde anlamlı bir fark bulamamıştır. Ayrıca, hem AH hem de HKB olgularının görsel (Yener ve ark. 2008; 2013) ve işitsel (Kurt ve ark. 2014) hedef uyaran sonucu ortaya çıkan teta osilatuar yanıtlarında da değişiklik saptanmamıştır. Deiber ve ark. (2009), çalışma belleği görevi uygulanan farklı HKB olguları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmada gruplar arasında toplam teta aktivitesinde bir fark bulmazken, frontal bölgedeki indüklenmiş teta aktivitesini ilerleyici HKB olgularında düşük bulmuştur.

Literatürdeki ağırlıklı olarak uyarılmış teta aktivitesini inceleyen çalışmalarda HKB ve AH olguları için çelişkili bulgular olduğu görülmektedir; bu çelişki deneysel tasarımların ve modalitelerin farklılığından, olgu seçiminden veya uygulanan analiz yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabilir. Ancak, özenli bir şekilde eşleştirilmiş farklı hasta grupları ve sağlıklı kontroller ile yapmış olduğumuz çalışmamızda sadece uyarılmış teta aktivitesi değil aynı zamanda toplam teta aktivitesi de incelenmiştir ve HKB ve AH olgularının kognitif uyaran sonrası elde edilen toplam teta aktivitesinde anlamlı derecede azalma bulunmuştur. Bu bulgu bize teta jeneratörlerinin kognitif sinyalleri oluşturmada erken evreden itibaren bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, toplam aktivite daha kapsamlı bir sinyal olduğu için, bulgularımızın daha yüksek bir kesinlik taşıdığını ve var olan çelişkili bulgulara bir açıklık getirdiğini düşünmekteyiz.

### **5.1.3. Alfa Frekans Bandı**

Yaşlanma sürecinde alfa en çok etkilenen frekanslardan biridir (Başar ve ark. 1997; Başar 2012). Klimesch ve ark.'ın (Klimesch ve ark. 1993; Klimesch 1997; 1999) çalışmalarında alfa aktivitesinin kognitif performans, çalışma belleği ve uzun süreli bellek ile ilişkili olduğu bildirilmiştir; Busch ve Herrmann (2003), bir kısa süreli bellek görevinde, görev zorluğu arttıkça indüklenmiş alfa osilatuar yanıtlarının da arttığını raporlamıştır. Schürmann ve Başar (2001) ise olaya ilişkin, uyarılmış ve indüklenmiş alfa ritminin birincil duyuşal işleme (*primary sensory processing*) ve hazırlık süreçleri (*preparatory processes*) ile fonksiyonel ilişkisinden bahsetmiştir. Başar ve Güntekin (2012), kognitif süreçlerdeki alfa aktivitesinin rolüne dikkat çekmiş; Weinreich ve ark.

(2016) de frontal alfa osilatuar yanıtlarını emosyonel işlevlerle ilişkili bulmuştur. Ayrıca, olaya ilişkin alfa yanıtları farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda incelenmiş ve hastalık durumunda alfa yanıtlarının azaldığı gözlenmiştir (*şizofreni*, Başar-Eroğlu ve ark. 2009; *bipolar bozukluk*, Özerdem ve ark. 2008).

Çalışmamızda uygulanan küme tabanlı permütasyon testi ile alpha frekans bandı (9 – 12 Hz) için 150 – 170 ms aralığında AH ve HKB gruplarının görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerlerinde sağlıklı gruba göre sağ santro-pariyetal alanda anlamlı düşüş bulunmuştur. Sağlıklı kontrol ve HKB olguları karşılaştırıldığında fark sağ fronto-santral alanda çıkarken, sağlıklı kontrol ve AH olguları karşılaştırıldığında fark sola doğru yayılarak tüm fronto-santral alanda elde edilmiştir.

Literatürde AH ve HKB olgularındaki duyusal veya kognitif uyaran sonrası alfa yanıtını inceleyen çalışma sayısı, dinlenim durumu EEG çalışmalarına ve delta ve teta bantlarına kıyasla daha azdır. Geçmiş çalışmalarda, AH ve HKB olgularında görsel (Yener ve ark. 2008; 2013) ve işitsel (Kurt ve ark. 2014) hedef uyaran sonrası alfa osilatuar yanıtlarında bir değişiklik bulunmazken, Nguyen ve ark. (2017) yap/yapma paradigmasıyla amnestik HKB olgularında sağlıklılara kıyasla pariyetal bölgedeki alfa gücünde azalma tespit etmiştir. Çalışma belleği görevi ile yapılmış çalışmalarda HKB'de (Jiang 2005; Ya ve ark. 2015) ve AH'de (Ya ve ark. 2015) alfa gücünde artış tespit edilmiştir; AH olgularıyla yapılan bazı çalışmalarda da bellek paradigması sonucunda alfa gücünde artış bulunmuştur (Hogan ve ark. 2003; Han ve ark. 2017). Ayrıca, AH olgularında basit görsel uyaran sonrası ortaya çıkan alfa osilatuar yanıtında sağlıklı kontrollere kıyasla bir fark bulunmamıştır (Yener ve ark. 2009).

Literatüre bakıldığında, teta aktivitesinde olduğu gibi alfa aktivitesinde de çelişkili bulgular mevcuttur. Fakat tez çalışmamızda üç ayrı grubun toplam ve uyarılmış alfa aktiviteleri güçlü ve güvenilir sonuçlar sağlayan bir istatistik analizi ile karşılaştırıldığında üç grup arasında görsel hedef uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış alfa aktivitesinde anlamlı farklılıklar elde edilmiş ve ikili karşılaştırmalarda da HKB ve AH olgularının alfa aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalış, HKB grubunda sağ fronto-santral alanda bulunurken, AH grubunda sola yayılarak tüm fronto-santral alanda azalmıştır. Bu bulgu, kognitif bozulmanın sağ tarafta başlayıp hastalık ilerledikçe sola doğru yayıldığını düşündürmektedir. Ancak, kognitif uyaran sonrası toplam alfa aktivitesinde gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca,

basit görsel uyaran sonrası alfa aktivitesi de incelenmiş; geçmiş çalışmalar ile uyumlu olarak uyarılmış alfa aktivitesinde gruplar arası bir farka rastlanmadığı gibi toplam aktivitede de bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda HKB ve AH olgularında kognitif bir uyaran sonrası uyarılmış alfa aktivitenin düşmesi fakat toplam aktivitede bir değişikliğin olmaması, erken veya geç evre olmasından bağımsız hastalık durumunda asosiyatif alanlarda jeneratörlerin korunuyor yani uyarılara karşı hala yanıt üretiliyor olduğuna; ancak, kognitif ağdaki iç dinamiklerin veya uyaranlar arasında temporal uyumluluğun bozulmasına işaret ediyor olabilir.

#### **5.1.4. Beta Frekans Bandı**

En az çalışılan frekans bantlarından biri olan beta bandı genellikle duyuşal motor davranışlar ile ilişkilendirilmiştir (Pfurtscheller 1981; Neuper ve Pfurtscheller 2001; Kilavik ve ark. 2013); ancak, beta osilatuar yanıtlarını dikkat (Huster ve ark. 2013) ve emosyonel (Güntekin ve Başar 2007; 2010) süreçler ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. Geçmiş çalışmalara göre, görsel dikkatin arttığı durumlarda beta bandındaki artmış aktivite görsel sistemdeki uyarılmışlığı yansıtmaktadır (Wróbel 2000). Ayrıca, beta bandındaki bu artış negatif emosyonel resimlere verilen osilatuar yanıtlarda da gözlemlenmiştir (Güntekin ve Başar 2007; 2010). Olaya ilişkin beta yanıtları farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda da incelenmiştir. Şizofreni hastalığına sahip kişilerde uyarılmış beta gücünde azalma bulunurken (Krishnan ve ark. 2005; Pachou ve ark. 2008; Barr ve ark. 2010; Arnfred ve ark. 2011), bipolar bozukluğun mani (Özerdem ve ark. 2008) ve ötimi (Tan ve ark. 2016) evrelerinde olan kişilerde ilaç tedavisinden sonra olaya ilişkin beta yanıtlarında yükselme bulunmuştur.

Çalışmamızda uygulanan küme tabanlı permütasyon testi ile beta frekans bandı (15 – 30 Hz) için 160 – 230 ms aralığında AH ve HKB gruplarının basit görsel uyaran sonrası elde edilen uyarılmış güç değerleri sağlıklı gruba göre sağ parieto-okspital alanda anlamlı düşüş göstermiştir. Sağlıklı kontrol ve HKB grubu karşılaştırıldığında fark yine sağ parieto-okspital alanda çıkarken, sağlıklı kontrol ve AH grubu karşılaştırıldığında fark sola doğru yayılarak tüm parieto-okspital alana yayılmıştır.

Literatürde HKB ve AH olgularının beta osilatuar yanıtlarını inceleyen çalışma sayısı diğer frekanslarla karşılaştırıldığında daha az sayıdadır ve sonuçlar teta ve alfa bandlarında olduğu gibi çelişkilidir. Bazı çalışmalar farklı çalışma belleği görevleri ile

beta olaya ilişkin senkronizasyonunda (OİS) her iki grupta sağlıklılara kıyasla düşüş bulurken (Missonnier ve ark. 2007; Kurimoto ve ark. 2012), bu düşüş hipokampus, parahipokampal girus ve entorhinal korteksin boyutu ile ilişkili bulunmuştur (Fodor ve ark. 2018), başka bir çalışma ise HKB grubunun olaya ilişkin beta gücünde artış gözlemlemiştir (Jiang 2005). Amnestik HKB grubu ile yapılan bir çalışmada uygulanan işitsel görev sonucunda amnestik HKB grubunun olaya ilişkin beta gücünde sağlıklılara kıyasla düşüş bulunmuştur (Caravaglios ve ark. 2018). Ayrıca, görsel uyaranlar ile yapılan çalışmalar da mevcuttur (Haupt ve ark. 2008; Yener ve ark. 2008; 2009; Güntekin ve ark. 2013; Han ve ark. 2017). Görsel oddball paradigmasında hedef uyaran sonrası ortaya çıkan beta osilatuar yanıtında HKB (Güntekin ve ark. 2013) ve AH (Yener ve ark. 2008; Han ve ark. 2017) olgularıyla sağlıklı kontroller arasında bir fark bulunmamıştır. Literatürdeki farklı bulguların sebebi, özellikle HKB olgularının farklı modalitedeki kognitif uyaranlara farklı yanıtlar vermesi olabilir.

Literatürde görüldüğü üzere AH olgularının kognitif bir uyaran sonrası beta yanıtını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, HKB olguları ile yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Tez çalışmamızda hem HKB hem de AH olgularının kognitif bir uyaran sonucu elde edilen uyarılmış ve toplam beta aktivitesi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Genel ortalamalara bakıldığında AH olgularının fronto-pariyetal bölgedeki görsel hedef uyaran sonrası elde edilen uyarılmış ve toplam aktivitelerinde sağlıklılara kıyasla azalma gözlene de, bu fark üç grubun karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Küme seviyesinde istatistiksel kıyaslamalar yapan ve bunların güvenilirlik düzeyini permütasyon testleriyle güçlendiren çalışmamızda, literatürde belirtilen çelişkili kognitif beta bulgularının yinelenmemiş olması, AH'da kognitif beta yanıt değişimlerinin yeterince tutarlılık göstermediğini ortaya koymuştur.

Buna karşın, basit görsel uyarana karşı elde edilen beta yanıtlarında HKB ve AH gruplarında azalma gözledik. Literatürde de kognitif bir görev içermeksizin farklı duyuşal modalitelerde basit duyuşal uyarımla gerçekleştirilmiş çalışmalar mevcuttur. AH olgularında görsel uyaran sonrası ortaya çıkan uyarılmış beta osilatuar yanıtları basit ışık uyarımı ile incelendiğinde bir fark bulunmazken (Yener ve ark. 2009), dama tahtası şeklinde uygulanan görsel uyaranlarla (Haupt ve ark. 2008) hem AH hem de HKB olgularında yükselme bulunmuştur. Bizim bulgularımız ise basit görsel uyaran

sonrasında AH ve HKB gruplarında toplam beta aktivitesinde fark bulunmazken uyarılarla faz kilitli uyarılmış yanıtlarda sağ parieto-okspital alanda başlayan ve hastalığın ilerlemesi ile sola doğru yayılan azalmayı ortaya koymuştur. Ayrıca, söz konusu farkın 160-230 ms arasında saptanması, bulgunun erken görsel alandan çok ünimodal görsel asosiyasyon alanlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Toplam aktivitede fark görülmemesi, söz konusu alanlardaki jeneratörlerin ortadan kalkmadığını, ancak ünimodal görsel asosiyasyon alanlarının uyarılarla senkronizasyonunu sağlayan mekanizmalarının etkilendiğini düşündürmektedir.

Senkowski ve ark.'nın (2006) sağlıklı bireylerde basit görsel uyarıda beta yanıtlarının oksipital alanda özellikle de sağ hemisferde yoğunlukla çıktığını göstermiş olmaları gözlediğimiz bozulmanın mekansal paternini destekler niteliktedir. Bu çerçevede, HKB'de gözlenen bozulmanın sağ oksipito-pariyetal alana yoğunlaşması, normal beta yanıtının oluşumundan öncelikle sorumlu olan alanların ilk olarak etkilenmesinin sonucu olabilir.

Aynı duyuşal modalitede gerçekleştirilen kognitif bir deneyde anlamlılık düzeyine ulaşamayan bir farkın basit duyuşal uyarıya karşı elde edilen yanıtlarda belirginleşmesi, karmaşık kognitif süreçlerin devreye girmesiyle beyin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişimlerin bazı basit farkları örtmesine bağlı olabilir. Bu çerçevede, beta yanıtlarında saptadığımız bu patern, öncelikle kognitif süreçleri etkilemesi beklenen tablolarda da basit uyarımlarla elde edilen yanıtların önemini vurgular niteliktedir.

### **5.1.5. Gama Frekans Bandı**

Freeman (1975) ve Başar ve ark. (1975a; 1975b; 1975c) hayvanlar ile yaptıkları çalışmalar sonucunda gama osilatuar yanıtlarının birçok fonksiyonu yansıttığını ileri sürmüştür. Daha sonra, Galambos L. (1981) insanlarla yaptığı çalışmada, gama yanıtlarının duyuşal ve kognitif süreçlerle ilişkisine değinmiş ve ilerleyen yıllarda gama aktivitesini farklı alt kategorilere ayırmıştır, (1) spontan gama aktivitesi, (2) indüklenmiş gama aktivitesi, (3) uyarılmış gama aktivitesi ve (4) yayılan (*emitted*) gama aktivitesi (Galambos R 1992). Ayrıca, Başar ve ark. (1995) ve Başar-Eroğlu ve ark. (1996), gama yanıtlarının duyuşal veya kognitif kökenli beyin fonksiyonları ile ilişkili olarak tüm beyine seçici yayılmış olduğundan bahsetmiştir.

Son yıllarda gama osilatuar aktivitesinin algı, dikkat, hafıza, öğrenme, obje ve yüz tanıma ve emosyonel süreçlerde de rol aldığı düşünülmektedir (Kaiser ve Lutzenberger 2003; Başar 2013). Sakowitz ve ark. (2001), hem işitsel hem de basit görsel uyaranlar sonrasında elde edilen gama yanıtlarını incelemiş ve işitsel gama yanıtlarının çoğunlukla frontal ve santral alanda elde edildiğini, görsel gama yanıtlarının ise posterior alanda elde edildiğini belirtmiştir. Ayrıca, olaya ilişkin gama yanıtları farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda incelenmiş ve hastalık durumunda gama yanıtlarının azaldığı gözlenmiştir (*bipolar bozukluk*, O'Donnell ve ark. 2004; Özerdem ve ark. 2008; Lee ve ark. 2010), özellikle şizofreni hastalığında gama bandını inceleyen çalışma sayısı oldukça fazladır (Başar-Eroğlu ve ark. 2009; Başar 2013; Perez ve ark. 2013).

Çalışmamızda uygulanan küme tabanlı permütasyon testi ile gama frekans bandı (35 – 45 Hz) için 200 – 220 ms aralığında AH ve HKB gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla basit görsel uyaran sonrası elde edilen toplam gama gücünde anlamlı artış bulunmuştur. Bu artış HKB olgularında en yüksek seviyededir. Ayrıca, sağlıklı kontrol ve HKB olguları karşılaştırıldığında fark santro-okcipital alanda bulunurken, sağlıklı kontrol ve AH grubu karşılaştırıldığında fark sol fronto-santral alana yerleşmiştir.

Literatürde HKB ve AH olgularındaki gama osilatuar yanıtlarını inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Haupt ve ark. (2008) dama tahtası şeklinde uygulanan görsel uyaranlar ile görsel uyarılmış gama yanıtlarını incelemiş; hem HKB hem de AH olgularında sağlıklılara kıyasla yükselme bulmuştur. Buna karşın, Başar ve ark. (2016) basit görsel ışık uyarını sonrası AH olgularının uyarılmış gama yanıtlarında herhangi bir değişiklik elde etmemiştir. Yine aynı çalışmada, görsel kognitif uyaran sonrası elde edilen olaya ilişkin gama (40-48 Hz) yanıtları incelenmiş ve AH olgularında sağ hemisferde yüksek genlik değerleri elde edilmiştir. Van Deursen ve ark.'ın (2008) çalışmasında da AH olgularının görsel uyarılmış gama osilatuar yanıtlarının HKB olgularınıninkinden sağ oksipital bölgede yüksek olduğu bildirilmiştir.

Literatürdeki bu kısıtlı sayıdaki çalışmalar sadece uyarılmış gama aktivitelerini incelerken; bizim çalışmamız hem duyuşal hem de kognitif uyaranlar sonrası elde edilen uyarılmış gama aktivitesine ek olarak daha kapsamlı bilgiler içeren toplam gama aktivitesini de incelemiştir. Ayrıca, zaman-frekans alanında yaptığımız küme seviyesindeki istatistikler ve permütasyon testleri literatürde genellikle önceden

belirlenen zaman aralıklarında yapılan karşılaştırmaları önemli ölçüde genişletmiştir. Çalışmamızda, sağlıklı kontrol, HKB ve AH olguları arasında kognitif uyaran sonrası elde edilen toplam gama (35 - 45 Hz) aktivitesinde genel ortalamalarda oksipital alanda fark gözlenirse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Birçok çalışma gama aktivitesini kognitif süreçler ile ilişkilendirmiştir (Herrmann ve ark. 2010; Başar 2013); fakat çalışmamızın bulguları ile HKB ve AH olgularının kognitif uyarandan çok basit duyuşal uyaranda sağlıklı kontrollerden ayrıştığını göstermektedir. Ayrıca, duyuşal uyaran sonrasında HKB’de daha fazla olmak üzere hem HKB hem de AH olgularında 200-220 ms arasında gözlenen toplam gama aktivitesi artışının ünimodal görsel asosiyasyon alanlarındaki süreçlerde ortaya çıkan bozulmanın kompensasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Gama bandında basit duyuşal uyarımla ortaya çıkan fark, beta yanıtlarındakine benzer şekilde, kognitif bozulmayla karakterize tablolarla görece karmaşık kognitif görevler sırasında ortaya çıkan dinamiklerin ve bunların oluşturduğu bileşke sinyallerin, ünimodal asosiyasyon alanlarına özgü bazı değişimleri örtebileceğini, bu nedenle basit duyuşal uyarımla elde edilecek bulguların önemini vurgulamaktadır.

## **5.2. OİO’ların Güç Spektrumları ile Nöropsikolojik Testlerin İlişkisi**

Sözel ve görsel bellekte bozulma, AH’nın en sık görülen belirtilerinden biridir. Ayrıca, yürütücü işlev bozuklukları, karar verme ve problem çözme gibi zihinsel süreçleri etkilemektedir (Bondi ve ark. 2017). Literatürde, kognitif işlevler ile çeşitli OİP bileşenleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar mevcuttur (Polich ve Kok, 1995). Bu çalışmalarda, P300 latansı ile kognitif kapasite arasında ilişki bulunmuş; P300 latansı yükselirken, kognitif kapasitenin azaldığı gösterilmiştir (Vecchio ve Määttä 2011).

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiki farklılık bulunan farklı frekans bantlarındaki OİO’ların güç spektrumu değerleri ile nöropsikolojik test puanları (MMDT, GDÖ, Öktem SBST alt puanları olan Anlık Öğrenme, Toplam Öğrenme, Serbest Hatırlama ve Toplam Tanıma, Sözel Kategorik Akıcılık Testi, Boston Adlandırma Testi, İleri Sayı Mezili ve Geri Sayı Menzili) arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında farklı frekanslardaki osilasyonların genel güç spektrumu değişimleri ile dikkat, çalışma belleği ve dil becerilerini değerlendiren nöropsikolojik testler arasında bir korelasyon bulunmayıp, sözel bellek performansı

(Öktem SBST) ve MMDT ile pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır ve bu korelasyonların beklentimiz ile uyumlu olarak özellikle hedef uyarana sonrası ortaya çıkan delta, teta ve alfa bantlarındaki güç değerleri ile olduğu bulunmuştur. Başka bir deyişle, dikkat, öğrenme ve bellek performanslarında düşüş oldukça, hedef uyarana verilen yanıtın güç değerleri azalmaktadır.

Yapmış olduğumuz korelasyon analizinde farklı frekansların farklı bellek parametreleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Hedef uyarana verilen yanıtın toplam delta gücü MMDT ve ÖSBST'nin tüm alt parametreleri ile pozitif yönde korele bulunmuştur, yani dikkat, bellek, yeni bilgi öğrenme, kaydetme ve geri çağırma, görsel-mekansal işlevler, karar verme ve problem çözme gibi işlevlerde de performans azaldığında özellikle santro-okspital alanda toplam delta gücü düşmektedir. Buna karşın fronto-paryetal alandaki uyarılmış delta gücü sadece yeni bilgi öğrenme (hem toplam hem de anlık) ile koreledir, uzun süreli bellek skorları (Serbest Hatırlama ve Toplam Tanıma) ile herhangi bir korelasyonu yoktur. Bu sonuçlar toplam delta gücünün hem kognitif hem de bellek (hem kısa hem de uzun süreli) ile ilişkili olduğunu gösterirken, uyarılmış delta gücünün sadece kısa süreli bellek ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hedef uyarana verilen yanıtın toplam teta gücü de toplam delta gücü gibi hem MMDT hem de ÖSBST'nin birçok alt parametresi (toplam, Serbest Hatırlama ve Toplam Tanıma) ile pozitif yönde ilişkilidir. Başka bir deyişle kognitif işlevler ile toplam öğrenme ve özellikle uzun süreli bellek performansında azalma olduğunda sol fronto-paryetal alandaki toplam teta gücü de düşmektedir. Klimesch ve ark. (2000) da yapmış olduğu çalışmada indüklenmiş teta osilasyonunun hatırlanan objelerde yükseldiğini, unutulmuş objelerde düştüğünü gözlemiştir.

Kognitif uyarana verilen yanıtın uyarılmış alfa gücü de hem MMDT hem de ÖSBST'deki toplam öğrenme ve Serbest Hatırlama ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Kognitif işlevlerin yanı sıra öğrenme ve hatırlama performansı düştükçe sol santra-paryetal alandaki uyarılmış alfa gücü de düşmektedir.

Basit uyarana verilen yanıtın uyarılmış beta gücü ise ÖSBST-Toplam Tanıma ve sözel akıcılık testi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur yani sol parieto-okspital alandaki beta gücünün azalması ile uzun süreli bellek ve semantik bellek performanslarındaki azalma ilişkilidir.

Yapmış olduğumuz korelasyon analizinde genel güç spektrumu değişimleri ile GDÖ arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu da kognitif fonksiyonlar ile depresyonun ilişkili olmadığını gösterir, yani kognitif fonksiyonlardaki bozulmaların depresyondan ziyade AH ve HKB ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca basit uyarana verilen yanıtın uyarılmış gama gücü ile hiçbir nöropsikolojik testler arasında bir ilişki bulunmamıştır.

### 5.3. Bulguların Genel Değerlendirilmesi

Çalışmamızda çıkan önemli sonuçlar şöyle sıralanabilir;

- Sağlıklı kontrol, HKB ve AH grupları karşılaştırıldığında küme tabanlı permütasyon testi kognitif deneylerde düşük frekanslarda (delta, teta ve alfa) anlamlı fark bulurken, basit duyuşal uyarana karşı elde edilen yanıt farkları ise yüksek frekanslarda (beta ve gama) yoğunlaşmıştır. Ancak, yüksek frekanslı yanıt farklarının elde edildiği zaman pencerelerinin erken duyuşal süreçleri aşan, asosiyatif süreçlerle ilintili zaman pencerelerine ulaşması literatürde sağlıklı kişilerden elde edilen yüksek frekanslı kognitif salınımlarla bir arada ele alındığında, bu bulgu kognisyonun yavaş, erken duyuşal işlemenin ise hızlı salınımlara karşılık geldiği şeklinde yorumlanamaz. Buna karşın, gruplar arasında basit duyuşal uyarımla elde edilen bulguların karmaşık kognitif deneylerle elde edilememiş olması, kognitif yanıtlarda yüksek frekanslı sinyal bileşenlerinin örtülmesi veya silikleşmesine bağlı olabilir. Her durumda, kognitif bozulmayla karakterize hastalık tablolarında da basit duyuşal uyarana karşı yanıtların incelenmesinin hastalık sürecini izlemek için faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- Osilatuar beyin yanıtları uyarana olan faz ilişkisi açısından farklılaşan iki bileşene sahiptir. Eğer uyarana sonrası tüm segmentlerdeki osilatuar yanıtlar faz kilitli ise uyarılmış osilasyon, farklı fazda ise indüklenmiş osilasyon denir. İki bileşenin birleşimi toplam aktiviteyi oluşturur. Hem uyarılmış hem de indüklenmiş osilasyonlar kognitif işlevler hakkında önemli bilgiler yansıtır (Herrmann ve ark. 2014). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da kognitif bir uyanana sonrası elde edilen uyarılmış ve toplam güç değerlerinin HKB ve AH ayırımında fonksiyonel olarak hassas ve önemli bir ayırıcı özellik olduğunu göstermektedir.
- Zaman-frekans analizlerinde elde edilen toplam aktivitenin uyarana faz kilitlenmesi gösteren uyarılmış aktiviteye ek olarak, faz kilitli olmayan indüklenmiş aktiviteyi de içerdiği göz önüne alınırsa, toplam aktivitedeki değişimlerin ağırlıklı

olarak sinyale katkı veren jeneratörlerin miktar ve etkinlik düzeyini, uyarılmış aktivitenin ise ilgili nöral devrenin bileşenlerinin uyarana senkonize olabilme kapasitelerini gösterdiği varsayılabilir. Bu çerçevede, HKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha çok toplam aktivitede farklar bulunması buna karşın AH evresinde bu farklara uyarılmış aktivite farklarının da eklenmesi, hastalığın seyri boyunca etkilenen nöral mekanizmaların farkından belirleniyor olabilir. Nörodejeneratif sürecin başlaması ile birlikte olaya ilişkin sinyallere katkı veren jeneratörlerin miktarındaki azalmanın, ilerleyen evrede elde kalan bileşenlerin senkronizasyonunun da ortadan kalkması şekline dönüştüğü ileri sürülebilir. Bu nitel fark hastalığın seyrinin izlenmesinde önemli bir katkı sağlayabilir.

- Uyarılmış ve toplam güç değerlerinin ayrı şekilde incelenmesi kognitif yıkımı olan hastalarda kognitif işlevleri ayırtırmak için de önemli bilgiler sağlar. Yapılan korelasyon analizi hedef uyarana verilen yanıtın toplam delta gücünün hem genel kognitif durum hem de kısa ve uzun bellek süreçleri ile ilişkili olduğunu, uyarılmış delta gücünün ise sadece öğrenme süreçleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
- AH olgularının kognitif uyarana verilen yanıtın teta gücündeki bu yaygın azalma kognitif işlemlerin (Başar ve Schürmann 1994; Başar ve ark. 1999; Başar-Eroğlu ve Demiralp 2001), odaklanmış dikkatin (Deiber ve ark. 2007), geri çağırma gibi bellek süreçlerinin (Klimesch ve ark. 2000) ve çalışma belleğinin (Khader ve ark. 2010; Sauseng ve ark. 2010) bozulması ile ilişkilendirilebilir. HKB olgularında ise kognitif işlevler AH olgularına göre kısmen korunmuştur.
- Kognitif uyarana sonrası elde edilen delta, teta ve alfa güçlerine bakıldığında hastalığın erken evlerinde (HKB olguları) kognitif bozulmanın sağ dominant olarak başladığı ve hastalık ilerledikçe (AH olguları) sola doğru yayıldığı gözlenmiştir.
- Çalışmamızda, AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının basit görsel uyarana sonrası ortaya çıkan toplam gama aktiviteleri karşılaştırıldığında, HKB ve AH olgularında sağlıklılara kıyasla görece geç bir zaman penceresinde anlamlı bir yükselme bulunmuştur. Bu yükselme HKB olgularında en belirgin düzeydedir. Bu artan gama aktivitesinin HKB ve AH'ı olan kişilerin unimodal asosiyasyon alanlarındaki bir kompenstuar süreci yansıttığı düşünülmüştür.

#### 5.4. Çalışmanın Önemi ve Literatüre Katkıları

Genel olarak beyin sinyallerinin işlenmesinde gün geçtikçe yeni ve güçlü hesaplama yöntemleri geliştirilmektedir. Ayrıca, literatürde bu yöntemler ile yapılan pek çok farklı çalışma mevcuttur. Fakat, çalışmalarda var olan çok boyutlu verilerin (çoklu kanal, zaman veya frekans vb.) istatistiksel analizlerinde çoklu karşılaştırma problemi ortaya çıkmaktadır ve bu problem çalışmalarda önemli bir kısıt olarak varlığını sürdürmektedir. FieldTrip araç kutusu (Oostenveld ve ark. 2011), var olan bu probleme anlamlılık olasılığı hesaplama yöntemi olan Monte Carlo yöntemi ile daha güvenilir, hassas ve optimum çözüm sunmaktadır. Bizim çalışmamızın güçlü yanlarından biri, bu araç kutusunu kullanarak bulgularımızın daha geçerli ve güvenilir olmasını sağlamamızdır.

Çalışmamızın en önemli özelliği ve diğer bir güçlü yanı ise, AH'nin kognitif bozulma spektrumu boyunca hem uyarılmış (faz kilitlenmiş) hem de toplam aktiviteyi beş ayrı frekans bandı (delta, teta, alfa, beta ve gama) için değerlendirmiş olmamızdır. Literatürdeki çalışmalara ek olarak toplam aktivitelerde elde ettiğimiz belirgin farklar bize patolojik süreçlerin nöral aktivite üzerindeki etkinliği konusunda ayırıcı bir patern ortaya koymamızı ve bunu efektif bir şekilde yapmamızı sağlamaktadır; çünkü, toplam aktivite teknik açıdan da daha kolay ölçülebilir bir sinyaldir. Faz kilitlenmesindeki bozulmayı saptayabilmek için çok sayıda segment arasındaki faz uyumuna bakmak gerekirken, toplam aktivitede segmentler üzerinden hesaplama yapıldığı için farkların daha kolay ve efektif bir şekilde elde edilmesi sağlanmaktadır. Bu sebeple, toplam aktivitelerin incelenmesi bir biyobelirteç oluşturulması açısından ufuk açıcı olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların AH'nin erken ve geç evrelerinde duyuşal ve kognitif süreçlerin nasıl etkilendiğini anlamada literatüre önemli katkıları olacağını düşünmekteyiz. Bu katkılar başlıca şu şekildedir;

1) Kognitif bozulmayla karakterize hastalık tablolarında basit duyuşal uyarana karşı yanıtların da incelenmesi hastalık sürecini izlemek için faydalı bilgiler sağlayabilir.

2) Kognitif süreçler ile ilişkili bulunan düşük frekansların toplam aktiviteleri ile hastalığın erken evlerinde (HKB olguları) kognitif bozulmanın sağ dominant olarak başladığı ve hastalık ilerledikçe (AH olguları) sola doğru yayıldığı anlaşılmaktadır.

3) Patolojinin erken evrelerinden itibaren delta ve teta yanıtlarının toplam aktivitelerinde düşüş görülürken, AH evresine geçildiğinde delta yanıtlarında faz kilitlenmesinin de bozulduğu anlaşılmaktadır. Literatürdeki incelemeler ve çalışmamızda gözlemlediğimiz sonuçlara göre, toplam aktivitedeki azalma asosiyatif alanlardaki jeneratörlerin sinyali üretme kabiliyetinin azalmasını veya sinyal kaynağının tükenmesini, uyarılmış aktivitedeki azalma (faz kilitlenmesinin bozulması) ise ağın iç dinamiğinin bozulmasını işaret ediyor olabilir. Bu bilgiler ışığında bulgularımızı, hastalığın erken evresinde kognitif kaynaklarda azalmanın ortaya çıktığı yani beynin yavaş sinyalleri üretmede zorluk yaşamaya başladığı ama asıl bilgi işleme süreçlerinde etkili olan kognitif ağın iç dinamiğinin bozuk olmadığı ve bu vesile ile kognitif yıkımın kompanse edilebildiğini; buna ek olarak AH olgularında belirgin bir şekilde sinyal kaynaklarının tükendiği ve kognitif süreçleri oluşturan nöral devrelerin iç organizasyonunun da bozulduğu; böylece komple yıkımın gerçekleştiği şeklinde yorumlayabiliriz. Dolayısı ile elde ettiğimiz bu sonuçlar patolojik süreçlerin ayırımında bir biyobelirteç olabilir.

4) Çalışmamız, uyarılmış ve toplam aktivitelerin ayrı şekilde incelenmesinin kognitif süreçlerin ayırımında da önemli rol oynadığını göstermektedir. Yapmış olduğumuz korelasyon analizine göre kognitif bir uyaran sonrası oluşan yanıtın toplam delta gücü hem genel kognitif durum hem de kısa ve uzun bellek süreçleri ile ilişkili bulunurken; uyarılmış delta gücü sadece öğrenme süreçleri ile ilişkili bulunmuştur.

5) Kognitif süreçler ile ilişkilendirilen düşük frekansların güç değerleri ile sözel bellek performansı (Öktem SBST) ve MMDT skorları arasında beklentilerimiz ile uyumlu olarak pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır. Başka bir deyişle, dikkat, öğrenme ve bellek performanslarında düşüş oldukça, kognitif uyarana verilen yanıtın delta, teta ve alfa gücü azalmaktadır. Ayrıca, çalışmamız farklı frekansların farklı bellek süreçlerini temsil edebileceğini göstermektedir; toplam delta ve teta aktivitesi hem genel kognitif durum hem de kısa ve uzun bellek süreçleri ile ilişkili bulunurken; uyarılmış delta aktivitesi sadece öğrenme süreçleri ile ilişkili bulunmuştur. Uyarılmış alfa aktivitesinin düşüşü ise kognitif işlevlerin yanı sıra öğrenme ve hatırlama performansının düşüşü ile ilişkilidir.

### 5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın birçok katkısı olduğu gibi bazı sınırlılıkları da vardır. En önemli sınırlılığı, tek modaliteye bakılmış olmasıdır. Görsel modaliteye ek olarak farklı modalitelerin (işitsel vb.) de değerlendirilmesi özellikle kognitif süreçlerin daha iyi anlaşılmasında önemli rol oynayacaktır.

Ayrıca, çalışmamızda ilaçlı ve ilaçsız AH olguları birlikte değerlendirilmiştir. İlerleyen çalışmalarda, ilaçlı ve ilaçsız olguların sayısı artırılıp ayrı ayrı analiz edilerek ilacın olası etkileri de değerlendirilmiş olur.



## KAYNAKLAR

- Adrian, E.D. ve Matthews, B.H. (1934). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57(4), 355-385.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. ve ark. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- Alzheimer's Association (2018). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367-429.
- Anoop, A., Singh, P.K., Jacob, R.S. ve Maji, S.K. (2010). CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 606802.
- Arnfred, S.M., Morup, M., Thalbitzer, J., Jansson, L. ve Parnas, J. (2011). Attenuation of beta and gamma oscillations in schizophrenia spectrum patients following hand posture perturbation. *Psychiatry Research*, 185(1–2), 215–224.
- Atagün, M.İ., Güntekin, B., Masali, B., Tülay, E. ve Başar, E. (2014). Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 223 (1), 43–48.
- Atagün, M.İ., Güntekin, B., Ozerdem, A., Tülay, E., ve Başar, E. (2013). Decrease of theta response in euthymic bipolar patients during an oddball paradigm. *Cognitive Neurodynamics*, 7(3), 213-23.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Cerboneschi, D., Dal Forno, G., Del Percio, C. ve ark. (2004). Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22(1), 57-67.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F. ve ark. (2006). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clinical Neurophysiology*, 117, 252-268.
- Babiloni, C., Visser, P.J., Frisoni, G., De Deyn, P.P., Bresciani, L., Jelic, V. ve ark. (2010). Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiology of Aging*, 31(10), 1787–1798.

- Barr, M.S., Farzan, F., Tran, L.C., Chen, R., Fitzgerald, P.B. ve Daskalakis, Z.J. (2010). Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 146-152.
- Bartnik, E.A., Blinowska, K.J. ve Durka, P.J. (1992) Single evoked potential reconstruction by means of wavelet transform. *Biological Cybernetics*, 67, 175-181.
- Başar, E. (1980). *EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and evoked potentials*. Amsterdam: Elsevier.
- Başar, E. (2012). A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *International Journal of Psychophysiology*, 86, 1-24.
- Başar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, 90, 99-117.
- Başar, E. ve Güntekin, B. (2008). A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Research*, 1235, 172-193.
- Başar, E. ve Güntekin, B. (2012). A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, 86, 25-38.
- Başar, E. ve Güntekin, B. (2013). Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 303-41.
- Başar, E. ve Schürmann, M. (1994). Functional aspects of evoked alpha and theta responses in humans and cats. *Biological Cybernetics*, 72, 175-183.
- Başar, E. ve Stampfer, H.G. (1985). Important associations among EEG-dynamics, event related potentials, short- term memory and learning. *International Journal of Neuroscience*, 26, 161-180.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Demiralp, T. ve Schürmann, M. (1995). Time and frequency analysis of the brain's distributed gamma-band system. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 14, 400-410.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Güntekin, B. ve Yener, G. G. (2013). Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 19-54.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S. ve Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2-3), 241-248.

- Başar, E., Gönder, A., Özesmi, C. ve Urgan, P. (1975a). Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials I. Some computational methods for the analysis of electrical signals from the brain. *Biological Cybernetics*, 20, 137–143.
- Başar, E., Gönder, A., Özesmi, C. ve Urgan, P. (1975b). Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials II. Studies in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus during the waking stage. *Biological Cybernetics*, 20, 145–160.
- Başar, E., Gönder, A., Özesmi, C. ve Urgan, P. (1975c). Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials III. Studies in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus during sleep. *Biological Cybernetics*, 20, 161–169.
- Başar, E., Emek-Savaş, D.D., Güntekin, B. ve Yener, G.G. (2016). Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 11, 106-115.
- Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., Başar-Eroğlu, C. ve Ademoğlu, A. (1999). Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis, and cognition. *Brain and Language*, 66, 146–183.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Ozerdem, A., Rossini, P.M. ve Yener, G.G. (2013). Application of brain oscillations to neuropsychiatric diseases: a new land? Preface. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, vvi.
- Başar, E., Turp Gölbaşı, B., Tülay, E., Aydın, S. ve Başar-Eroğlu, C. (2016). Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 22-42.
- Başar-Eroglu, C. ve Demiralp, T. (2001). Event-related theta oscillations: an integrative and comparative approach in the human and animal brain. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2-3), 167-95.
- Başar-Eroğlu, C., Başar, E., Demiralp, T. ve Schürmann, M. (1992). P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. *International Journal of Psychophysiology*, 13, 161-179.
- Başar-Eroğlu, C., Schmiedt-Fehr, C., Mathes, B., Zimmermann, J. ve Brand, A. (2009). Are oscillatory brain responses generally reduced in schizophrenia during long sustained attentional processing? *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 75–83.
- Başar-Eroglu, C., Strüber, D., Schürmann, M., Stadler, M. ve Başar, E. (1996). Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2), 101-12.

- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R. ve Liddle, P.F. (2009). Low-frequency EEG oscillations associated within formation processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 115, 222–230.
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D. ve Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 213-27.
- Bennys, K., Portet, F., Touchon, J. ve Rondouin, G. (2007). Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24, 405-412.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen I. *Bericht, Archiv Fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527–570.
- Besthorn, C., Zerfass, R., Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., Daniel, S., Schreiter-Gasser, U. ve ark. (1997). Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(2), 241-248.
- Bhattacharya, B.S., Colye, D. ve Manguire, L.P. (2011). Alpha and theta rhythm abnormality in Alzheimer's disease: a study using a computational model. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 718, 57-73.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), 89-95.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M. ve Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 6(3), 131-44.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C. ve Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 818-831.
- Brazier, M.A.B. (1961). *A History of the Electrical Activity of the Brain: The First Half-Century*. London: Pitman.
- Busch, N.A. ve Herrmann, C.S. (2003). Object-load and feature-load modulate EEG in a short-term memory task. *Neuroreport*, 14 (13), 1721–1724.
- Caravaglios, G., Costanzo, E., Palermo, F. ve Gabriella Muscosoa, E. (2008). Decreased amplitude of auditory event related delta responses in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 70, 23-32.

- Caravaglios, G., Castro, G., Muscoso, E. G., Crivelli, D., ve Balconi, M. (2018). Beta Responses in Healthy Elderly and in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment During a Task of Temporal Orientation of Attention. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(4), 258–271.
- Caravaglios, G., Castro, G., Costanzo, E., Di Maria, G., Mancuso, D. ve Muscoso, E.G. (2010). Theta power responses in mild Alzheimer's disease during an auditory oddball paradigm: lack of theta enhancement during stimulus processing. *Journal of Neural Transmission*, 117, 1195-1208.
- Cassani, R., Estarellas, M., San-Martin, R., Fraga, F.J. ve Falk, T.H. (2018). Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease Markers*, Article ID 5174815, 26 pages.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *British Medical Journal*, 2, 278.
- Chapman, R. M., Mapstone, M., Porsteinsson, A. P., Gardner, M. N., McCrary, J. W., DeGrush, E. ve ark. (2010). Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Neuropsychological Testing Improved by Multivariate Analyses. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(8), 793–808.
- Collie, A. ve Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 365–374.
- Dauwels, J., Vialatte, F. ve Cichocki, A. (2010) Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals, where are we standing? *Current Alzheimer Research*, 7, 487–505.
- David, O., Kilner, J.M. ve Friston, K.J. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *Neuroimage*, 31(4), 1580-91.
- Davis, D. H., Creavin, S. T., Noel-Storr, A., Quinn, T. J., Smailagic, N., Hyde, C. ve ark. (2013). Neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias: a generic protocol for cross-sectional and delayed-verification studies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), pii: CD010460.
- De Toledo-Morrell, L., Stoub, T.R., Bulgakova, M., Wilson, R.S., Bennett, D.A., Leurgans, S. ve ark. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of Aging*, 25, 1197–1203.

- Deiber, M.P., Ibañez, V., Missonnier, P., Herrmann, F., Fazio-Costa, L., Gold, G. ve ark. (2009). Abnormal-induced theta activity supports early directed-attention network deficits in progressive MCI. *Neurobiology of aging*, 30(9), 1444-52.
- Deiber, M.P., Missonnier, P., Bertrand, O., Gold, G., Fazio-Costa, L., Ibañez, V. ve ark. (2007). Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 158-72.
- Demiralp, T. ve Ademoglu, A. (2001). Decomposition of event-related brain potentials into multiple functional components using wavelet transform. *Clinical Electroencephalography*, 32(3), 122-38.
- Demiralp, T. ve Başar, E. (1992). Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13, 147-60.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Comerchero, M., ve Polich, J. (2001). Wavelet Analysis of P3a and P3b. *Brain Topography*, 13, 251-267.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Istefanopulos, Y., Başar-Eroglu, C. ve Başar, E. (2000). Wavelet analysis of oddball P300. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2-3), 221-227.
- Demiralp, T., Ademoğlu, A., Schürmann, M., Başar-Eroglu, C. ve Başar, E. (1999a). Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT). *Brain and Language*, 66, 108-128.
- Demiralp, T., Yordanova, J., Kolev, V., Ademoglu, A., Devrim, M. ve Samar, V.J. (1999b). Time frequency analysis of single-sweep event-related potentials by means of fast wavelet transform. *Brain and Language*, 66, 129-145.
- Doege, K., Kumar, M., Bates, A.T., Das, D., Boks, M.P. ve Liddle, P.F. (2010). Time and frequency domain event related electrical activity associated with response control in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 121(10), 1760–1771.
- Doppelmayr, M., Klimesch, W., Schwaiger, J., Stadler, W. ve Röhme, D. (2000). The time locked theta response reflects interindividual differences in human memory performance. *Neuroscience Letters*, 278(3), 141-144.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S. ve ark. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia*, 12(3), 292-323.

- Emek-Savaş, D.D., Güntekin, B., Yener, G.G. ve Başar, E. (2016). Decrease of delta oscillatory responses is associated with increased age in healthy elderly. *International Journal of Psychophysiology*, 103(2016), 103–109.
- Emek-Savaş, D.D., Özmüş, G., Güntekin, B., Dönmez Çolakoğlu, B., Çakmur, R., Başar, E. ve ark. (2017). Decrease of Delta Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(5), 355-364.
- Ergen, M., Marbach, S., Brand, A., Başar-Eroğlu, C. ve Demiralp, T. (2008). P3 and delta band responses in visual oddball paradigm in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 440(3), 304–308.
- Ergen, M., Saban, S., Kirmizi-Alsan, E., Uslu, A., Keskin-Ergen, Y. ve Demiralp, T. (2014). Time-frequency analysis of the event-related potentials associated with the Stroop test. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 463-72.
- Ertan, T., Eker, E. ve Şar, V. (1997). Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri arşivi*, 34(2), 62-71.
- Fiscon, G., Weitschek, E., Cialini, A., Felici, G., Bertolazzi, P., De Salvo, S. ve ark. (2018). Combining EEG signal processing with supervised methods for Alzheimer's patients classification. *BMC medical informatics and decision making*, 18(1), 35.
- Fodor, Z., Sirály, E., Horváth, A., Salacz, P., Hidas, Z., Csibri, É, ve ark. (2018). Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 489-502.
- 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(3), 189-198.
- Forlenza, O. V., Radanovic, M., Talib, L. L., Aprahamian, I., Diniz, B. S., Zetterberg, H. ve ark. (2015). Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(4), 455-63.
- Freeman, W. J. (1975). *Mass Action in the Nervous System*. New York: Academic Press.
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E. ve Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291, 1560–1563.

- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P. ve Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 6(2), 67–77.
- Fugal, L. (2009). *Conceptual Wavelets in Digital Signal Processing*. Space & Signals Technical Publishing.
- Galambos, L. (1981). A prospectus of knowledge. *Science*, 212, 775–776.
- Galambos, R. (1992). A Comparison of Certain Gamma Band (40-HZ) Brain Rhythms in Cat and Man. İcinde E. Basar ve T.H. Bullock (Eds.), *Induced Rhythms in the Brain*. Boston: Birkhauser; 201–216.
- Galvin, J.E., Powlishta, K.K., Wilkins, K., McKeel, D.W. Jr., Xiong, C., Grant, E. ve ark. (2005). Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Archives of neurology*, 62(5), 758-65.
- George, A.E., de Leon, M.J., Stylopoulos, L.A., Miller, J., Kluger, A., Smith, G. ve ark. (1990). CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 11(1), 101-7.
- Ghorbanian, P., Devilbiss, D. M., Simon, A. J., Bernstein, A., Hess, T. ve Ashrafiuon, H. (2012). Discrete wavelet transforms EEG features of Alzheimer's disease in activated states. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2937-2940.
- Grunwald, M., Busse, F., Hensel, A., Riedel-Heller, S., Kruggel, F., Arendt, T. ve ark. (2002). Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(1), 40-8.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 273-281.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2007). Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 91-100.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2010). Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neuroscience Letters*, 483, 173–178.
- Güntekin, B. ve Başar, E. (2016). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, 103 (2016), 43-52.

- Güntekin, B., Emek-Savaş, D.D., Kurt, P., Yener, G.G. ve Başar, E. (2013). Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 17, 39-46.
- Güntekin, B., Hanoğlu, L., Güner, D., Yılmaz, N. H., Çadırcı, F., Mantar, N., ve ark. (2018). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Reflected with Gradual Decrease of EEG Delta Responses during Auditory Discrimination. *Frontiers in psychology*, 9, 170.
- Haar, A. (1909). *Zur Theorie der orthogonalen Funktionensysteme*. Georg-August Universität Göttingen.
- Haenschel, C., Bittner, R.A., Waltz, J., Haertling, F., Wibral, M., Singer, W. ve ark. (2009). Cortical oscillatory activity is critical for working memory as revealed by deficits in early-onset schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 29(30), 9481–9489.
- Han, Y., Wang, K., Jia, J. ve Wu, W. (2017). Changes of EEG Spectra and Functional Connectivity during an Object-Location Memory Task in Alzheimer's Disease. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 107.
- Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W. ve Shapiro, K.L. (2011). The role of  $\alpha$  oscillations in temporal attention. *Brain Research Reviews*, 67, 331–343.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. ve Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology*, 5(3), 228-234.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C. ve Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-52.
- Harmony T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 83.
- Haupt, M., González-Hernández, J.A. ve Scherbaum, W.A. (2008). Regions with different evoked frequency band responses during early-stage visual processing distinguish mild Alzheimer dementia from mild cognitive impairment and normal aging. *Neuroscience Letter*, 442(3), 273-8.
- Hedges, D., Janis, R., Mickelson, S., Keith, C., Bennett, D., Brown, B.L. (2016). P300 amplitude in Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical EEG & Neuroscience*, 47(1), 48-55.

- Herrmann, C.S., Fründ, I. ve Lenz, D. (2010). Human gamma-band activity: a review on cognitive and behavioral correlates and network models *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34 (2010), 981-992
- Herrmann, C. S., Grigutsch, M. ve Busch, N. A. (2005). EEG oscillations and wavelet analysis. İçinde T. C. Handy (Ed.), *Event-related potentials: A methods handbook*. Cambridge, MA: MIT Press; 229-259.
- Herrmann, C.S., Munk, M.H. ve Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(8), 347-55.
- Herrmann, C.S., Rach, S., Vosskuhl, J. ve Strüber, D. (2014). Time-frequency analysis of event-related potentials: a brief tutorial. *Brain Topography*, 27(4), 438-50.
- Hogan, M.J., Swanwick, G.R., Kaiser, J., Rowan, M. ve Lawlor, B. (2003). Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 49(2), 147-63.
- Holtzman, D. M. (2011). CSF biomarkers for Alzheimer's disease: Current utility and potential future use. *Neurobiology of Aging*, 32(Suppl 1), S4-S9.
- Horvath, A., Szucs, A., Csukly, G., Sakovics, A., Stefanics, G. ve Kamondi, A. (2018). EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Frontiers in Bioscience*, 23(1), 183-220.
- Huang, C., Wahlund, L., Dierks, T., Julin, P., Winblad, B. ve Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources, a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1961-1967.
- Huster, R.J., Enriquez-Geppert, S., Lavallee, C.F., Falkenstein, M. ve Herrmann, C.S., (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87, 217-233.
- Jackson, C.E. ve Snyder, P.J. (2008). Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1 Suppl 1), S137-43.
- Jagust, W., Thisted, R., Devous, M.D. Sr., Van Heertum, R., Mayberg, H., Jobst, K. ve ark. (2001). SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*, 56(7), 950-6.

- Jasper, H.H. (1958). The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr. Clinical Neurophysiology*, *10*, 371–375.
- Jensen, O. ve Tesche, C.D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience*, *15*, 1395-1399.
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 1490-1505.
- Jiang, Z. Y. (2005). Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, *6(12)*, 1213-9.
- Kaiser, J. ve Lutzenberger, W. (2003). Induced gamma-band activity and human brain function. *Neuroscientist*, *9(6)*, 475-84.
- Kaplan, E., Goodglass, H. ve Weintraub, S. (2001). *Boston naming test*. Pro-edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kashefpoor, M., Rabbani, H., ve Barekatin, M. (2016). Automatic Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Using Electroencephalogram Spectral Features. *Journal of medical signals and sensors*, *6(1)*, 25-32.
- Khader, P. H., Jost, K., Ranganath, C. ve Rösler, F. (2010). Theta and alpha oscillations during working-memory maintenance predict successful long-term memory encoding. *Neuroscience letters*, *468(3)*, 339-343.
- Khan, T.K. (2017a). Chapter 1 - Introduction to Alzheimer’s Disease Biomarkers. İçinde T.K. Khan (Ed.), *Biomarkers in Alzheimer's Disease*. Academic Press; 3-23.
- Khan, T.K. (2017b). Chapter 3 - Neuroimaging Biomarkers in Alzheimer’s Disease. İçinde T.K. Khan (Ed.), *Biomarkers in Alzheimer's Disease*. Academic Press; 51-99.
- Kilavik, B.E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W.A. ve Riehle, A. (2013). The ups and downs of  $\beta$  oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental neurology*, *245*, 15-26.
- Killiany, R.J., Hyman, B.T., Gomez-Isla, T., Moss, M.B., Kikinis, R., Jolesz, F. ve ark. (2002). MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, *58*, 1188-1196.
- Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, *26*, 319–340.

- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169–195.
- Klimesch, W., Schimke, H. ve Pfurtscheller, G. (1993). Alpha frequency, cognitive load, and memory performance. *Brain Topography*, 5, 241–251.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Winkler, T. ve Gruber, W. (2000). Theta oscillations and the ERP old/new effect: independent phenomena? *Clinical Neurophysiology*, 111, 781–793.
- Klinik Nörofizyoloji EEG – EMG Derneği (2000). EEG'nin Tarihçesi. Sinaps, Sayı 13.
- Kok, A. (1997). Event-related potential (ERP) reflections of mental resources: A review and synthesis. *Biological Psychology*, 45, 19-56.
- Krishnan, G.P., Vohs, J.L., Hetrick, W.P., Carroll, C.A., Shekhar, A., Bockbrader, M.A. ve ark. (2005). Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 116(3), 614–624.
- Kurimoto, R., Ishii, R., Canuet, L., Ikezawa, K., Iwase, M., Azechi, M., ve ark. (2012). Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 59, 4132–4140
- Kurt, P., Emek-Savas, D.D., Batum, K., Turp, B., Güntekin, B., Karsidag, S. ve ark. (2014). Patients with mild cognitive impairment display reduced auditory event-related delta oscillatory responses. *Behavioural Neurology*, 2014, 268967.
- Lai, C.L., Lin, R.T., Liou, L.M. ve Liu, C.K. (2010). The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 121, 194–199.
- Lee, P.S., Chen, Y.S., Hsieh, J.C., Su, T.P. ve Chen, L.F. (2010). Distinct neuronal oscillatory responses between patients with bipolar and unipolar disorders: a magneto-encephalographic study. *Journal of Affective Disorders*, 123, 270–275.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. Second Edition. New York. Oxford University Press.
- López-Sanz, D., Serrano, N. ve Maestú, F. (2018). The Role of Magnetoencephalography in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 572.

- Malmivuo, J., Plonsey, R. ve Cameron, J. (1995). *Bioelectromagnetism—Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York: Oxford University Press.
- Mandal, P. K., Banerjee, A., Tripathi, M. ve Sharma, A. (2018). A Comprehensive Review of Magnetoencephalography (MEG) Studies for Brain Functionality in Healthy Aging and Alzheimer's Disease (AD). *Frontiers in computational neuroscience*, 12, 60.
- Marcus, C., Mena, E. ve Subramaniam, R. M. (2014). Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical nuclear medicine*, 39(10), e413-22; quiz e423-6.
- Maris, E. ve Oostenveld, R.J. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Neuroscience Methods*, 164(1), 177-90.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H. ve ark. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- Missonnier, P., Deiber, M.P., Gold, G., Herrmann, F.R., Millet, P., Michon, A. ve ark. (2007). Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*, 150, 346–356.
- Morlet, J., Arens, G., Fourgeau, E. ve Giard, D. (1982a). Wave propagation and sampling theory—Part I: Complex signal and scattering in multilayered media. *Geophysics*, 47(2), 203-221.
- Morlet, J., Arens, G., Fourgeau, E. ve Giard, D. (1982b). Wave propagation and sampling theory—Part II, Sampling theory and complex waves. *Geophysics*, 47(2), 222–236.
- Neuper, C. ve Pfurtscheller, G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International Journal of Psychophysiology*, 43, 41–58.
- Nguyen, L. T., Mudar, R. A., Chiang, H. S., Schneider, J. M., Maguire, M. J., Kraut, M. A., ve ark. (2017). Theta and Alpha Alterations in Amnesic Mild Cognitive Impairment in Semantic Go/NoGo Tasks. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 160.

- Niedermeyer, E. ve Lopes da Silva, F. H. (2005). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Niemantsverdriet, E., Valckx, S., Bjerke, M. ve Engelborghs, S. (2017). Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use. *Acta neurologica Belgica*, 117(3), 591-602.
- Nunez, P.L. ve Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. 2nd edition. New York: Oxford University Press.
- Pachou, E., Vourkas, M., Simos, P., Smit, D., Stam, C.J., Vasso, T. ve ark. (2008). Working memory in schizophrenia: an EEG study using power spectrum and coherence analysis to estimate cortical activation and network behavior. *Brain Topography*, 21, 128–137.
- Papaliagkas, V., Kimiskidis, V., Tsolaki, M. ve Anogianakis, G. (2008) Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neuroscience*, 9, 107.
- Pasi, M., Poggesi, A. ve Pantoni, L. (2011). The use of CT in dementia. *International psychogeriatrics/IPA*, 23 Suppl 2, S6-12.
- Petersen, R.C. ve Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectrums*, 13, 45-53.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. ve Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Pfurtscheller, G. (1981). Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 51(3), 253-64.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456-479.
- Prince, M., Wimo, A.G.M., Ali, G.C., Wu, Y.T. ve Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London: Alzheimer's Disease International.
- Perez, V. B., Roach, B. J., Woods, S. W., Srihari, V. H., McGlashan, T. H., Ford, J. M. ve ark. (2013). Early auditory gamma-band responses in patients at clinical high risk for schizophrenia. *Supplements to Clinical neurophysiology*, 62, 147-62.

- Polich, J. (2007). Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148.
- Polich, J. ve Corey-Bloom, J. (2005). Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Current Alzheimer Research*, 2, 515–525.
- Polich, J. ve Herbst, K. L. (2000). P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*, 38, 3-19.
- Polich, J. ve Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. *Biological Psychology*, 41, 103-146.
- Polikar, R., Topalis, A., Green, D., Kounios, J. ve Clark, C. M. (2007). Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Computers in Biology and Medicine*, 37(4), 542–558.
- Popov, T., Oostenveld, R. ve Schoffelen, J. M. (2018). FieldTrip Made Easy: An Analysis Protocol for Group Analysis of the Auditory Steady State Brain Response in Time, Frequency, and Space. *Frontiers in neuroscience*, 12, 711.
- Rathore, S., Habes, M., Iftikhar, M. A., Shacklett, A. ve Davatzikos, C. (2017). A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage*, 155, 530-548.
- Reitz, C. ve Mayeux, R. (2009). Use of Genetic Variation as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1180, 75.
- Rodrigues, P. ve Teixeira, J. (2011). Artificial neural networks in the discrimination of alzheimer's disease. *Communications in Computer and Information Science*, 221, 272-281.
- Rodrigues S. D., Teixeira, J. P. ve Rodrigues, P. M. (2013). EEG Discrimination with Artificial Neural Networks. *In Proceedings of the International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing*, 236-241.
- Rossini, P.M., Rossi, S., Babiloni, C. ve Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 83(6), 375-400.

- O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., Vohs, J.L., Krishnan, G.P., Carroll, C.A. ve Shekhar, A. (2004) Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *NeuroReport*, 15, 1369–1372.
- Oishi, K., Mielke, M. M., Albert, M., Lyketsos, C. G. ve Mori, S. (2011). DTI Analyses and Clinical Applications in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(Suppl 3), 287–296.
- Olichney, J. M ve Hillert, D.G. (2004). Clinical applications of cognitive event-related potentials in Alzheimer's disease. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15, 205–233.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E. ve Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1.
- Öktem, Ö. (1992). Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 29(4), 196-206,
- Özerdem, A., Güntekin, B., Atagün, I. ve Başar, E. (2013) Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 207-221.
- Özerdem, A., Güntekin, B., Tunca, Z. ve Başar, E. (2008). Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. *Brain Research*, 1235, 98–108.
- Samar, V.J., Bopardikar, A., Rao, R. ve Swartz, K. (1999). Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: A conceptual tutorial. *Brain and Language*, 66, 7–60.
- Sakowitz, O.W., Quiroga, R.Q., Schürmann, M. ve Başar, E. (2001). Bisensory stimulation increases gamma-responses over multiple cortical regions. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 11(2), 267–279.
- Sauseng, P. ve Klimesch, W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(5), 1001-13.
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R. ve Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 1015-1022.

- Schilling, L. P., Zimmer, E. R., Shin, M., Leuzy, A., Pascoal, T. A., Benedet, A. ve ark. (2016). Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dementia & neuropsychologia*, 10(2), 79-90.
- Schmiedt-Fehr, C. ve Başar-Eroğlu, C. (2011). Event-related delta and theta brain oscillations reflect age-related changes in both a general and a specific neuronal inhibitory mechanism. *Clinical Neurophysiology*, 122, 1156–1167.
- Schmiedt, C., Brand, A., Hildebrandt, H., ve Başar-Eroğlu, C. (2005). Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 936-947.
- Schürmann, M. ve Başar, E. (2001). Functional aspects of alpha oscillations in the EEG. *International Journal of Psychophysiology*, 39, 151-158.
- Schürmann, M., Başar-Eroğlu, C., Kolev, V. ve Başar, E. (1995). A new metric for analyzing single-trial event-related potentials (ERPs): application to human visual P300 delta response. *Neuroscience Letters*, 197(3), 167-170.
- Senkowski, D., Molholm, S., Gomez-Ramirez, M. ve Foxe, J.J. (2006). Oscillatory beta activity predicts response speed during a multisensory audiovisual reaction time task: a high-density electrical mapping study. *Cerebral Cortex*, 16, 1556–1565.
- Serrano, C.M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F.E. ve Allegri, R.F. (2013). Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41(6), 330-9.
- Shimizu, S., Hirose, D., Hatanaka, H., Takenoshita, N., Kaneko, Y., Ogawa, Y. ve ark. (2018). Role of Neuroimaging as a Biomarker for Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology*, 9, 265.
- Singh, A., Richardson, S.P., Narayanan, N. ve Cavanagh, J.F. (2018). Mid-frontal theta activity is diminished during cognitive control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 117, 113-122.
- Singer, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 929, 123–146.
- So, A., Hooshyar, D., Park, K. ve Lim, H.S. (2017). Early Diagnosis of Dementia from Clinical Data by Machine Learning Techniques. *Applied Sciences*, 7, 651.
- Spencer, K.M. ve Polich, J. (1999). Poststimulus EEG spectral analysis and P300, attention, task, and probability. *Psychophysiology*, 36, 220-232.

- Sperling, R. (2011). The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(Suppl 1), S37–S43.
- Sperling, R., Mormino, E. ve Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimers disease: implications for prevention trials. *Neuron*, 84(3), 608–622.
- Subha, D.P., Joseph, P.K., Acharya, U.R. ve Lim, C.M. (2010). EEG signal analysis: a survey. *Journal of Medical Systems*, 34(2), 195-212.
- Stampfer, H.G. ve Başar, E. (1985). Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. *International Journal of Neuroscience*, 26, 181-196.
- Strobbe, G. (2015). Advanced forward models for EEG source imaging. Ghent University. Faculty of Engineering and Architecture, Ghent, Belgium.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. ve John, E. R. (1965). Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Şahin, D., Deniz Duru, A., Bayram, A., Bilgiç, B., Demiralp, T. ve Ademoğlu, A. (2015). Task related modulation of group independent components of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *19th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), Istanbul, 2015*, 1-5.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 151–162.
- Tan, D., Özerdem, A., Güntekin, B., Atagün, M.I., Tülay, E., Karadağ, F. ve ark. (2016). Increased beta frequency (15–30 Hz) oscillatory responses in euthymic bipolar patients under lithium monotherapy. *Clinical EEG and Neuroscience*, 47(2), 87-95.
- Tumaç, A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi.
- Uhlhaas, P.J. ve Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(2), 100-13.
- Uslu, A., Ergen, M., Demirci, H., Hanagasi, H. ve Demiralp, T. (2011). Comparative analysis of event-related potentials and oscillations during auditory oddball task in parkinson's patients with parkin gene mutations and idiopathic parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci. Conference Abstract: XI International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON XI)*. doi: 10.3389/conf.fnhum.2011.207.00147

- Van Cauwenbergh, C., Van Broeckhoven, C. ve Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5), 421–430.
- Van der Hiele, K., Vein, A.A., Reijntjes, R.H.A.M., Westendorp, R.G., Bollen, E.L., van Buchem, M.A. ve ark. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clinical Neurophysiology*, 118, 1931-1939.
- van Deursen, J. A., Vuurman, E. F., Verhey, F. R., van Kranen-Mastenbroek, V. H. ve Riedel, W. J. (2008). Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(9), 1301-11.
- Varghese, T., Sheelakumari, R., James, J. S. ve Mathuranath, P. (2013). A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurology Asia*, 18(3), 239–248.
- Vasconcelos, L. de G., Brucki, S. M. D., Jackowski, A. P. ve Bueno, O. F. A. (2009). Diffusion tensor imaging for Alzheimer's disease: A review of concepts and potential clinical applicability. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(4), 268–274.
- Vecchio, F. ve Määttä, S. (2011). The Use of Auditory Event-Related Potentials in Alzheimer's Disease Diagnosis. *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2011, Article ID 653173, 7 pages.
- Vecchio, F., Babiloni, C., Lizio, R., DeVico, F.F., Blinowska, K., Verrienti, G. ve ark. (2013) Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: towards EEG markers for clinical applications. A review. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 223-36.
- Vemuri, P. ve Jack, C. R. (2010). Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2(4), 23.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C. ve Arrighi, H. M. (2013). Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA*, 3(1), 320–332.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weinreich, A., Stephani, T. ve Schubert, T. (2016). Emotion effects within frontal alpha oscillation in a picture oddball paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 110, 200-206.

- Womelsdorf, T. ve Fries, P. (2006). Neuronal coherence during selective attentional processing and sensory-motor integration. *Journal of Physiology (Paris)*, 100, 182–193.
- Wróbel, A. (2000). Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta neurobiologiae Experimentalis*, 60, 247–260.
- Ya, M., Xun, W., Wei, L., Ting, H., Hong, Y. ve Yuan, Z. (2015). Is the Electroencephalogram Power Spectrum Valuable for Diagnosis of the Elderly with Cognitive Impairment? *International Journal of Gerontology*, 9 (2015), 196e200.
- Yener, G.G. ve Başar, E. (2010). Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer's disease: a short review. *Cognitive Neurodynamics*, 4, 263-274.
- Yener, G.G. ve Başar, E. (2013). Biomarkers in Alzheimer's disease with a special emphasis on event-related oscillatory responses. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 237-273
- Yener, G., Güntekin, B. ve Başar, E. (2008). Event related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *European Journal of Neurology*, 15 (6), 540–547.
- Yener, G., Rosen, H. ve Papatriantafyllou, J. (2010). The frontotemporal degeneration. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 16, 191–211.
- Yener, G.G., Güntekin, B., Öviz, A. Başar, E. (2007). Increased frontal phase-locking of event- related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Psychophysiology*, 64, 46-52.
- Yener, G., Güntekin, B., Tülay, E. ve Başar, E. (2009). A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 462 (3), 193–197.
- Yener, G.G., Savaş, D.D., Güntekin, B. ve Başar, E. (2014). The visual cognitive network, but not the visual sensory network is affected in amnesic mild cognitive impairment: a study of brain oscillatory responses. *Brain Research*, 1585, 141-149.
- Yener, G.G., Kurt, P., Emek-Savas, D.D., Güntekin, B. ve Başar, E. (2013). Reduced visual event- related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37(4), 759–767.
- Yener, G.G., Güntekin, B., Orken, D.N., Tülay, E., Forta, H. ve Basar, E. (2012). Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, 25 (1), 3–11.

- Yener, G.G., Leuchter, A.F., Jenden, D., Read, S.L., Cummings, J.L. ve Miller, B.L. (1996). Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clinical Electroencephalography*, 27, 61-68.
- Yener, G.G., Emek-Savaş, D.D., Lizio, R., Çavuşoğlu, B., Carducci, F., Ada, E. ve ark. (2016). Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 110–117.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L. ve Adey, M. (1983). The Geriatric Depression Rating Scale: comparison with other self-report and psychiatric rating scales. *Assessment in geriatric psychopharmacology*, 153-67.
- Yıldırım, E., Hanoğlu, L., Aktürk, T., Helvacı Yılmaz., N., Uysal Kaba, R., Ruşen, E. ve ark. (2018). Frontal theta response in parkinson's disease during auditory and visual cognitive paradigms. *International Journal of Psychophysiology*, 131, S81-S82.
- Zamrini, E., Maestu, F., Pekkonen, E., Funke, M., Makela, J., Riley, M. ve ark. (2011). Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease*, 2011, 280-289.

## FORMLAR

### Sağlıklı Bireyler İçin Gönüllü Bilgilendirme Formu

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Alzheimer Hastalığı (AH), dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerde bozulmaların görüldüğü bir hastalıktır. Hafif kognitif bozukluk (HKB), normal yaşlanmadan AH'ye kadar uzanan süreçte bir ara aşamadır.

Çalışma kapsamında olaya ilişkin osilasyonların ve potansiyellerin incelenebilmesi için EEG kaydı alınacaktır. Ayrıca, bu çalışmada radyolojik bir görüntüleme yöntemi olan yapısal manyetik rezonans görüntüleme incelenerek (MRG), bu yöntemle hasta/sağlıklı gruplarının ayırt edilebilirliği ölçülecektir.

Yapısal MRG bu çalışma kapsamında çekilecek ve değerlendirilecektir. Bu görüntüleme sırasında bazı sesler işitecek ve çekim sırasında tünele benzeyen bir ortama alınacaksınız. Çekim sırasında bir sıkıntı duyup haber verdiğiniz anda çekim sonlandırılacaktır. Bu çekim herhangi bir girişim gerektirmemektedir ve sizin sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur.

Bilişsel işlevleri değerlendiren ve soru cevap şeklinde uygulanan nöropsikolojik testler bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler, dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır. Sağlıklı gönüllerin, HKB ve AH hastalarının genel zihinsel durumu hakkında bilgi vermektedir.

EEG kaydı sırasında sağlıklı gönüllünün/hastanın beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı sesler verilerek ve değişik tonlarda ışık gösterilerek kaydedilecek bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Bu hastalıklarda sağlıklı kontrollere benzer durumların ve farklılıkların belirlenmesi için beyin elektriksel aktivitesi incelemesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Bu işlem rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler yılda bir kez olmak üzere beş yıl tekrarlanacaktır. Uygulama toplamda ortalama 3 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli

masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmaya 100 sağlıklı gönüllünün, 100 HKB ve 75 AH hastasının dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta ve/veya hasta yakını bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da hasta ve/veya hasta yakınının kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Sağlıklı Gönüllünün:**

**Adı Soyadı:**

**Tarih ve İmza:**

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:**

**Adı Soyadı:**

**Tarih ve İmza:**

**Araştırma yapan araştırmacının:**

**Adı Soyadı:**

**Tel:**

**Tarih ve İmza:**

## **Alzheimer ve HKB Olguları İçin Gönüllü Bilgilendirme Formu**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Alzheimer Hastalığı (AH), dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerde bozulmaların görüldüğü bir hastalıktır. Hafif kognitif bozukluk (HKB), normal yaşlanmadan AH'ye kadar uzanan süreçte bir ara aşamadır. HKB bellek tipinde ve çoklu bilişsel alanlar tipinde olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Her iki grubun da ilerleyen yıllarda AH'ye dönüşme olasılığı oldukça yüksektir.

Çalışma kapsamında olaya ilişkin osilasyonların ve potansiyellerin incelenmesi için EEG kaydı alınacaktır. Ayrıca, bu çalışmada radyolojik bir görüntüleme yöntemi olan yapısal manyetik rezonans görüntüleme incelenerek (MRG), bu yöntemle hasta/sağlıklı gruplarının ayırt edilebilirliği ölçülecektir.

Yapısal MRG bu çalışma kapsamında çekilecek ve değerlendirilecektir. Bu görüntüleme sırasında bazı sesler işitecek ve çekim sırasında tünele benzeyen bir ortama alınacaksınız. Çekim sırasında bir sıkıntı duyup haber verdiğiniz anda çekim sonlandırılacaktır. Bu çekim herhangi bir girişim gerektirmemektedir ve sizin sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur.

Bilişsel işlevleri değerlendiren ve soru cevap şeklinde uygulanan nöropsikolojik testler bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler, dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır. Sağlıklı gönüllerin, HKB ve AH hastalarının genel zihinsel durumu hakkında bilgi vermektedir.

EEG kaydı sırasında hastanın beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı sesler verilerek ve değişik tonlarda ışık gösterilerek kaydedilecek bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Bu hastalıklarda benzer durumların ayırt edilmesi için beyin elektrikselsel aktivitesi incelemesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Bu işlem rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere

uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler yılda bir kez olmak üzere beş yıl tekrarlanacaktır. Uygulama toplamda ortalama 3 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

AH tanısı almış hastalara herhangi bir girişim ya da tedavi uygulanmamaktadır.

Çalışmaya 100 sağlıklı gönüllünün, 100 HKB ve 75 AH hastasının dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta ve/veya hasta yakını bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da hasta ve/veya hasta yakınının kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın:**

**Adı Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Hasta yakınının:**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:**

**Adı ve Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Araştırma yapan araştırmacının:**

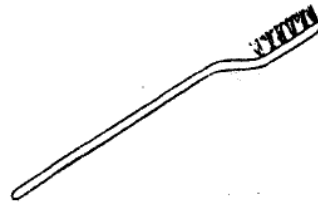
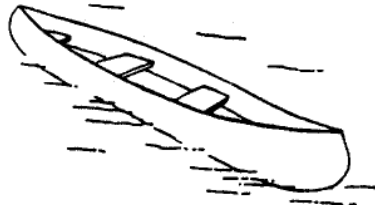
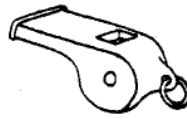
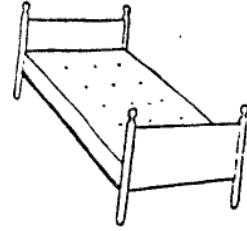
**Adı ve Soyadı:**

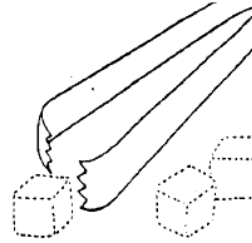
**Tel:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Boston Adlandırma Testi**





## Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)

### Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Hastanızın geçen hafta içinde nasıl hissettiğine ilişkin en doğru cevabı işaretleyin

1. Genel olarak hayatından memnun mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
2. Daha önce zevk aldığı aktivitelere karşı ilgi kaybı oldu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
3. Yaşamının boş olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
4. Sıklıkla iç sıkıntısı hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
5. Gelecekte umutlu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
6. Kafasından atamadığı düşünceler onu bunaltıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
7. Çoğu zaman kendini iyi mi hissediyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
8. Başına kötü şeyler geleceğinden korkuyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
9. Çoğunlukla kendini mutlu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
10. Sıklıkla kendisini çaresiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
11. Kendisini huzursuz, kıpır kıpır hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
12. Evde oturmayı dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaya tercih ediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
13. Sık sık gelecek için kaygılanıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
14. Hafızasıyla ilgili çoğu kşiden daha fazla sorunu olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
15. Hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
16. Kendisini morali düşük ve hüzünlü hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
17. Şu anki hayatı le kendisini değersiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
18. Geçmiş olaylar onu kaygılandırıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
19. Yaşamı heyecan verici buluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
20. Yeni bir uğruşa başlamak ona zor mu geliyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
21. Kendisini enerjisi dolu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
22. Durumunun umutsuz olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
23. Başkalarının ondan daha iyi durumda olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
24. Küçük objelere kolayca özülüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
25. Sıklıkla ağlamaklı oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
26. Konsantrasyon olma sorunu yaşıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
27. Sabahları uyanmaktan mutlu oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
28. Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
29. Onun için bir konuda karar vermek kolay mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
30. Zihni daha önceleri olduğu kadar açık mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>

#### Değerlendirme

Teşahdi sorulara "EVET" ya da "HAYIR" olarak cevap verilmesi istenmektedir.  
EVET cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 2-4,6,8,10-14,16-18,20,22-26,28  
HAYIR cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 1,5,7,9,15,19,21,27,29,30

#### Toplam Skor:

0-10= depresyonda değil 11-20= hafif derecede depresyon 21-30= ileri evre depresyon

## Mini Mental Durum Testi (MMDT)

1. İlk olarak tarih sorulur: "Bugünün tarihi ne?" eğer eksik ya da gelmiyorsa her bir item tek tek sorulur.

Şimdi:  ayın kaçı  hangi yıldayız  hangi aydayız  
 haftanın hangi günü  hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz?  hangi hastanedeyiz  kaçınca kattayız  hangi sınıftayız

hangi şehirdeyiz  hangi ülkede yaşıyoruz?

3. Şimdi biraz hafızanızı müayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cismi soracağım. (İlk tekrar skora belirlir. Hasta titizlikle tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlanır)

divan  patates  yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'şer 7'şer sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer bunda hasta yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersden söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor alırsa o skor puanlamaya alınır. Örneğin "geriye 7 saymadan" 3, "DÜNYA'dan 5 puan alırsa 5 puan verilir.)

93  86  79  72  65 (veya  A  Y  N  Ü  D)

5. Daha önce tekrarlamamızı istediğim 3 cismi hatırlayabilecek misiniz?

divan  patates  yeşil

6. Şunun adı nedir? (Göstererek)

kalem  saat

7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar edilmezse puan verilmez.)

bugün hava çok güzel değil

8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız 1 defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir. Hasta tamamen söylenene uyuyorsa puan alır. Ancak eğer kağıdı sağ eli yerine sol eliyle atarsa veya kağıdı 2 yerine 4'e katlarsa veya yere atacağı yerde masaya koyarsa puan alınmaz.)

bu kağıdı sağ elinizle alın  iki elinizle ikiye katlayın  sonra yere atın

9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözünlü yumarsa puan alınır)

**GÖZÜNÜ YUM**

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atılmaları affedilir)

11. Şu şekli aynen çizin (Her iki şeklin 5 kenarı varsa ve iki şeklin birer açısı içiçe geçiyorsa puan verilir)



SKOR: /30





## ETİK KURUL KARARI

### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	DOSYA NO:	3815-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Testler, EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller ve Osilasyonlar ile Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/05-09	Tarih:15.02.2018
	Prof.Dr.Görsev YENER'in sorumlusu olduğu "Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Testler, EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller ve Osilasyonlar ile Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### BEYİNDE DİNAMİK BAĞLANTILARIN EEG OSİLYASYONLARI İLE HARİTALANMASI

#### ORIJİNALLIK RAPORU

<b>%5</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%4</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%1</b> YAYINLAR	<b>%1</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikerisim.deu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<b>acikerisim.iku.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Fatih University</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>zenodo.org</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>egitim.ege.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>Kubra Eroglu, Pinar Kurt, Temel Kayikcioglu, Onur Osman. "Investigation of the effect of luminance level on emotional evaluation by</b>	<b>&lt;%1</b>



## Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI, SSCI, Arts and Humanities)

**A1.** Yener GG, Güntekin B, **Tülay E**, Başar E., 2009. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 462(3), 193-197.

**A2.** Başar E, Güntekin B, **Tülay E**, Yener GG, 2010. Evoked and Event Related Coherence of Alzheimer Patients Manifest Differentiation of Sensory-Cognitive Networks. *Brain Research*, 1357, 79-90.

**A3.** Başar E, Güntekin B, Atagün İ, Turp Gölbaşı B, **Tülay E**, Özerdem A, 2012. Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cognitive Neurodynamics*, 6(1), 11-20.

**A4.** Yener GG, Güntekin B, Orken DN, **Tülay E**, Forta H, Basar E, 2012. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behav. Neurol.* 25(1), 3-11.

**A5.** Atagün MI, Güntekin B, Özerdem A, **Tülay E**, Başar E, 2013. Online First Article. Decrease of Theta Response in Euthymic Bipolar Patients during an Oddball Paradigm. *Cognitive Neurodynamics*, 7: 213-223.

**A6.** Atagün MI, Güntekin B, Masali B, **Tülay E**, Başar E, 2014. Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 223(1): 43-8.

**A7.** Güntekin B, **Tülay E**, 2014. Event related beta and gamma oscillatory responses during perception of affective pictures. *Brain research*, 1577, 45-56.

**A8.** Tan D, Özerdem A, Güntekin B, Atagün MI, **Tülay E**, Karadağ F, Başar E, 2014. Increased Beta Frequency (15-30 Hz) Oscillatory Responses in Euthymic Bipolar Patients Under Lithium Monotherapy. *Clinical EEG and neuroscience*, 47(2), 87-95.

**A9.** Atagün MI, Güntekin B, Tan D, **Tülay E**, Başar E, 2015. Lithium excessively enhances event related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 170, 59-65.

**A10.** Başar E, **Tülay E**, Güntekin B, 2015. Multiple gamma oscillations in the brain: A new strategy to differentiate functional correlates and P300 dynamics. *International Journal of Psychophysiology* 95 (2015) 406-420.

**A11.** Başar E, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Femir B, Emek-Savaş DD, **Tülay E**, Tan D, Düzgün A, Güntekin B, Özerdem A, Yener G, Başar-Eroğlu C, 2016. What the broken brain tells to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in Schizophrenia, Alzheimer's Disease, Bipolar Disorders. *Int J Psychophysiol.*, Volume: 103 Special Issue: SI Pages: 135-148.

**A12.** Başar E, Turp Gölbaşı B, **Tülay E**, Aydın S, Başar-Eroğlu C, 2016. Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases. *International Journal of Psychophysiology*, Volume: 103 Special Issue: SI Pages: 22-42.

**A13.** Güntekin B, Femir B, Gölbaşı B, **Tülay E**, Başar E, 2017. Affective pictures processing is reflected by an increased long-distance EEG connectivity. *Cognitive Neurodynamics*, 11(4): 355-367.

**A14.** **Tulay EE**, Metin B, Tarhan N, Arıkan MK, 2018. Multimodal Neuroimaging: Basic Concepts and Classification of Neuropsychiatric Diseases. *Clin. EEG Neurosci.*, Jun 1:1550059418782093. doi: 10.1177/1550059418782093

**A15.** Arıkan, M. K., Metin, B., Metin, S. Z., **Tülay, E. E.**, Tarhan, N., 2018. High Frequencies in QEEG Are Related to the Level of Insight in Patients with Schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(5), 316–320.

#### **B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler**

**B1.** Yener GG, Güntekin B, **Tülay E**, Başar E., 2009. Visual Sensory Evoked Oscillations in Alzheimer Patients. *Biological Psychiatry* 65(8), 152S-152S.

**B2.** Yener GG, Güntekin B, **Tülay E**, Başar E, 2009. Visual Evoked Oscillatory Responses of Alzheimer Patients. 9<sup>th</sup> International Conference of AD/PD, 11-15 March 2009, Prague, Abstract Book Page: 286.

**B3.** Başar E, Güntekin B, Atagün İ, **Tülay E**, Özerdem A, 2010. Significant Decrease of EEG Alpha Activity and Visual Evoked Alpha Response in Bipolar Patients. 15<sup>th</sup> World Congress of Psychophysiology, 30 August–4 September 2010, Budapest, Hungary. Abstract Book Page: 313.

**B4.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp B, Başar E, 2010. Brain's Beta Response is Strongly Enhanced upon Negative Emotion Eliciting Stimuli. 15<sup>th</sup> World Congress of Psychophysiology, 30 August–4 September 2010, Budapest, Hungary. Abstract Book Page: 266.

**B5.** Yener GG, Güntekin B, Necioglu D, **Tülay E**, Başar E, 2011. Decrease of Auditory Event Related Delta Oscillatory Responses in Patients with Alzheimer Type of Dementia. Society of Biological Psychiatry 66<sup>th</sup> Annual Meeting, 12-14 May 2011, Hyatt Regency – San Francisco, California. Abstract Book Page: 42S.

**B6.** Tan D, Özerdem A, Güntekin B, Atagün I, **Tülay E**, Karadağ F, Başar E, 2011. Increase of Beta Response upon Application of Lithium in Euthymic Bipolar Patients. Society of Biological Psychiatry 66<sup>th</sup> Annual Meeting, 12-14 May 2011, Hyatt Regency – San Francisco, California. Abstract Book Page: 289S.

**B7.** Tan D, Özerdem A, Güntekin B, Atagün I, **Tülay E**, Karadağ F, Başar E, 2011. Lithium Monotherapy Increases Beta Oscillatory Responses in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. The Ninth International Conference on Bipolar Disorder, 9-11 June 2011 Pittsburgh, Pennsylvania, USA. Abstract Book Page: 98.

**B8.** Güntekin B, Yener GG, Necioğlu-Örken D, **Tülay E**, Başar E, 2011. Event Related Oscillatory Responses are decreased in Patients with Alzheimer's Disease. 14<sup>th</sup> European Congress on Clinical Neurophysiology, 21-25 June 2011, Rome, Italy. Abstract Book Page: S67.

**B9.** Yener GG, Güntekin B, **Tülay E**, Başar E, 2011. Evoked and Event Related Coherence in Patients with Alzheimer's Disease. 14<sup>th</sup> European Congress on Clinical Neurophysiology, 21-25 June 2011, Rome, Italy. Abstract Book Page: S67.

**B10.** Güntekin B, **Tülay E**, Gölbaşı Turp B, Başar E, 2011. Event Related Beta Responses are Increased Upon Negative Emotion-Stimuli. 14<sup>th</sup> European Congress on Clinical Neurophysiology, 21-25 June 2011, Rome, Italy. Abstract Book Page: S35.

**B11.** Başar E, **Tülay E**, Özerdem A, Atagün İ, Güntekin B, 2012. Decrease of Alpha/Beta Ratio in EEG Activity in Drug Free Euthymic Bipolar Patients. Society of Biological Psychiatry of 67th Annual Scientific Convention and Meeting, 3-5 May 2012, Philadelphia, Pennsylvania. Abstract BookPage: 198.

**B.12.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp B, Başar E, 2012. The Method of Evoked/Event Related EEG Coherence Could Show the Difference Between Cognitive Versus Sensory Processes in Healthy Subjects. Society of Biological Psychiatry of 67th Annual Scientific Convention and Meeting, 3-5 May 2012, Philadelphia, Pennsylvania. Abstract BookPage: 68.

**B.13.** Güntekin B, **Tülay E**, Gölbaşı B, Başar E, 2012. A Comparative Study of Auditory and Visual Event Related Coherences. 16th World Congress of the International Organization of Psychophysiology, 13-17 September 2012, Pisa, Italy. Abstract BookPage: 402.

**B.14.** Atagün Mİ, Güntekin B, Masali B, **Tülay E**, Başar E, 2013. Decrease of Event Related Delta Oscillations in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. Society of Biological Psychiatry of 68th Annual Scientific Convention and Meeting, 16-18 May 2013, San Francisco, California. Abstract Book Page: 5

**B.15.** Atagün Mİ, Güntekin B, Tan D, **Tülay E**, Başar E, 2013. Lithium Excessively Enhances Alpha and Beta Oscillatory Responses in Bipolar Disorder. Society of Biological Psychiatry of 68th Annual Scientific Convention and Meeting, 16-18 May 2013, San Francisco, California. Abstract Book Page: 187

**B.16.** Başar E, **Tulay E**, Güntekin B, 2014. Brain's Gamma Oscillations: A New Strategy to Analyze Functional Correlates and Cognitive Impairment, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, 20-23 March 2014, Berlin, Germany.

**B.17.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp Gölbaşı B, Başar E, 2014 Brain's oscillatory responses in perception of emotional pictures. International Journal of Psychophysiology, 94(2), 137.

**B.18.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp Gölbaşı B, Başar E, 2014. Analysis of Event Related Beta and Gamma Oscillations in Perception of Affective Pictures, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, 20-23 March 2014, Berlin, Germany. Abstract Book Page: 633.

**B.19.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp-Gölbaşı B, Başar E, 2014. Event Related Beta and Gamma Oscillations in Perception of Affective Pictures. Society of Biological Psychiatry 69th Annual Scientific Meeting, 8-10 Mayıs 2014, New York, USA. Abstract Book Page: 95.

**B.20.** Başar E, **Tülay E**, Güntekin B, 2014. Brain's Gamma Oscillations in Multiple Time and Frequency Windows. Functional Correlates and Cognitive Impairment. Society of Biological Psychiatry 69th Annual Scientific Meeting, 8-10 Mayıs 2014, New York, USA. Abstract Book Page: 95.

**B.21.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp-Gölbaşı B, Başar E, 2014. Brain's Oscillatory Responses in Perception of Emotional Pictures. The 17th World Congress of Psychophysiology (IOP2014) Congress, 23-27 September 2014, Hiroshima, Japan. Abstract Book Page: 137.

**B.22.** Güntekin B, Femir B, Turp-Gölbaşı B, **Tülay E**, Başar E, 2015. Increase of EEG functional connectivity during emotional picture processing. 55th Annual meeting of Society for Psychophysiological Research, 29 September-04 October 2015, Seattle, USA. Abstract Book Page: S107

### **C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler**

**C1.** Güntekin B, Yener GG, **Tülay E**, Başar E, 2008. Alzheimer Hastalığında Olaya İlişkin EEG Koherans Analizi. 20. Ulusal Biyofizik Kongresi, 22-25 Ekim 2008, Mersin, Bildiri Kitabı Sayfa: S-11.

**C2.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp B, Başar E, 2010. Duygusal Uyarıların Beyin Oksilasyonları Üzerine Etkisi. 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, 28 Eylül-01 Ekim 2010, Aydın, Türkiye. Bildiri Kitabı Sayfa 36

**C3.** Güntekin B, **Tülay E**, Turp-Gölbaşı B, Başar E, 2014. Emosyonel uyarılarda olaya ilişkin beta ve gama salınımları. 12.Ulusal sinirbilim kongresi, 28-31 Mayıs 2014.

### **Projeler**

TÜBİTAK 1001; Parkinson Hastalığında Hafif Bilişsel Bozukluktan Demansa Kognitif Süreçlerin Olası Biyobelirteçlerinin İncelenmesi; proje süresi: 2015-2018, proje no 114S468 – Proje Bursiyeri (2015 - 2017)

