

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ALZHEIMER
HASTALIĞI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA,
OLAY İLİŞKİLİ OSİLYONLAR,
VOLUMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME VE NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERİN KESİTSEL VE BOYLAMSAL
OLARAK İNCELENMESİ**

Derya Durusu EMEK SAVAŞ

TEMEL SİNİRBİLİMLER
DOKTORA TEZİ

İZMİR-2014

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2011970076

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ALZHEIMER
HASTALIĞI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA,
OLAY İLİŞKİLİ OSİLYASYONLAR,
VOLUMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME VE NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERİN KESİTSEL VE BOYLAMSAL
OLARAK İNCELENMESİ**

**TEMEL SİNİRBİLİMLER
DOKTORA TEZİ**

Derya Durusu EMEK SAVAŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Görsev YENER

Bu araştırma 112S459 No'lu TÜBİTAK 1001 projesi tarafından desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2011970076

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Doktora programı öğrencisi Derya Durusu Emek Savaş'ın '**Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel Ve Boylamsal Olarak İncelenmesi**' konulu Doktora tezini 10.07.2014 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof. Dr. Görsev YENER

BAŞKAN


Prof. Dr. Şermin GENÇ

ÜYE


Prof. Dr. Barış BAKLAN

ÜYE

Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA

ÜYE

Doç. Dr. Bahar GÜNTEKİN


ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	x
TEŞEKKÜR	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	3
1.2. Araştırmanın Amacı.....	5
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri	7
2.1.1. Spontan Elektroensefalografi.....	7
2.1.2. Uyarılmış ve Olaya İlişkin Potansiyeller	8
2.1.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar	9
2.2. Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk.....	12
2.2.1. Tanımı Ve Tanı Ölçütleri.....	12
2.2.1.1. Preklinik Alzheimer Hastalığı	13
2.2.1.2. Hafif Kognitif Bozukluk.....	13
2.2.1.3. Demans Dönemi	14
2.2.2. Patofizyoloji.....	14
2.2.3. Biyobelirteçler	15
2.2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçler	15
2.2.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16

2.2.3.3. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	16
2.2.4. Nörogörüntüleme.....	17
2.2.5. Elektrofizyolojik İncelemeler.....	17
2.2.5.1. Spontan Elektroensefalografi.....	17
2.2.5.2. Olaya İlişkin Potansiyeller.....	18
2.2.5.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırmanın Tipi.....	22
3.2. Araştırmanın Yeri Ve Zamanı.....	22
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları.....	22
3.3.1. Sağlıklı Kontroller ve HKB Hastalarının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	25
3.4. Çalışma Materyali.....	25
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	26
3.6. Veri Toplama Araçları.....	26
3.6.1. Klinik Değerlendirme.....	26
3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	26
3.6.2.1. Sözel bellek.....	26
3.6.2.2. Görsel bellek.....	27
3.6.2.3. Dikkat.....	27
3.6.2.4. Yürütücü İşlevler.....	27
3.6.2.5. Mini Mental Durum Testi.....	28
3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler.....	28
3.6.3.1. Uyarıcı ve Paradigma.....	28
3.6.3.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama.....	28
3.6.3.3. Güç Spektrumu ve Dijital Filtreleme.....	29
3.6.4. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri.....	30

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	31
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	32
3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi	32
3.8.2. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtlarının Değerlendirilmesi	32
3.8.3. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi.....	33
3.8.4. Nöropsikolojik Test Skorları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu	34
3.8.5. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu	34
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	34
3.10. Etik Kurul Onayı.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları	36
4.2. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları.....	51
4.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu	53
4.4. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu	57
5. TARTIŞMA.....	59
5.1. Alzheimer Hastalığı'nda Olaya İlişkin Osilasyonlar	62
5.2. Hafif Kognitif Bozuklukta Olaya İlişkin Osilasyonlar	64
5.3. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması	66
5.4. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Nöropsikolojik Test Skorları ile Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri Arasındaki İlişki.....	68
5.5. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ile Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri Arasındaki İlişki.....	69

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	95
EK-1 Etik Kurul Onayı.....	95
EK-2 Özgeçmiş	98
EK-3 Gönüllü Bilgilendirme Formu	103
EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası	105
EK-5 Tez Çalışmasından Çıkan Yayınlar	110

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri (Başar, 2005).....	11
Tablo 2. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan olguların ilk demografik ve nöropsikolojik özellikleri.....	23
Tablo 3. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan olguların ikinci demografik ve nöropsikolojik özellikleri.....	23
Tablo 4. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan sabit ve ilerleyici HKB olgularının ilk demografik ve nöropsikolojik özellikleri	24
Tablo 5. Çalışmaya katılan sabit ve ilerleyici HKB olgularının ikinci demografik ve nöropsikolojik özellikleri.....	24
Tablo 6. Dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmeyen olgu sayıları	25
Tablo 7. Araştırma Takvimi	32
Tablo 8. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuvar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri.....	36
Tablo 9. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuvar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri.....	39
Tablo 10. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuvar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri	42
Tablo 11. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuvar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri ...	46
Tablo 12. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması.....	51
Tablo 13. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması.....	51
Tablo 14. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması	52
Tablo 15. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması	53
Tablo 16. Tüm olguların ilk ve ikinci nöropsikolojik test skorları ile vMRG ölçümlerinin korelasyon sonuç tablosu.....	57

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1. LAVA programı kullanılarak bir sağlıklı kontrolde a) intrakranyel hacim b) tüm beyin hacmi c) sağ hipokampus d) sol hipokampus ölçümünü gösteren örnek kesitler	31
Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları.....	37
Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerinde F ₃ , F ₄ , C ₃ ve C ₄ elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları	38
Şekil 4. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları.....	40
Şekil 5. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerinde alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları	41
Şekil 6. Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde F ₃ , F _z , F ₄ , C ₃ , C ₄ , P _z , O _z alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları.....	43
Şekil 7. Sabit ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde F ₃ elektrot yerleşiminden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları.....	44
Şekil 8. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları.....	45
Şekil 9. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları.....	47
Şekil 10. Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olgularının ikinci çekimlerinde F _z ve F ₄ elektrot yerleşimlerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları	48
Şekil 11. Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerinde alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları.....	49
Şekil 12. İlerleyici HKB olgularının ilk ve ikinci çekimlerinde P ₃ , O ₁ ve O _z elektrot yerleşimlerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları	50
Şekil 13. Tüm olguların ilk MRG çekimlerindeki tüm beyin hacimleri ile SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorlarının korelasyon grafikleri	54

Şekil 14. Tüm olguların ilk MRG çekimlerindeki sağ ve sol hipokampus hacimleri ile SBST skorlarının korelasyon grafikleri	54
Şekil 15. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki tüm beyin hacimleri ile MMDT, SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorlarının korelasyon grafikleri.....	55
Şekil 16. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki sağ hipokampus hacimleri ile MMDT ve SBST skorlarının korelasyon grafikleri.....	56
Şekil 17. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki sol hipokampus hacimleri ile MMDT ve SBST skorlarının korelasyon grafikleri.....	56
Şekil 18. Tüm olguların ikinci EEG çekimlerinde C ₄ elektrotundan kaydedilen işitsel delta (0.5-3.5 Hz) OİO yanıtları ile ikinci MRG çekimlerindeki sol hipokampus hacimlerinin korelasyon grafiği	58

KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
CDR	Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği
GDS	Geriatrik Depresyon Ölçeği
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
Hz	Hertz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	Milisaniye
OİP	Olaya İlişkin Potansiyeller
OİO	Olaya İlişkin Osilasyonlar
PET	Positron Emisyon Tomografisi
SD	Standart Deviasyon
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografisi
DUO	Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar
vMRG	Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
Semboller	
μV	Mikrovolt

Terimlerin İngilizce Karşılıkları

ANOVA: Analysis of Variance

Bağımsız Örneklem T-Testi: Independent Sample T-Test

Basit-bağlanma: Simple-binding

Çalışma Belleği: Working Memory

Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi: Paired Sample T-Test

Genel Ortalama: Grand Average

Hafif Kognitif Bozukluk: Mild Cognitive Impairment

Hızlı Fourier Dönüşümü: Fast Fourier Transformation, FFT

İndüklenmiş: Induced

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

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP): Event Related Potentials (ERP)

Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO): Event Related Oscillations (ERO)

Özne Ortalaması: Subject Average

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)

Süper-bağlanma: Super-binding

Süper-sinerji: Super-synergy

Uyarılmış: Evoked

Uyarılmış Potansiyeller (UP): Evoked Potential (EP)

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, beni çok sevdiğim bu işe yönlendiren ve bir meslek sahibi yapan değerli danışmanım, Sayın Prof. Dr. Görsev Yener'e öğrenciliğimde bana sunduğu koşulsuz destek için sonsuz minnet duyuyorum. Dilerim, gelecek hayatımda kendisinden pek çok şey öğrenmeye devam etme şansı bulurum.

Sayın Prof. Dr. Erol Başar'a bana kendisiyle çalışma fırsatı sunduğu, değerli bilgi birikimiyle yol gösterdiği ve doktora eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemediği için teşekkürü bir borç bilirim.

Kendisiyle çalışmanın her seferinde bana çok şey kattığını hissettiğim, desteğini ve bilgi birikimini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Bahar Güntekin'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışmanın vMRG ölçümlerini gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Emel Ada ve değerli çalışma arkadaşım Araş. Gör. Berrin Çavuşoğlu'na emek ve katkıları için çok teşekkür ederim.

Tez komitemde yer alan Sayın Prof. Dr. Şermin Genç ve Sayın Prof. Dr. Barış Baklan'a tüm destek ve katkıları için teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve özlediğim değerli arkadaşım Yard. Doç. Dr. Pınar Kurt'a bana öğretmiş oldukları ve dostluğu için teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sırasında ziyaret ettiğim, kısa zamanda hayatıma birçok yeni bilgi ve deneyim katan Bremen Üniversitesi'nden Sayın Prof. Dr. Canan Başar-Eroğlu ve çalışma ekibine teşekkür ederim.

Bu projede yıllar içinde beraber çalışmış olduğumuz sevgili arkadaşlarım Uzm. Psk. Pınar Boyacı, Uzm. Psk. Seda Eroğlu, Uzm. Psk. Gülbalca Çakıroğlu ve Uzm. Psk. Meltem Civelek'e teşekkür ederim.

Tüm düzenleme yardımları, destekleri ve yanımda oldukları için Psk. Gülin Özmüş ve Psk. Deniz Yerlikaya'ya teşekkür ederim.

Kendilerinden daima çok şey öğrendiğim ve dostluklarını hissettiren T.C. İstanbul Kültür Üniversitesi'nden Araş. Gör. Elif Tülay ve Araş. Gör. Bilge Turp'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, bursiyeri olduğum 112S459 no'lu TÜBİTAK 1001 projesinin bir alt çalışmasıdır. TÜBİTAK'a bana sağlamış olduğu burs ve mesleki gelişimime yönelik maddi destekleri için teşekkür ederim.

Mensubu olduğum T.C. İstanbul Kültür Üniversitesi Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi'ne doktora eğitimim sırasında verdiği maddi manevi destekler için müteşekkirim.

Her ne kadar bu sayfadan sonrasını okumayacak olsalar da annem Semra Emek, ablam Ayşe Emek ve eşim Saygın Savaş'a en çok ihtiyacım olan zamanlarda yanımda oldukları için sonsuz teşekkürler.

Bu tez çalışması eğitimimi her zaman desteklemiş olan babam Y. Savaş Emek'e adanmıştır.

Derya Durusu Emek Savaş
T.C. İstanbul Kültür Üniversitesi
Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA, OLAY İLİŞKİLİ OSİLASYONLAR, VOLUMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KESİTSEL VE BOYLAMSAL OLARAK İNCELENMESİ

Derya Durusu Emek Savaş^{1,2}

¹T.C. İstanbul Kültür Üniversitesi, Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı
durusu@gmail.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hafif kognitif bozukluk (HKB) hastaları ve sağlıklı yaşlılarda olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) ve volumetrik manyetik rezonans görüntülemeyi (vMRG) kullanarak, HKB’de değişen beyin dinamiklerini boylamsal olarak incelemek ve olası bir elektrofizyolojik biyobelirteç tanımlamaktır.

Yöntem: Çalışmamıza 22 HKB hastası (ortalama yaş, 74.32) ve cinsiyet, eğitim ve yaş açısından fark gözlenmeyen 23 sağlıklı kontrol (ortalama yaş, 69.78) katılmıştır. Katılımcıların başlangıçta ve bir yıllık izlem sonunda EEG ve MRG kayıtları alınmıştır. Buna göre, bir yıl sonunda sabit kalan ve ilerleme gösteren HKB hastaları karşılaştırılmıştır. EEG kaydı uluslararası 10-20 sistemine göre işitsel oddball paradigması kullanılarak yapılmıştır. Grupların hedef uyarana verdikleri olaya ilişkin delta (0.5-3.5 Hz) yanıtları ölçülmüştür. Volumetrik MRG ölçümleri, yarı-otomatik işaretleme ve hacim değerlendirme yazılımı olan LAVA (The Lesion Annotation and Volume Assessment Tool) programı ile yapılmıştır.

Bulgular: HKB grubunun birinci ve ikinci çekimlerinde delta OİO yanıtlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin azalma saptanmıştır [$F_{1,43}=11.394$, $p=0.002$]. İlk çekimlerde ilerleyici HKB olgularının delta yanıtlarının F_3 elektrotunda sabit HKB olgularına göre düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0.024$). HKB olgularının ilk MRG’lerinde, tüm beyin ($p=0.001$) ve sol hipokampus ($p=0.002$) hacimleri ve ikinci MRG’lerinde tüm beyin, sağ ve sol hipokampus hacimlerinin sağlıklılarından düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.008$, $p=0.000$). Ayrıca, ikinci çekimlerde sol hipokampus hacimleri ile C_4 elektrotundan kaydedilen delta OİO’lar arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir ($r=.381$, $p=0.045$).

Sonuç: Delta OİO yanıtlarının HKB hastalarındaki erken değişiklikleri saptayabileceği ve ileride AH’ye dönüşecek hastaları önceden gösterebileceği düşünülmektedir. Bu araştırma, delta OİO yanıtlarının gelecek çalışmalarda AH/HKB’de aday bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Hafif Kognitif Bozukluk, Alzheimer Hastalığı, Olaya İlişkin Osilasyonlar, Delta, Volumetrik MRG

THE CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL EVALUATION OF EVENT RELATED OSCILLATIONS, VOLUMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, ALZHEIMER'S DISEASE AND HEALTHY ELDERLY SUBJECTS

Derya Durusu Emek Savaş^{1,2}

¹T.C. Istanbul Kultur University, Brain Dynamics, Cognition and Complex Systems Research Center

²Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Neurosciences
durusu@gmail.com

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate longitudinal changes in brain dynamics of mild cognitive impairment (MCI) patients and healthy elderly by using event-related oscillations (ERO) and volumetric magnetic resonance imaging (vMRI) and to define a potential electrophysiological biomarker.

Method: Twenty-two MCI patients (mean age: 74.32 years) and 23 age, gender and education matched healthy elderly (mean age: 69.78 years) were participated to the study, who performed an auditory oddball paradigm. Peak-to-peak amplitude of delta (0.5-3.5 Hz) target ERO responses were measured. The Lesion Annotation and Volume Assessment (LAVA) software was used for vMRI measurements. Both EEG and MRI recordings were repeated for all subjects after one year. The stable and progressive MCI patients were then compared by means of baseline and follow-up delta ERO responses and vMRI measurements.

Results: Decreased amplitudes of delta ERO responses were found in the MCI group for baseline and follow-up assessments [$F_{1,43}=11.394$, $p=0.002$]. Progressive MCI patients had lower delta ERO responses than stable MCI at F_3 electrode site at baseline ($p=0.024$). Volumetric MRI revealed that MCI patients had lower volumes of whole brain and left hippocampus than healthy elderly at baseline (respectively; $p=0.001$, $p=0.002$) and lower volumes of whole brain, right and left hippocampus at follow-up (respectively; $p=0.000$, $p=0.008$, $p=0.000$). Moreover, there was a moderate correlation between left hippocampus volumes and delta ERO responses at C_4 electrode site ($r=.381$, $p=0.045$).

Conclusion: Delta ERO responses may detect early changes in MCI and can be a useful tool to predict disease progression. This study shows that delta ERO responses may be used as a candidate biomarker in future studies on AD/MCI.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, Event Related Oscillations, Delta, Volumetric MRI

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Türkiye ve diğer ülkelerdeki yaşlanan popülasyondaki hızlı artışla birlikte, yaşlılıkla ilişkili bilişsel bozulmaların yaygınlığı da artmaktadır. Yaşlılarda görülen demansın en yaygın türü Alzheimer Hastalığı (AH)'dır. Yapılan araştırmalar, dünyada her yıl 4.3 milyon yeni demans olgusunun görüleceği ve 2050 yılında, dünyadaki demanslı popülasyonun 106.2 milyona ulaşacağını öngörmektedir (Brookmeyer, 2007).

AH birçok kognitif alanda zaman içerisinde bozulmayla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (Petersen ve ark., 2006; Galvin ve ark., 2005). AH, uzun bir hastalık dönemi olması, hasta ve bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve hastalık için henüz etkin bir tedavi yönteminin bulunmaması nedenleriyle maliyeti yüksek bir hastalıktır. Şu anki tedavi, demansın erken belirtilerini tedavi etmeye yönelik olup hastanın bilişsel işlevleri görece korunurken hastalığı idare etme fırsatı vermektedir (Babiloni ve ark., 2006c; Cummings, 2004). Bu nedenle normal yaşlanma ile başlangıç aşamasında olan AH arasındaki sınır hem teorik hem de pratik nedenlerle önemlidir (Petersen ve ark., 2001; Kawas, 2003, Galvin ve ark., 2005). İdeal klinik değerlendirme; hastalığın varlığını, ilerleyişini ve tedaviye nasıl yanıt verdiğini değerlendirme özelliğine sahip olmalıdır (Cummings, 2005).

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), çoğu hastada demans öncesi bir sendrom olarak görülmektedir. HKB hastaları, henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, dahil oldukları yaş grubuna oranla belirgin bellek kaybı sergilemektedirler (Petersen ve ark., 1999). HKB'de, epizodik bellekteki bozulma ön plandadır ve AH'ye dönüşme riski her yıl yaklaşık %10-54 civarındadır (Petersen ve ark., 2001; Jack Jr ve ark., 2005; Visser ve ark., 2006; Bruscoli ve ark., 2004; Boyle ve ark., 2006; Mitchell ve Shiri-Feshki, 2008; Forlenza ve ark., 2013). Yıllık dönüşüm oranları hakkında bildirilen farklı bulgular, HKB alt türlerine ayrıldığında AH'ye dönüşüm risklerinin değişmesinden kaynaklanmaktadır. Amnestik HKB; epizodik bellek bozukluğu AH'nın en yaygın prodromal semptomu olarak kabul edildiği için, diğer türlere göre AH'ye dönüşme riski en yüksek olan gruptur ve yıllık dönüşme riski %50 civarındadır (Fischer ve ark., 2007). HKB hastaları için en uygun tedavi ve rehabilitasyonun sağlanması için AH'ye dönüşme ihtimalini öngörecektir güvenilir bir belirtece ihtiyaç vardır (Portet ve ark., 2006).

HKB tanısında, volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (vMRG) gibi yapısal ve fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tek foton emisyon tomografi (SPECT), elektroensefalografi (EEG) gibi işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri ile nöropsikolojik değerlendirme sık kullanılan yöntemlerdir. Ne var ki, bu yöntemlerden hiçbirisi tek başına hastalığın erken tanısını belirlemede yeterli değildir. Bu nedenle bu yöntemlerin kombine kullanımı önem kazanmaktadır.

Klinikte, demans tanısı büyük ölçüde nöropsikolojik testlere dayanmaktadır (Prince ve ark., 2004; Xu ve ark., 2003; Iavarone ve ark., 2007). Nöropsikolojik değerlendirme, demans hastalarının ya da henüz demansa özgü işlevsel ve davranışsal bozulmalar belirmemişken demans olma ihtimali olan hastaların, erken evrelerindeki kognitif bozulmanın düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Öktem, 2003). Uyarana milisaniyeler içerisinde verilen nöral yanıtları yansıtan olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİO), zamansal çözünürlüğü yüksek elektrofizyolojik ölçümlerdir. Bu özellik nedeniyle, kognitif işlevlerin incelenmesinde değerli veriler sağlarlar. Tepeden-tepeye maksimum genlik ölçümü, her bir uyaran sonunda elde edilen tek süpürümler arasındaki uyumun araştırıldığı faz kilitlenmesi ve farklı elektrotlar arasındaki faz uyumunu gösteren koherans analizi olaya ilişkin osilasyonların incelenme yöntemleridir. AH ve HKB’de elektrofizyolojik yöntemlerin kullanılması son yıllarda artmıştır (Başar ve ark., 2013). Bu yöntemler, yüksek zamansal çözünürlüğe sahip, ucuz, taşınabilir ve invaziv olmayan bir biyobelirteç olmaya adaydır.

Grubumuzun önceki çalışmalarında, sağlıklı yaşlılarla karşılaştırıldığında AH ve HKB hastalarında olaya ilişkin osilatuar delta yanıtlarında anlamlı bir düşüş saptanmıştır (Yener ve ark., 2008; Yener ve ark., 2012; Yener ve ark., 2013; Kurt ve ark., 2014). Buna benzer şekilde AH’de delta osilatuar yanıtlarındaki değişiklikler başka çalışmalarda da gösterilmiştir (Polikar ve ark., 2007; Caravaglios ve ark., 2008). Kolinerjik tedavinin etkinliği de olaya ilişkin osilasyonlar aracılığıyla gösterilmiş olup; tedavi alan AH hastalarında olaya ilişkin teta osilatuar yanıtları sağlıklı yaşlılara benzer faz kilitlenmesi gösterirken, tedavi almayan hastalarda frontal alanda düşük faz kilitlenmesi gözlenmiştir (Yener ve ark., 2007).

AH ve HKB hastalarında serebral ve hipokampal hacim ölçümleri de sağlıklı yaşlılardan farklılık göstermektedir. Sağlıklı yaşlanmada, frontal bölgede daha fazla atrofi gözlenirken (Meguro ve ark., 2001); HKB hastalarında ilk olarak medial temporal lobun

peririnal ve entorinal kortekslerinde başlayan atrofi, sonra diğer allokortikal bölgeler ve daha sonra frontal, temporal ve parietal lobların neokortikal asosiyasyon bölgelerine yayılarak devam etmektedir (Braak ve Braak, 1995; Sluimer ve ark., 2009).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, HKB hastaları ile sağlıklı yaşlılarda, nöropsikolojik değerlendirme, OİO ve vMRG'yi kombine uygulayarak HKB'si olan yaşlı bireylerin değişen beyin dinamiklerini boylamsal olarak incelemek ve bu değerlendirme yöntemlerinin ilişkilerini araştırmaktır. HKB'nin OİO'yla ve nöropsikolojik değerlendirmeyle birlikte incelenmesinin ve beyin osilasyonlarının vMRG ile ilişkisinin araştırılmasının, beyin dinamiklerinin ve nöroanatomik karşılıklarının anlaşılmasında önemli veri sağlayacağı düşünülmektedir.

Erken tanı ve hastalık sürecinin izlemi, AH'yi değiştirebilecek tedavilerin geliştirilebilmesi için klinikte hayati önem taşımaktadır. Bu bir yıllık prospektif çalışma, öncelikli olarak OİO'ların bilişsel yıkımı saptamada kullanılabilirliği ve HKB'nin izlemindeki değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Fonksiyonel nörogörüntülemenin değeri AH tanısında giderek artmaktadır (Cummings, 2005), çünkü fonksiyonel değişikliklerin yapısal bozulmalardan daha önce gerçekleştiği düşünülmektedir. İnvaziv olmayan fonksiyonel beyin görüntüleme, EEG, ERP ve MEG gibi elektrofizyolojik yöntemler ile fMRG, PET, SPECT ve NIRS gibi hemodinamik yöntemleri içermektedir (Shibasaki, 2008). Uzamsal ve zamansal rezolüsyonları açısından her tekniğin kendine özgü karakteristik özellikleri vardır. AH/HKB tanı ve takibinde yüksek zamansal çözünürlüğe sahip, ucuz, taşınabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olarak OİO, bir biyobelirteç olarak değerlendirilmeye adaydır. Bu çalışmanın, HKB'den AH'ye dönüşümün elektrofizyolojik ve yapısal özelliklerinin belirlenmesini sağlayabileceği ve bu dönüşümü takibe yönelik yapılacak çalışmaların öncüsü olabileceği düşünülmektedir.

AH ve HKB'de OİO'larla ilgili dünya literatüründe az sayıda çalışma vardır. OİO, AH/HKB tanı ve tedavisinde önemli bir inceleme yöntemi olmaya adaydır (Yener ve ark., 2007; Yener ve ark., 2008; Yener ve ark., 2012; Yener ve ark., 2013; Güntekin ve ark., 2013; Kurt ve ark., 2014). Erken teşhis, AH'nin ilerleyişini değiştiren tedavilerin gündeme

gelmesiyle önem kazanmaktadır. Bu çalışma, HKB’de bilişsel gerilemenin boylamsal belirleyicisi olarak OİO’ların kullanımını araştırmayı hedeflemektedir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Bu çalışmada HKB olgularıyla sağlıklı kontrollerin OİO ve vMRG aracılığıyla boylamsal olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada ilk hipotezimiz, nörolojik bakı ve nöropsikolojik değerlendirmede bir yıl öncesine göre düşüş gösteren ilerleyici HKB olgularında olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının başlangıçtaki ölçümlere göre, frontal, santral ve parietal bölgelerde tepeden-tepeye maksimum genlik ölçümlerinde düşme ve vMRG’de tüm beyin ve hipokampal hacimde azalma olacağı yönündedir.

İkinci hipotezimiz ise, nörolojik bakı ve nöropsikolojik değerlendirmede bir yıl öncesine göre değişiklik göstermeyen sabit HKB olguları ile sağlıklı kontrollerde olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik ölçümleri ile tüm beyin ve hipokampal hacim ölçümlerinin, bir yıl önceki değerler ile benzer olacağı yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri

Merkezi sinir sisteminde bilgi iletimi nöronlar arasındaki elektriksel impulsar aracılığıyla sağlanmaktadır. Beyinde meydana gelen değişiklikler spontan EEG, duyuşal uyarılmış potansiyeller, duyuşal uyarılmış osilasyonlar, OİP ve OİO gibi pek çok yöntem ile değerdendirilebilmektedir.

2.1.1. Spontan Elektroensefalografi

1929'da Hans Berger, insan beyninin elektriksel aktivitesinin bir elektrot aracılığıyla saçlı deriden ölçülebileceğini ve bu sinyalin amplifiye edilmesi ile zaman içerisindeki voltaj değişikliklerinin kaydedebileceğini göstermiştir (Berger, 1929). Bu elektriksel aktivite EEG olarak adlandırılmıştır. Zamanın nörofizyolojistleri aksiyon potansiyelleri ile ilgilendiğı için, Berger'in gözlemlediğı bu yavaş ve ritmik dalgaları bir tür artifakt olarak değerdendirmişlerdir.

Ancak birkaç yıl sonra, saygın bir fizyolojist olan Adrian (Adrian ve Matthews, 1934) insanda EEG aktivitesini gözlemledikten ve Jasper ve Carmichael (1935) ve Gibbs, Davis, ve Lennox (1935), Berger'in gözlemlerini doğruladıktan sonra, EEG gerçek bir fenomen olarak kabul edilmiştir. Zaman içinde EEG, hem klinik hem de bilimsel uygulamalarda yararlı bir araç olduğunu kanıtlamıştır.

EEG, beynin elektriksel aktivitesini kafa derisinin farklı bölgelerine yerleştirilmiş elektrotlar aracılığıyla ölçer. Diğer kayıt tekniklerine göre en büyük avantajı yüksek zaman çözünürlüğü ve invaziv olmayışıdır. Ucuz olması nedeniyle, hem klinik ortamlarda hem de araştırma laboratuvarlarında kullanımı yaygındır, bu da geniş hücre popölasyonlarının grup aktivitelerinden açığa çıkan yüksek beyin işlevlerinin incelenmesi için EEG'yi kolay ulaşılabilir ve yararlı bir araç yapmaktadır.

Ancak spontan EEG, beyin aktivitesini ölçmek için kaba bir yöntemdir ve kognitif sinirbilimin odak noktası olan nöral süreçleri değerdendirmede kullanımı oldukça zordur. Spontan EEG'nin yüzlerce farklı nöral aktivite kaynağının birikiminden oluşması, özel kognitif süreçleri ayırmayı güç hale getirmektedir. Ancak EEG'nin içerisindeki belirli duyuşal, kognitif ve emosyonel durumlarla ilişkili nöral yanıtları averajlama teknikleriyle ayırmak mümkündür.

2.1.2. Uyarılmış ve Olaya İlişkin Potansiyeller

Uyarılmış Potansiyeller (UP), ilk kez 1939'da Davis'in uyanık bir insan EEG'sinde sese karşı verilen yanıtları keşfetmesiyle araştırılmaya başlamıştır (Davis ve ark., 1939).

EEG, farklı frekans aralıklarında ritmik aktivite üreten jeneratörler topluluğunun bir aradaki aktivitesinden oluşmaktadır ve spontan EEG'de rastlantısal salınımlar izlenir. Duyusal bir uyarı verilmesiyle bu jeneratörler bir araya gelerek birbirleriyle uyumlu bir şekilde hareket etmeye başlar. EEG aktivitesindeki bu senkronizasyon ve güçlenme 'uyarılmış' (evoked) ya da 'indüklenmiş' (induced) ritimleri oluşturur. Nöral toplulukların yanıtlarının birlikteliğini temsil eden uyarılmış potansiyeller, dağınık durumdan düzenli duruma geçişin bir sonucu olarak kabul edilmektedir (Celesia ve Brigell, 2005).

OİP, farklı bir uyarı standart uyarılardan ayırma gibi kognitif süreçler sırasında elde edilen elektrofizyolojik yanıtlar olarak tanımlanmıştır (Picton, 1992). OİP bir uyarımla ortaya çıkan elektriksel potansiyeller olduğu için başlangıçta UP olarak adlandırılmıştır. Daha sonra duyusal-motor ve kognitif görevler sonrasında açığa çıkan potansiyelleri ayırma gereği doğmuş ve OİP terimi ilk kez Herb Vaughan tarafından 1969'da kullanılmıştır.

Karar verme, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel süreçlerle ilişkisinden dolayı OİP, kognitif bozulmaların gözlemlendiği hastalıkları incelemede yaygın olarak araştırılmaktadır. Bu nedenle bellek ve dikkat süreçlerinin etkilendiği AH ve HKB gibi hastalıklarda OİP çalışmaları oldukça eskilere dayanmaktadır.

OİP'lerin birçok alt bileşeni tanımlanmış, ancak çalışmalarda en çok incelenen potansiyel P300 olmuştur (Goodin, 1998). OİP'lerin açığa çıkarılması için en sık kullanılan düzenek *oddball* paradigmasıdır. *Oddball* paradigması, standart ve hedef uyarıların rastgele aralıklarla verildiği ve deneye katılan kişinin hedef uyarıların bir buton yardımıyla belirtmesi ya da zihinsel olarak sayması istenen bir düzendir. Bu paradigma dikkat ve çalışma belleği süreçlerinin aktivasyonunu gerektirmektedir. P300, bu düzenceyle uyarı verildikten yaklaşık 300 ms sonra açığa çıkan büyük pozitif dalgadır (Sutton ve ark., 1965).

2.1.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar

OİO'lar kognitif bir görev sırasında ortaya çıkan P300 yanıtının dijital olarak filtrelenmesi ile açığa çıkmaktadır. Hayvanlar ve insanlarda beyin aktivitesi üzerine yapılan deneysel çalışmalar, delta (0.5–3.5 Hz), teta (3.5–7 Hz), alfa (8–13 Hz), beta (18–30 Hz), gama (30–70 Hz) ve daha yüksek frekanslarda osilasyonların beyin birçok bölgesinde süperpozisyon yaptığını göstermiştir (Başar, 1980). Bu osilatuar sistemler beyinde seçici bir biçimde dağılmıştır ve tüm duyuşal ve kognitif seviyelerdeki bütünleyici beyin işlevlerini kontrol etmektedir (Başar, 2004). Bu tekniklerin beyin dinamiklerinde gözlenen değişimleri saptama potansiyeli bulunmaktadır.

P300'de beyin osilasyonları üzerine yapılan ilk çalışmalar Başar ve ark., 1984; Başar ve Stampfer, 1985; Stampfer ve Başar, 1985; Başar-Eroğlu ve ark., 1992, 2001 ve Schürmann ve ark., 2001'i içermektedir. P300'ün başlıca bileşenlerinin delta ve teta osilatuar yanıtları olduğu gösterilmiştir (Başar-Eroğlu ve ark., 1992; Kolev ve ark., 1997; Demiralp ve ark., 1999; Spencer ve Polich, 1999; Karakaş ve ark., 2000; Yordanova ve ark., 2000; Başar ve ark., 2001). Ayrıca, çalışmalarda hedef uyarana verilen delta, teta ve alfa yanıtlarında standart uyararla karşılaştırıldığında uzama gözlenmiştir (Stampfer ve Başar, 1985; Başar-Eroğlu ve ark., 1992; Yordanova ve Kolev, 1998; Demiralp ve Ademoğlu, 2001; Öniz ve Başar, 2009).

Osilatuar elektriksel aktivite, beyindeki elektriksel aktivitenin en açıkça gözlemlenebilir halidir. Günümüzde kafa derisi elektrotlarıyla birçok davranış ve öğrenme durumları ile duyuşal ve kognitif işlemler sırasında beyinde gerçekleşen elektrofizyolojik değişimleri inceleyebilmek mümkündür.

Burada kullanılan 'olaya ilişkin' terimi, kognitif bir görev sonrasında açığa çıkan osilasyonları, 'duyuşal uyarılmış' terimi ise basit bir duyuşal uyarım sonrasında ortaya çıkan osilasyonları belirtmek için kullanılmaktadır. Osilasyon terimi ise, belirli bir zaman aralığındaki ritmi ifade etmektedir (Başar, 2013). Bir uyarımı takiben ortaya çıkan osilasyonların beyin gerçek yanıtları olduğu düşünülmektedir (Başar ve Schürmann, 1997). OİO'ları elde etmek için kullanılan en yaygın yöntem *oddball* paradigmasıdır.

OİO'lar, yüksek zaman çözünürlüğü ile kognitif süreçlerde gözlenen ufak bozulmaları saptamak için güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır (Başar, 1980; Başar, 2004).

Farklı frekans aralıklarındaki OİO'lar bilgi işlemlerin farklı yönlerini yansıtmaktadır (Başar, 1980; Başar, 2004). Farklı frekanslar çok sayıdaki kognitif işlevle ilişkili olsalar da (Herrmann ve ark., 2001; Uhlhaas ve Singer, 2010), bazı belirli kognitif işlevlerle osilatuar frekans bantları arasındaki ilişkiler bildirilmiştir. Örneğin, alfa osilatuar yanıtları basit bellek görevleriyle artmaktadır (Klimesch, 1999). Beta osilatuar yanıtları geleneksel olarak motor ve somatosensoriyel işlevlerle ilişkilendirilmektedir (Pfurtscheller ve ark., 1996); ancak yeni çalışmalar beta osilatuar yanıtlarının yüz ifadeleri (Güntekin ve Başar, 2007a), negatif emosyonel uyarım (Güntekin ve Başar, 2010b) ve kognitif süreçlerde de (Güntekin ve ark., 2003) önemli yere sahip olduğunu göstermektedir. Teta osilatuar yanıtlarının fizyolojik bellek süreçleriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Jensen ve Tesche, 2002; Klimesch ve ark., 1997). Frontal lobdaki teta yanıtılığının kognitif süreçler sırasındaki hipokampo-fronto-parietal sistem işlevini gösterdiği düşünülmektedir (Demiralp ve ark., 1994). Delta osilatuar yanıtları ise dikkat, çalışma belleği ve karar verme süreçleri ile ilişkilidir (Başar ve Stampfer, 1985; Stampfer ve Başar, 1985; Başar-Eroğlu ve ark., 1992).

Geçmiş çalışmalarda, AH, HKB ve bipolar bozuklukta belirli frekans aralıklarında sağlıklı kontrollerden farklılıklar saptanmıştır. Bipolar bozukluk ve AH hastalarında düşmüş olaya ilişkin alfa ve delta osilatuar yanıtları, muhtemelen bu hastalıklarda gözlenen kognitif değişiklikleri yansıtmaktadır (Özerdem ve ark., 2008; Yener ve ark., 2008; Yener ve Başar, 2010). Parkinson hastalığında (Schmiedt ve ark., 2005) ve şizofrenide (Başar-Eroğlu ve ark., 2008) de azalmış olaya ilişkin teta osilatuar yanıtları gözlenmiş ve teta osilasyonlarının nimonik *network*'lerde görev aldığı belirtilmiştir.

Beyin ağlarının nöral plastisitesi günlük yaşamda sağlıklı yaşlılardaki beyin aktivitesinin korunmasını sağlamaktadır. Nöronal ağ işlevlerinin belirleyicisi olarak osilatuar beyin aktivitesi normal ve anormal beyin işlevlerini doğru bir biçimde ayırabilmektedir. OİO birçok frekanstaki ateşlemenin nöronal senkronizasyonunun invaziv olmayan bir yöntemle analiz edilmesine olanak vermektedir (Rossini ve ark., 2007).

'Osilasyonel Nöral Topluluklar' veya 'Tüm Beyin İşlev' kuramı, entegratif beyin fonksiyonlarının, birbirleriyle ilişkili mekanizmaların beraber çalışmasını kapsayan bir modeldir (Başar, 2005; Karakaş ve Başar, 2006). Bu model, süper-sinerji, süper-bağlanma, dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın karşılıklı etkileşen işlevlerine sahip mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalar üç düzeyde gözlemlenmektedir (Başar, 1980; Başar, 1998).

‘Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri’ Tablo 1’de gösterilmiştir. ‘Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri’ne Yener’in tezinde de değinilmiştir (Yener, 2008).

Tablo 1. Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri (Başar, 2005)

Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri
<i>Tek Hücreden Nöron Gruplarının Osilasyon Dinamiğine Geçiş</i>
1. Nöron, beynin temel yapıtaşı ve sinyal üreten elemanıdır. 2. Nöronların birbirine benzeyen duysal ve kognitif uyaranla uyarılabilme özellikleri vardır. Serebral korteks, hipokampus ve serebrumda farklı nöron yapıları olmasına rağmen, ilgili nöron grupları aynı frekans aralıklarında ayarlanabilme (tuning) özelliği taşır (Başar, 1998; Başar 1999; Eckhorn ve ark., 1988; Llinas 1988; Singer 1989; Steriade ve ark., 1992). Bu yüzden tüm beyin ağlarının EEG frekans kodları aracılığıyla iletişim kurdukları söylenebilir. 3. Bireysel hücrelerin aktiviteleri, nöron gruplarının frekanslarına temel oluştururlar. Nöron topluluklarının osilasyon aktivitesi alfa, beta, gamma, teta ve delta frekanslarından oluşmaktadır. Bu frekanslar beynin doğal ve gerçek yanıtlarıdır (Başar ve ark., 2001a; Başar ve ark., 2001b). 4. EEG ile Olaya İlişkin Uyarılma Potansiyelleri arasında ters bir ilişki söz konusudur. EEG’nin genliği, Olaya İlişkin Uyarılma Potansiyeli ile, beynin yanıtında bir kontrol parametresi olarak görev yapar (Barry ve ark., 2003; Başar ve ark., 2003; Rahn ve Başar, 1993). 5. EEG kaotik bir sinyaldir ve basit bir gürültü olarak düşünülmemelidir. Bu özelliği ve yanıtlara duyarlılığı, EEG’yi oluşturan osilasyon aktivitesinin beynin transfer fonksiyonu olduğu sonucunu doğurur (Başar, 1990; Başar ve ark., 1999). 6. Tüm beyinde seçici olarak dağılmış osilasyon yaratan nöron toplulukları uyarılar ile aktive olurlar. Nöron dokularının bu osilasyon aktivitesi beyinde birden çok işlev için kullanılabilir. 7. Belirli bir uyaran ile elde edilen osilasyonların sayısı ve parametreler topluluğu, uyarının karmaşıklığı arttıkça veya uyarının tanımlanması zorlaştıkça artar.
<i>Nöral Grupların Süper-Sinerjisi</i>
8. “Basit bağlanma” (simple binding) hipotezine göre kortikal sütunlardaki hücreler arasında zamansal koherans bulunur (Eckhorn ve ark., 1988; Gray ve Singer, 1989). 9. Her işlev, beyin osilasyonlarının farklı frekans derecelerine uygun süperpozisyonu ile temsil edilir. Osilasyonların karşılıklı kutupları (polarite) ve faz açıları işleve özgüdür. Nöron toplulukları, nöronlarda bulunan “Hep veya Hiç Kanuna” uymazlar (Karakaş ve ark., 2000a; Chen ve Herrmann, 2001; Karakaş ve ark., 2000b; Klimesch ve ark., 2000a; Klimesch ve ark., 2000b). 10. Süperpozisyon ilkesine göre entegratif beyin işlevleri çoklu osilasyonların birleşik hareketi ile elde edilir. 11. Beynin yanıtıllığı, nöron ağları arasındaki elektriksel işlemi kolaylaştırarak, beyinde rezonans meydana getirir (Başar ve ark., 1997a; Başar ve ark., 1997b). Bu, nöron grupları arasında genel ayarlama işlemi olarak yorumlanabilir (Sokolov, 2001).

12. Beynin paralel çalışma özelliği, beyin yapılarındaki/nöron gruplarındaki mekansal koherans ile ortaya çıkar (Başar, 1980; Kocsis ve ark., 2001; Miltner ve ark., 1999; Schürmann ve ark., 2000).
13. Beyindeki entropi değişiklikleri, osilasyon aktivitesinin beyin işlevlerinde kontrol edici bir etmen olduğunu gösterir (Graben, 2001; Graben ve ark., 2000; Quiroga ve ark., 2001; Yordanova ve ark., 2002).
14. Süper-bağlanma kavramını, “Süperpozisyon”, “seçici olarak dağılmış salınımsal sistem aktivasyonu” ve “seçici olarak dağılmış uzun mesafe koherans varlığı” mekanizmalarının tümü ifade eder. Süper-sinerji kavramı ise “süper-kilitleme”, “entropi” ve “EEG osilasyonlarının beyin yanıtlarında kontrol parametresi olma” özelliklerini içerir (Başar ve ark., 2001b).
<i>Dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın entegrasyonu</i>
15. Beyin işlevleri bellek işlevlerinden ayrılamaz (Fuster, 1995; Fuster, 1997). Tüm entegratif beyin işlevlerinde olduğu gibi bellek, çok sayıda ve örtüşen osilasyonlar ile temsil edilir.
16. “Dikkat”, “algılama”, “öğrenme” ve “hatırlama” işlevleri birbirleri ile bağlantılıdır. En basit duysal bellekten en karmaşık semantik ve epizodik belleğe kadar tüm bellek işlevleri tüm beyinde dağılmış çok sayıda osilasyonlar ile temsil edilirler (Başar ve ark., 1999).

Osilasyonel beyin dinamiği ilkeleri bu tez için önem taşımaktadır. Bu tezde amaç, farklı uyaranı algılama ve zihinden sayma gibi kognitif bir görev sırasında, bellek işlevlerinin öncelikle etkilendiği amnestik HKB olgularında beyin dinamiklerinin bir yıllık izlem sonunda nasıl farklılık gösterdiğini belirlemektir.

2.2. Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk

Yaşlılarda görülen demansın en yaygın türü AH’dır. AH bilişsel işlevler ve günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici kayıp ile giden bir hastalıktır. AH daha önce sadece klinik bir tanıyken, yakın zamanda yapılan araştırmalar, vMRG ve BOS ölçümleri gibi AH için biyobelirteç adayları önermektedir (Albert MS ve ark, 2011).

2.2.1. Tanımı Ve Tanı Ölçütleri

AH çoğunlukla 65–70 yaşlarında başlayan; epizodik bellek, dil, isimlendirme, görsel-mekansal ve yürütücü işlevlerde ilerleyici yıkım ile karakterize, yavaş ilerleyici ve sinsi başlangıçlı bir hastalıktır.

Geçmiş tanı kriterlerine göre, AH tanısı klinik öykü, psikiyatrik ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler ve yapısal MRG gibi destekleyici ölçümler ve demansın diğer türlerini

dışlamak için kan testlerine dayanmaktadır (McKhann ve ark., 1984). Yapısal, fonksiyonel ve moleküler görüntüleme yöntemlerinden elde edilen biyobelirteçlerin revize edilen tanı kriterlerine eklenmesi, hem AH tanısını özgünlüğünü artırma hem de demans belirtilerini daha göstermeden hastalık tanısına ulaşmayı amaçlamaktadır. Bu yeni tanı kriterleri, öncelikli olarak araştırma ortamlarında kullanılmaktadır ancak gelecekte AH'nin erken evrelerinde klinik tanıya yardımcı olabilecekleri düşünülmektedir.

AH'de nörodejenerasyonun klinik belirtilerden 20-30 yıl önce başladığı düşünülmektedir. Alzheimer Birliği'nin 2012'de yayınladığı *Alzheimer's Disease Facts and Figures* adlı rapordaki yeni sınıflamaya göre hastalık; prelinik, hafif bilişsel bozukluk ve demans dönemi olmak üzere üç evrede izlenmektedir.

2.2.1.1. Prelinik Alzheimer Hastalığı

Prelinik evre, hastalığın klinik bulgularının henüz ortaya çıkmadığı, ancak beyinde patolojik değişikliklerin başladığı dönemdir. Günümüzde hastalığın bu evrede tanısını sağlayacak metodlar yeterli değildir. Yeni araştırmalar, uygulanabilir, güvenilir ve kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerin geliştirilerek hastalığın erken dönemde tanı almasını hedeflemektedir.

2.2.1.2. Hafif Kognitif Bozukluk

HKB döneminde hastaların bilişsel yetilerinde kendileri ya da çevreleri tarafından fark edilebilecek ve nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenebilecek hafif değişiklikler olur, ancak kişinin günlük yaşam aktiviteleri korunmaktadır. HKB, çoğu hastada demans öncesi bir sendrom olarak görülmektedir. HKB hastaları, henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, dahil oldukları yaş grubuna oranla belirgin bellek kaybı sergilemektedirler (Petersen ve ark., 1999).

HKB tanısı için, aşık demans bulgularının olmaması, bireyin eskiye oranla kognitif işlevlerinde bir gerileme olması ve nöropsikolojik değerlendirme ile ortalamanın 1-2 standart sapma kadar altındaki performansın gösterilmesi gerekmektedir. HKB hastalarının AH'ye yıllık dönüşme riski %10-54 civarındadır (Jack Jr ve ark., 2005; Fischer ve ark., 2007; Visser ve ark., 2006; Bruscoli ve ark., 2004, Boyle ve ark., 2006, Mitchell ve ark., 2008; Sluimer ve ark., 2010).

HKB hastalarında tek bir işlevin etkilenmesi söz konusuysa, buna ‘Tek-alanlı HKB’, birden çok işlev etkilenmişse ‘Çok-alanlı HKB’ adı verilir. Bellek işlevi etkilenmişse buna ‘Amnestik HKB’, etkilenmemişse ‘Amnestik-olmayan HKB’ denmektedir. Petersen ve ark.’ın (1999) ilk tarif ettiği şekilde olan HKB, amnestik HKB’dir.

Amnestik HKB ister tek-alanlı, ister çok-alanlı olsun, epizodik bellek bozuklukları AH’nin en yaygın prodromal semptomu olarak kabul edildiği için, diğer türlere göre AH’ye dönüşme riski en yüksek olan gruptur.

Amnestik HKB hastaları için en uygun tedavi ve rehabilitasyonun sağlanması için AH’ye dönüşme ihtimalini öngörecektir güvenilir bir belirtiye ihtiyaç vardır (Portet ve ark., 2006). Bu araştırma, elektrofizyolojik yöntemler arasında kognitif bozukluklarda değişen beyin dinamiklerini belirlemede önemli bir araç olan olaya ilişkin delta osilasyonları ile yapısal görüntülemeyi bir arada kullanarak literatürdeki bu boşluğun doldurulmasını hedeflemektedir.

2.2.1.3. Demans Dönemi

Klinik olarak belirgin demans dönemi, klasik ve ilerleyici AH patolojisini barındıran dönemdir. Demans evresindeki bilişsel yıkım hafif dönemden ağır döneme ilerleyen yaklaşık 10 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu evrede AH’nin neden olduğu bellek, dikkat ve davranışsal bozukluklar hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Hafif, orta ve ileri evre olmak üzere üç döneme ayrılabilir.

2.2.2. Patofizyoloji

AH patofizyolojisi çok faktörlü bir süreç olup; genetik ve çevresel etkilerin bir arada bulunması ile tetiklenen, amiloid beta ve plak üretimi ile başlayıp, nörofibriler yumak oluşumu ile süren ve oksidatif hasar ve sinaptik kayıp sonrası gerçekleşen önlenemez apoptotik nöron ölümü ile sonlanır.

Hastalığın ana patolojik belirteçleri amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır. Histopatolojik olarak ise hücre içerisinde biriken nörofibriler yumaklar ve hücre dışı yerleşimli amiloid plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert’in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı klasik bulgulardır. Makroskopik patoloji bulguları ise özellikle hipokampus ve kortekste yaygın atrofidir.

2.2.3. *Biyobelirteçler*

Dünya Sağlık Enstitüsü Çalışma Grubu'nun tanımlamasına göre biyobelirteç; normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya bir tedavi girişiminin farmakolojik cevaplarını objektif olarak ölçen ve değerlendiren karakteristik özellik olarak tanımlanmaktadır (Biomarkers definitions working group, 2001).

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü uzlaşma kriterlerine göre AH için ideal bir biyobelirteç aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group, 1998):

- 1) Santral sinir sistemi patofizyolojisinin temel özelliklerini saptamalı ve nöropatolojik olarak doğrulanmış vakalarda geçerliliği olmalı
- 2) AH'yi saptamada tanısal duyarlılığı %85'in üzerinde olmalı ve AH'yi diğer demanslardan ayırt etme özgüllüğü %75'in üzerinde olmalı
- 3) Hastalığı düzenleyici tedavilerin yararlarını saptamalı
- 4) Güvenilebilir, tekrarlanabilir, invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve ucuz olmalı
- 5) Güvenilir araştırmacılarla yapılmış en az iki bağımsız çalışmada doğrulanmalı ve sonuçları hakemli dergilerde yayınlanmalı

Henüz AH için elimizde yukarıdaki kriterleri karşılayan bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

2.2.3.1. *Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçler*

BOS'taki biyokimyasal değişiklikler santral sinir sistemindeki patolojik süreçler hakkında bilgi verebilmektedir. Son yıllardaki gelişmeler sayesinde, AH'deki patolojik süreçlere eşlik eden en önemli protein içerikleri olan amiloid beta 1-40, amiloid beta 1-42, tau ve fosforile tau'nun BOS'ta yüksek doğruluk oranlarıyla saptanabilmektedir (Hansson ve ark., 2006). BOS'taki azalmış A β ₁₋₄₂ düzeyleri ve artmış tau ve P-tau₁₈₁ düzeyleri AH patolojisinin varlığını yansıtmaktadır (Blennow ve Hampel, 2003). Ayrıca, bu değişiklikler AH'ye dönüşecek HKB hastalarında da saptanabilmektedir (Bouwman ve ark., 2007; Hansson ve ark., 2006).

Ne var ki, řu anda bu proteinlerin AH tanı ve prognozunda biyobelirteç olarak kullanılması sadece araştırma merkezleri ile sınırlıdır. BOS biyobelirteçlerinin kullanımındaki en büyük problem lomber ponksiyon uygulamasının kolayca yapılamamasıdır.

2.2.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yapısal MRG yaygın kullanılan bir tekniktir ve yüksek çözünürlüklü bir yapısal MRG taraması 5-10 dakika içerisinde elde edilebilmektedir. Tekrarlayan MRG taramalarından elde edilen volümetrik ölçümlerin güvenilirliği yüksektir (Giedd ve ark., 1995). Bu nedenle yapısal MRG prodromal ve klinik öncesi AH'de önemli bir görüntüleme biyobelirteci olmuştur. Son yıllarda yapısal görüntüleme araştırmaları, demans öncesi evrelerin prognozunu tahmini üzerine klinik geçerlilik elde etmeye odaklanmıştır.

AH'ye eşlik eden nörodejeneratif sürecin önemli göstergelerinden biri ilerleyici kortikal atrofidir (Frisoni ve ark., 2010). Hastalığın klinik bulguları ile uyumlu olarak doku kaybı önce medial temporal lob yapılarında izlenmektedir. HKB döneminde başlayan hipokampus ve entorhinal korteks atrofisi hastalık ilerledikçe daha yaygın hale gelmektedir. Medial temporal lob atrofisi amnestik HKB hastalarının AH'ye dönüşmesinde %80'nin üzerinde duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir (Frisoni ve ark., 2010). Tüm beyin atrofi oranı da hastalık ve klinik progresyonla uyumludur (Fox ve ark., 1999, 2005; Jack ve ark., 2004).

Hipokampus hacmi tek başına AH'yi %90 doğrulukla saptayabilir, buna tau/aB42 oranı eklendiğinde bu doğruluk %95'e çıkar, son olarak bunlara retrosplenial kortikal kalınlık eklendiğinde ise %96 doğruluk oranıyla AH saptanabilmektedir (Walhovd ve ark. 2010).

2.2.3.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET, serebral kortikal metabolizmayı gösterir ve esas olarak sinaptik aktiviteyi yansıtmaktadır. 18-FDG PET kullanılan çalışmalarda, AH hastalarında sağlıklı yaşlılarla karşılaştırıldığında posterior singulat korteks, parietotemporal korteks ve prekuneusta anlamlı metabolizma azalması bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda FDG-PET'in duyarlılığı %94, özgünlüğü %73-78 arasındadır (Cummings, 2011). Bu bölgelerdeki hipometabolizma HKB'den AH'ye progresyonu göstermede yararlıdır. Kolay ulaşılabilir ve ekonomik bir yöntem olmaması PET'in en büyük dezavantajlarıdır.

Günümüzde AH'de amiloid birikimi in vivo olarak PET ile göstermek mümkün hale gelmiştir. En çok çalışılan ajan amiloid bağlayan ligand Pittsburgh bileşeni-PIB'dir. AH'de

PIB tutulumu %95-100 oranındadır ve en çok prefrontal korteks, prekuneus ve posterior singulat alanlarında görülmektedir. HKB hastalarındaki tutulum oranı sağlıklı yaşlılar ve AH hastaları arasında yer almaktadır (Quiqley ve ark., 2011).

2.2.4. Nörogörüntüleme

AH'de gözlenen nörodejenerasyon beyin dokularında belirgin bir azalmaya yol açmaktadır, bu da MRG taramalarında medial temporal lobda sinyal kaybı ve BOS'un bulunduğu alanlarda genişleme olarak görülmektedir. Geçen yüzyılın sonlarında, postmortem otopsi çalışmaları; ilerleyici AH patolojisinin temporospasyal bir örüntüye sahip olduğunu ve ilk olarak medial temporal lobun peririnal ve entorinal kortekslerinde başladığını, sonra sırayla diğer allokortikal bölgeler ve daha sonra frontal, temporal ve parietal lobların neokortikal asosiyasyon bölgelerine yayılarak devam ettiğini göstermiştir. Primer duyuşal motor alanlar görece korunmuştur ya da hastalığın oldukça ilerlemiş evrelerinde etkilenmektedir (Braak ve Braak, 1995).

MRG taramalarında görülen belirgin medial temporal lob atrofişi, postmortem çalışmalarda bu bölgede gözlenen en erken ve en şiddetli nörofibriler dejenerasyona karşılık gelmektedir. Dolayısıyla AH'ye bağlı atrofiyi inceleyen çalışmalar ilk olarak medial temporal lob yapılarının, özellikle hipokampusun volümetrik ölçümlerine odaklanmıştır (Seab ve ark., 1988; Killiany ve ark., 1993). AH hastalarında manuel olarak ölçülen hipokampus hacimleri aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %40'a varan tutarlı bir azalma göstermiştir. Bu da sadece MRG taramalarına bakarak oldukça yüksek bir grup ayrımı yapılmasına olanak sağlamıştır. Neokortikal tutulum AH'nin ileri evrelerinde görülmekte ve hastalık temporalardan parietale ve frontal ve oksipital loblara doğru azalan bir atrofi şiddeti göstermektedir (Rusinek ve ark., 1991; Teipel ve ark. 2003).

2.2.5. Elektrofizyolojik İncelemeler

2.2.5.1. Spontan Elektroensefalografi

AH ve HKB'de günümüze dek birçok spontan EEG çalışması yapılmıştır. AH ile ilişkili spontan EEG'de gözlenen patolojik değişiklikleri ortaya çıkarmak için birçok sinyal işleme tekniği kullanılmıştır (Jeong, 2004). Geçmiş EEG çalışmaları, AH hastalarında 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 göstermiştir (Yener ve ark.,

1996; Van der Hiele ve ark., 2007; Bhattacharya ve ark., 2011; Babiloni ve ark., 2006, 2010). EEG ritimlerinde bu yavaşlama genellikle demansın şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

Spontan EEG’de gözlenen delta gücündeki artışın, kolinerjik nörotransmitter sistemlerinin azalmış aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir (Dimpfel, 2005). Hayvanlarda yapılan lezyon çalışmalarında, asetilkolinin başlıca üretim alanı olan bazal gangliyonların tahribatını takiben, artmış delta aktivitesi saptanmıştır (Buzsaki ve ark., 1988).

AH hastalarında özellikle kortikal alfa 1 (8-10.5 Hz) gücünde santral, parietal, temporal ve limbik alanlarda azalma gözlenmiştir (Babiloni ve ark., 2004). Ancak, AH başlangıç yaşı bu bulguyu değiştirmektedir. Erken başlangıçlı AH hastaları, geç başlangıçlı hastalara oranla daha fazla fokal ya da yaygın EEG anomalileri göstermektedir (De Waal ve ark., 2011). Amnestik HKB hastalarında da parietookspital ve temporal alanlarda alfa 1 bant gücünde azalma gözlenmiştir. Bu bulguların AH/HKB hastalarında hipokampal hacim değişiklikleriyle korele olduğu bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2009).

HKB’de hastalığın progresyon belirteçleri, temporal ve oksipital bölgelerde delta ve teta ritimlerinde artış ve beta (Soininen ve ark., 1991; Jelic ve ark., 2000) ya da alfa (Coben ve ark., 1985) ritimlerinde azalma olarak gösterilmiştir. Lehmann ve ark. (2007) 116 erken evre AH hastası ve 45 sağlıklı kontrolün spontan EEG’lerini karşılaştırmış ve %85 duyarlılık ve %78 özgüllük bildirmiştir.

Osipova ve ark. (2005) AH’de alfa ritimlerinin parieto-oksipital alanlardan temporal alanlara kaydığını bildirmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, amnestik HKB hastalarının frontal delta ve oksipital teta gücünün sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Babiloni ve ark., 2010). Ayrıca, temporal ve parietal alanlardaki artmış delta ve teta aktivitesi ve temporal, parietal ve oksipital bölgelerdeki azalmış alfa gücü hipokampal atrofi ile ilişkili bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2009).

2.2.5.2. *Olaya İlişkin Potansiyeller*

P300 oddball paradigmasında hedef uyarana verilen yanıtların algı, odaklanmış dikkat, öğrenme ve çalışma belleği işlevleri tarafından aktive edildiği düşünülmektedir (Sutton ve ark., 1967; Polich, 1989a; Başar-Eroğlu ve Başar, 1991; Polich ve Kok, 1995; Kok, 1997). OİP’ler, zaman ve faz kilitli kognitif bir görev sırasında kaydedilen EEG’nin averajlanması ile

elde edilmektedir. P300, grup düzeyinde sağlıklı kontroller ve AH hastalarını ayırabilmektedir (Rossini ve ark., 2006).

Boylamsal OİP çalışmalarında, AH veya HKB’de P300 (Lai ve ark., 2010) ve N200 (Missonnier ve ark., 2007) latanslarında uzama ve N200 genliğinde (Papaliagkas ve ark., 2008) azalma gösterilmiştir. P300 latansındaki uzama başlangıçtaki kognitif skorlarla korelasyon göstermiştir (Papaliagkas ve ark., 2011a). AH’ye dönüşen HKB hastalarının Aß₄₂ düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük (Papaliagkas ve ark., 2009), N200 latanslarının uzun ve P300 latanslarının yaşla korele olduğu gösterilmiştir (Papaliagkas ve ark., 2011b). Bennys ve ark. (2007) uzamış P300 ve N200 latanslarını sağlıklı kontroller, HKB ve AH hastalarını ayırmak için kullanmıştır. AH hastalarının sağlıklı kontroller ve HKB hastalarından uzamış P300 latansları ile ayrımının duyarlılık oranları %87-95, özgüllük oranları %90-95 olarak bildirilmiştir; uzamış N200 latanslarının duyarlılık oranları ise %70-75, özgüllük oranları %70-90’tir. P300 genliğindeki düşüşün de AH hastaları ve sağlıklı kontrolleri %92 doğruluk oranıyla ayırabildiği bildirilmiştir (Chapman ve ark., 2007).

2.2.5.3. Olaya İlişkin Osilasyonlar

OİO’lar, OİP’lerin dijital filtreleme yöntemiyle delta, teta, alfa, beta ve gama frekans bantlarına ayrılmasıyla elde edilmektedir. Uyarılmış ve olaya ilişkin osilasyonlar, uyaran ve görev değerlendirmesi sırasında duyuşal ve kognitif işlevler hakkında bilgi vermektedir (Başar, 1992; Başar ve ark., 1997).

AH’de OİO çalışmalarında, frontal delta osilatuar yanıtlarının AH’de hem işitsel hem de görsel modalitede azaldığı gösterilmiştir (Yener ve ark., 2007; 2008, 2012; Caravaglios ve ark., 2008, 2010). Bu çalışmalarda oddball paradigması ile en çok etkilenen frekans bantlarının delta ve teta olduğu açıkça gösterilmiştir (Yener ve ark., 2007, 2008; Caravaglios ve ark., 2008, 2010). AH hastalarında olaya ilişkin teta osilasyonları frontal bölgede düşük faz kilitlenmesi göstermiştir (Yener ve ark., 2007). Delta osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin, hem görsel (Yener ve ark., 2008) hem de işitsel oddball paradigmasıyla (Caravaglios ve ark., 2008; Yener ve ark., 2012) fronto-santral bölgelerde azaldığı gözlenmiştir.

İşitsel delta osilatuar yanıtlarının sağlıklı kontroller, HKB olguları ve AH hastalarında dereceli bir azalma gösterdiği bildirilmiştir. Delta OİO yanıtlarında gözlenen bu genlik düşüşü

ve latans gecikmesi HKB ve AH arasındaki sürekliliği gösterir şekildedir (Başar ve ark., 2012; Yener ve Başar, 2013).

Caravaglios ve ark. (2008), işitsel *oddball* paradigması ile AH hastaları ve sağlıklı kontrollerde uyaran öncesi ve uyaran sonrası dönemde olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarını incelemiş ve AH hastalarında uyaran öncesi dönemde delta yanıtlarının yüksek olduğunu, ancak uyaran sonrası dönemde delta reaktivitesinin düştüğünü bildirmiştir. Sağlıklı kontrollerde ise uyaran sonrası dönemde uyaran öncesi döneme göre özellikle frontal alanlarda delta aktivitesinde güçlenme gözlenmiştir. Yener ve ark. (2008) benzer şekilde santral bölgelerde görsel delta OİO aktivitesinde azalma göstermiştir.

Önceki anatomik çalışmalar, AH'de frontal loblardaki patolojik tutulumun daha az belirgin olduğunu belirtse de (Braak ve ark., 1993), yeni çalışmalar in vivo amiloid görüntüleme ile AH'ye dönüşen HKB hastalarında amiloid birikiminin lateral frontal loblarda olduğunu göstermektedir (Koivunen ve ark., 2011). Bir çok farklı yöntem, erken evre AH'de limbik ve heteromodal kortikal bölgelerdeki etkilenme sonucu frontal lob işlevlerinde meydana gelen azalmayı ortaya koymuştur (DelaTour ve ark., 2004).

Grubumuzun önceki çalışmalarında, işitsel *oddball* paradigması ile sağlıklı kontroller ve HKB hastaları 0-300 ms ve 300-800 ms'lik zaman pencerelerinde delta (0.5-2.2) frekans aralığında karşılaştırılmış ve HKB hastalarının delta yanıtlarının frontal ve orta santral-parietal alanlarda sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur (Kurt ve ark., 2014). Görsel *oddball* paradigması ile elde edilen delta osilatuar yanıtlarının da HKB hastalarında frontal, santral ve parietal bölgelerde sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, AH'de olduğu gibi, HKB'de de kognitif görev sırasında frontal, santral ve parietal alanlarda olaya ilişkin delta osilasyonlarının hipoaktif olduğu görüşünü desteklemektedir (Yener ve ark., 2013). HKB hastalarında duyuşal uyarılmış ve olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, olaya ilişkin delta yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre düşüş gözlenirken, duyuşal uyarılmış delta yanıtlarının sağlıklılarından farklı olmadığı bildirilmiştir. Yazarlar, HKB'de kognitif networkler bozulurken, duyuşal *network*'lerin korunduğunu ifade etmişlerdir (Yener ve ark., submit edildi).

Missonnier ve ark. (2006) HKB hastalarında olaya ilişkin senkronizasyonu n-geri (*n-back*) çalışma belleği görevi ile analiz ettikleri boylamsal bir çalışma yürütmüşlerdir. Olaya

ilişkin senkronizasyon, kognitif görev sırasında elde edilen olaya ilişkin bant gücünün ölçüldüğü bir yöntemdir. Sonuçlar %87 duyarlılık ve %60 özgüllük oranıyla, ilerleyici HKB hastalarının, sabit HKB hastalarına göre daha yavaş teta senkronizasyonuna sahip olduklarını göstermiştir. Deiber ve ark. (2007) çalışma belleği görevleriyle pasif görevlerin sonuçlarını karşılaştırmışlar ve indüklenmiş frontal teta aktivitesinin uyarana olan odaklanmış dikkat ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Görsel kognitif görev sırasındaki genel teta aktivitesi sağlıklı kontroller ve ilerleyici veya sabit HKB grupları arasında bir farklılık göstermemiştir. Yazarlar, HKB’de görsel uyarının birincil kortikal işlemlerden etkilenmediğini ifade etmişlerdir. Deiber ve ark.’ın (2009) HKB hastaları ve sağlıklı kontrollerde olaya ilişkin senkronizasyonu boylamsal olarak incelediği çalışmada, indüklenmiş teta genliğinin ilerleyici HKB olgularında azalma gösterdiği gözlenmiş, ancak sabit HKB olgularında indüklenmiş teta genliği açısından yaşlı kontrollerden bir farklılık bulunmamıştır.

Aynı grubun ilerleyici ve sabit HKB hastalarıyla yaptıkları diğer bir boylamsal çalışma, ilerleyici HKB olgularının sabit HKB olgularına kıyasla yüksek gama fraktal boyut değeri gösterdiğini açığa çıkarmıştır (Missonnier ve ark., 2010). Grunwald ve ark. (2002) HKB’de parietookspital bölgeler üzerindeki teta reaktivitesinin dokunsal görevler sırasında azaldığını rapor etmişlerdir.

Güntekin ve ark.’ın (2013) çalışmasında, sağlıklı kontroller ve HKB hastaları hedef ve hedef olmayan uyaranlarda olaya ilişkin beta gücü açısından karşılaştırılmış ve HKB hastalarında hedef ve hedef olmayan uyaranlara verilen olaya ilişkin beta gücünde düşüş görülmekle birlikte bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmadığı sonucuna varılmıştır (Güntekin ve ark., 2013).

3. GEREC VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma boyamsal bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri Ve Zamanı

Çalışma, Temmuz 2010 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (DEÜTF) yürütülmüştür. Klinik değerlendirmeler DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'nda, nöropsikolojik değerlendirmeler ve EEG çekimleri DEÜ Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma Merkezi'nde, EEG analizleri DEÜ Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma Merkezi ve T.C. Kültür Üniversitesi Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi'nde ve MRG çekimleri ise DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmanın örneklem grubunu, bir yıl arayla nörolojik bakı, nöropsikolojik testler, EEG ve MRG çekimleri yapılmış sağlıklı kontroller ve HKB hastaları oluşturmuştur. Çalışmamıza ilk yıl DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'na unutkanlık şikayeti ile başvuran 25 HKB hastası ile hastaların kan bağı olmayan yakınları ve DEÜ Hastanesi ilan panolarında yapılan duyurular aracılığıyla kendilerine ulaşılan 27 sağlıklı gönüllü birey katılmıştır. Her iki gruptan çalışmaya dahil edilemeyen olgu sayısı, dışlama kriterleri ile birlikte Tablo 1'de gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan 25 HKB hastasının 13'ü bir yıl içerisinde işlevselliğini yitirerek Alzheimer'a dönüşmüş ve ilaç tedavileri başlamıştır. Bu kişiler çalışmada ilerleyici HKB olarak adlandırılmıştır. Bir yıl içerisinde nörolojik bakı, kognitif skorlar ve işlevsellik açısından değişiklik göstermeyen 12 olgu ise çalışmada sabit HKB olarak adlandırılmıştır.

Çalışmamızın olaya ilişkin delta osilasyonlarının incelendiği elektrofizyolojik kısmına, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'na unutkanlık şikayeti ile başvuran ardışık 22 HKB hastası (yaş ortalaması: 75.32, yaş aralığı: 57-86) ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından fark gözlenmeyen 23 sağlıklı kontrol olgusu (yaş ortalaması: 70.78, yaş aralığı: 61-93) dahil edilmiştir. HKB grubunun eğitim yılı ortalaması 8.6 yıl iken; kontrol grubunda 9.8 yıldır ($p=0.398$) (Tablo 2). Bir yıllık izlem sonunda, bu hastalardan 8'i sabit HKB, AH'ye dönüşen 14'ü ise ilerleyici HKB tanısı almıştır.

Tablo 2. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan olguların ilk demografik ve nöropsikolojik özellikleri

	Kontrol (N=23) Ort. (SD)	HKB (N=22) Ort. (SD)	<i>p</i>
Yaş	69.78 (8.44)	74.32 (6.67)	0.053
Eğitim	9.83 (4.97)	8.64 (4.35)	0.398
Cinsiyet (E/K)	9/14	15/7	0.051
El Tercihi (Sağ/Sol)	21/2	22	0.164
MMDT	29.09 (0.99)	25.15 (3.13)	0.000
ÖSBST	115.39 (11.47)	63.86 (15.28)	0.000
İleri Sayı Menzili	4.96 (1.02)	5.00 (1.14)	0.894
Geri Sayı Menzili	4.13 (1.49)	3.38 (1.12)	0.068
Sözel Kategorik Akıcılık	21.48 (4.47)	16.36 (3.91)	0.000
Stroop (sn)	46.41 (16.39)	80.90 (52.51)	0.010

HKB: hafif kognitif bozukluk, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, sn: saniye, SD: standart deviasyon, E: erkek, K: kadın, ^a bağımsız örneklem t-testi, ^b ki-kare testi

Tablo 3. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan olguların ikinci demografik ve nöropsikolojik özellikleri

	Kontrol (N=23) Ort. (SD)	HKB (N=22) Ort. (SD)	<i>p</i>
Yaş	70.78 (8.44)	75.32 (6.67)	0.053
Eğitim	9.83 (4.97)	8.64 (4.35)	0.398
Cinsiyet (E/K)	9/14	15/7	0.051
El Tercihi (Sağ/Sol)	21/2	22	0.164
MMDT	29.48 (0.84)	24.64 (3.63)	0.000
ÖSBST	122.39 (13.07)	63.59 (16.25)	0.000
İleri Sayı Menzili	4.91 (1.08)	5.00 (1.15)	0.796
Geri Sayı Menzili	4.04 (1.06)	3.18 (1.22)	0.015
Sözel Kategorik Akıcılık	20.65 (4.24)	15.68 (5.79)	0.002
Stroop (sn)	45.95 (11.33)	65.42 (21.10)	0.001

HKB: hafif kognitif bozukluk, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, sn: saniye, SD: standart deviasyon, E: erkek, K: kadın, ^a bağımsız örneklem t-testi, ^b ki-kare testi

Tablo 4. Çalışmanın elektrofizyolojik kısmına katılan sabit ve ilerleyici HKB olgularının ilk demografik ve nöropsikolojik özellikleri

	Sabit HKB (N=8) Ort. (SD)	İlerleyici HKB (N=14) Ort. (SD)	<i>p</i>
Yaş	76.50 (4.87)	73.07 (7.39)	0.402
Eğitim	8.25 (4.65)	8.85 (4.33)	0.920
Cinsiyet (E/K)	6/2	9/5	0.132
MMDT	25.14 (1.57)	25.36 (4.00)	0.479
ÖSBST	62.00 (9.27)	64.92 (18.09)	0.482
İleri Sayı Menzili	4.75 (0.71)	5.15 (1.34)	0.750
Geri Sayı Menzili	3.00 (1.41)	3.61 (0.87)	0.456
Sözel Kategorik Akıcılık	16.37 (4.07)	16.36 (3.97)	0.815
Stroop (sn)	103.43 (67.11)	68.77 (40.73)	0.183

HKB: hafif kognitif bozukluk, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, sn: saniye, SD: standart deviasyon, E: erkek, K: kadın, ^a bağımsız örneklem t-testi, ^b ki-kare testi

Tablo 5. Çalışmaya katılan sabit ve ilerleyici HKB olgularının ikinci demografik ve nöropsikolojik özellikleri

	Sabit HKB (N=8) Ort. (SD)	İlerleyici HKB (N=14) Ort. (SD)	<i>p</i>
Yaş	77.50 (4.87)	74.07 (7.39)	0.402
Eğitim	8.25 (4.65)	8.85 (4.33)	0.920
Cinsiyet (E/K)	6/2	9/5	0.132
MMDT	23.62 (3.02)	25.21 (3.92)	0.267
ÖSBST	61.00 (11.62)	65.07 (18.63)	0.482
İleri Sayı Menzili	4.50 (0.75)	5.28 (1.27)	0.127
Geri Sayı Menzili	2.75 (0.89)	3.43 (1.34)	0.127
Sözel Kategorik Akıcılık	14.75 (5.67)	16.21 (6.00)	0.525
Stroop (sn)	77.17 (22.64)	60.00 (18.80)	0.152

HKB: hafif kognitif bozukluk, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, sn: saniye, SD: standart deviasyon, E: erkek, K: kadın, ^a bağımsız örneklem t-testi, ^b ki-kare testi

Çalışmamızın vMRG ölçümlerinin incelendiği kısma yaş, cinsiyet ve eğitim açısından fark gözlenmeyen 15 sağlıklı kontrol ve 15 HKB hastası dahil edilmiştir. Olaya ilişkin delta osilasyonları ve vMRG bulguları arasındaki korelasyon analizi ise 12 sağlıklı kontrol, 17 HKB hastasında incelenebilmiştir.

3.3.1. Sağlıklı Kontroller ve HKB Hastalarının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Petersen kriterleri doğrultusunda; günlük yaşam işlevleri korunmakla birlikte, yakınları ya da kendileri tarafından belirtilen unutkanlık şikayeti olup, nöropsikolojik değerlendirmede epizodik bellek testinden elde ettiği öğrenme puanı ve serbest hatırlama skorunun normatif verilerin 1-1.5 standart sapma altında olduğu belirlenen ve demansı olmayan olgular HKB grubuna dahil edilmiştir (Petersen ve ark., 1999). Laboratuvar bulgularında, bellek bozukluğuna neden olabilecek diğer nedenlere rastlanan ya da MR görüntülerinde vasküler lezyonu olan hastalar ile düzenli antidepresan, nöroleptik, anti-epileptik ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Olgulardan hiçbiri kafa travması, diğer herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik rahatsızlık öyküsü bildirmezken; tümü, işitme düzeylerinin normal olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontroller, kognitif açıdan sağlıklı, epizodik bellek skorları normatif veriler doğrultusunda normal ve Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) skoru 0 olan bireylerdir.

Depresif komorbiditenin karıştırıcı etkisini önlemek amacıyla her iki gruptan, öz bildirim dayalı bir ölçek olan, Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden (*Geriatric Depression Scale, GDS*), 11 üzeri puan alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 6. Dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmeyen olgu sayıları

Dışlama Kriteri	Sağlıklı Kontroller	HKB Hastaları
Artefaklı EEG, yetersiz epok sayısı	4	3
MR Çekimi	13	10

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali katılımcılardan alınan EEG kayıtları ve MRG taramalarıdır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişkenler: Tüm beyin ile sağ ve sol hipokampus hacim ölçümleri.

Bağımlı Değişkenler: Delta OİO yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlikleri; NPD skorları.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Klinik Değerlendirme

Tüm olguların düzenli olarak ayrıntılı nörolojik muayene ve kognitif değerlendirmeleri yapılmıştır. MRG çekimi için onam veren tüm olgulara beyin görüntüleme uygulanmıştır. HKB olgularının rutin laboratuvar incelemeleri (kan şekeri, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tiroid hormon testleri ve B12 vitamin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı) yapılmıştır.

3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Tüm olgulara, konusunda uzman bir nöropsikolog tarafından uygulanan nöropsikolojik değerlendirme bataryasında yer alan testlerden en önemlileri aşağıda tanıtılmaktadır. Sözel bellek, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST) ile; görsel bellek, Wechsler Bellek Skalası (WMS-R) Görsel Üretim alt testi ile; yürütücü işlevler Stroop testi ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi ile ve dikkat, Sayı Menzili Testi ile değerlendirilmiştir. Nöropsikolojik test örnekleri Ek-4'te sunulmuştur.

3.6.2.1. Sözel bellek

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

ÖSBST'de, on beş kelimedenden oluşan liste, toplam on kez, her bir kelime bir saniye hızında olmak üzere yüksek sesle okunur. Hastadan her deneme sonunda olabildiğince çok kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir (kısa süreli serbest hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez kelimeler okunmadan, hasta listedeki kelimelerden aklında kalanları söyler (gecikmeli serbest hatırlama). Hatırlayamadığı kelimeler için her bir kelimeye karşılık üç kelimenin yer aldığı tanıma listesinden hastanın kelimeleri tanınması istenir (tanıma).

3.6.2.2. Görsel bellek

WMS-R, görsel üretim testi

Görsel Üretim Testi'nde, üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir, böylece kısa süreli hatırlama değerlendirilir. Aradan 30-40 dakika geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir ve gecikmeli hatırlama değerlendirilir.

3.6.2.3. Dikkat

WMS-R sayı menzili testi (SMT)

SMT, 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan İleri Sayı Menzili (İSM) ile 7 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan Geri Sayı Menzili (GSM) testini içermektedir. İSM'de uygulayıcı her sayı bir saniyeye karşılık gelecek hızda yüksek sesle sayıları okur ve hastadan sayıları aynı sırada tekrar etmesi istenir. GSM'de ise sayılar yine aynı şekilde okunur ancak bu kez hastadan sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki sayı menziliinde üstüste hata yapılması durumunda test sonlandırılır. Bu araştırmada İSM ve GSM olmak üzere toplam iki skor göz önünde bulundurulmuştur.

3.6.2.4. Yürütücü İşlevler

Stroop testi, sözel akıcılık testi

Stroop Testi, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuğun ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. İlk aşamada hastadan kutucukların renklerini olabildiğince hızlı bir şekilde söylemesi istenir. İkinci aşamada uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okuması, üçüncü aşamda ise; uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci ve üçüncü aşamalar arasındaki süre enterferansa duyarlılığını, hata sayısı inhibisyon kontrolünü ölçmektedir.

Sözel Kategorik Akıcılık Testi'nde hastadan bir dakika içinde olabildiğince fazla sayıda hayvan ismi sayması istenir.

3.6.2.5. Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum Testi (MMDT) kişilerin zaman ve yer oryantasyonu, bellek, dikkat, dil ve görsel mekânsal işlevlerini ölçen bilişsel bir tarama aracıdır ve kullanımı yaygındır. Bilişsel değişikliklerin ağırlığını ve zaman içindeki değişimini gösteren bir test olarak tasarlanmıştır. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Güngen ve ark., 2002).

MMDT’de en yüksek puan 30’dur. Puanlar zaman ve mekan oryantasyonu 10, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puan bellek, 5 puan dikkat, 8 puan dil ve 1 puan görsel-mekansal işlevler olacak şekilde 30’a tamamlanmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de bir tanı aracı olarak kullanılmasa da kişilerin bilişsel yıkımı konusunda yardımcı bir test olarak yararlı olduğu düşünülmektedir.

3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.6.3.1. Uyaran ve Paradigma

Deneylerde klasik işitsel oddball paradigması kullanılmıştır. Oddball paradigmasında ses 80 dB şiddetinde, 40/120 oranında beliren hedef uyaran için 1600 Hz tonunda ve 80/120 oranında beliren standart uyaran için 1500 Hz tonunda verilmiştir. Tonlar arası süre 3 ve 7 sn arasında rastgele aralıklarda değişmektedir. İşitsel uyaran 16 ms yükselme 50 ms düşme süresiyle 1000 ms uzunluğunda iki hoparlörden verilmiştir. Katılımcılardan hedef uyarıyı zihinsel olarak saymaları istenmiştir. Olaya ilişkin osilasyonların açığa çıktığı sürede HKB olguları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında biraz daha az olmak üzere, tüm katılımcılar hedef uyarıyı yeterli doğrulukta (hata oranı <%10) saymıştır.

3.6.3.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama

EEG kayıtları faraday kafesi ve ses yalıtımı bulunan izole bir odada sabah saatlerinde gerçekleştirilmiştir. EEG, uluslararası 10-20 sistemine göre, elastik bir bone üzerine (Easy-cap) yerleştirilmiş olan, F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ Ag/AgCl elektrotlarından kaydedilmiştir. Bağlantılı kulak memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanılmıştır. EOG, sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 kΩ’dan daha azdır. EEG, 0.01 – 250 Hz band limidi olan BrainAmp 32-kanal DC amplifier cihazı ile 500 Hz örneklem hızında dijital ortama aktarılmıştır. Artifakt (örn. göz hareketi ya da göz kırpması) içeren epoklar çevrimdışı olarak temizlenmiştir. Tüm

elektrot bölgesi ve deneysel koşul için özne ortalamaları ve genel grup ortalamaları hesaplanmıştır.

3.6.3.3. Güç Spektrumu ve Dijital Filtreleme

Frekans özelliklerinin sayısal değerlendirmesi Hızlı Fourier Dönüşümü [Fast Fourier transform (FFT)] ile yapılmıştır. Saçlı deriden kaydedilen EEG sinyali beyin elektriksel aktivitesindeki dalgalanmaların zaman içerisindeki değişimini göstermektedir. Farklı frekans aralıklarındaki osilasyonların katkısıyla oluşan bu zaman serilerini ayrıştırmak için kullanılan yöntemlerden biri olan *FFT*, elde edilen EEG verisinin, frekansların farklı zaman dilimleri içerisindeki güç spektrumunu (*power spectrum*) hesaplama olanağı sağlar.

X_n bir kesikli zaman dizisi olmak üzere ($X_n = X(nDt)$, $T = ((N-1) Dt)$) formunun FFT kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu durumda X_n 'nin Y_k 'sinin Fourier dönüşümü:

$$Y_k = Y(\omega_k) = \sum_{n=0}^{N-1} X_n \exp(-i2\pi N^{-1}nk); \quad \omega_k = 2\pi kT^{-1}$$

Olmaktadır ve bu formülde $Y_k = a_k + ib_k$ geometrik ortalamaları güç spektrumuna karşılık gelen karmaşık Fourier katsayılarıdır.

Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar elektrofizyolojik ölçümlerde AH ve HKB'de en belirgin farklılığın delta frekans aralığında olduğunu gösterdiği için bu çalışmada da HKB hastaları ve sağlıklı kontrollerin delta yanıtları incelenmiştir. Dijital filtreleme için geleneksel delta frekans aralığı 0.5-3.5 Hz belirlenmiştir. *Band pass* filtre *slope*'u 48 dB/octave olarak alınmıştır. Her iki grubun tepeden-tepeye maksimum genlik ölçümleri 0-800 ms zaman aralığında yapılmıştır. Tüm katılımcıların özne ortalamalarına dayanarak grupların genel ortalamaları elde edilmiştir.

Analiz başlangıcında, FFT ile analiz edilen güç spektrumu hangi frekans pencerelerinin olaya ilişkin yanıt içerdiğini öngörür. Filtrelenmiş yanıtların analizleri öncesinde olaya ilişkin güç spektrumu aracılığıyla frekans aralıkları belirlenmiştir. FFT analizinde *Hanning Window* (%10) kullanılmıştır.

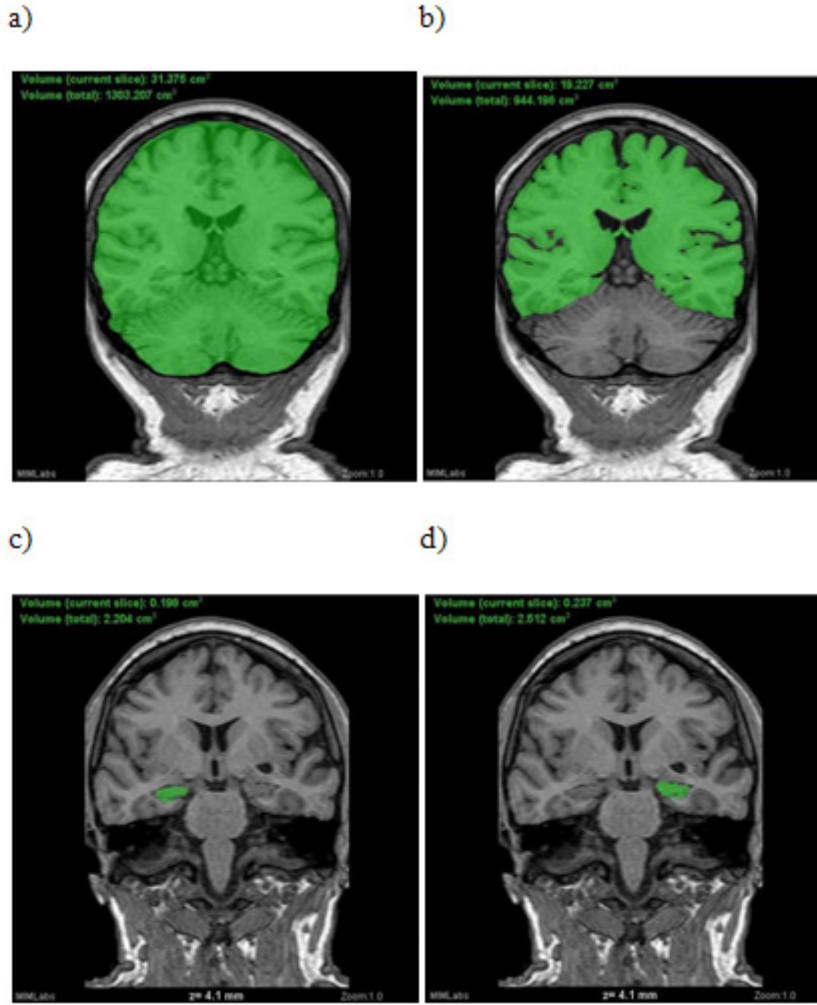
Analizin zaman aralığında yapılması önemlidir. Güç spektrumu zaman bilgisi içermez. Bu, güç spektrumunun uyarana faz-kilitli olan ya da faz-kilitli olmayan yanıtların bir belirtici olmadığı anlamını taşır. Diğer yandan seçici olarak filtrelenmiş olaya ilişkin delta yanıtı (0.5-3.5 Hz) zaman ekseninde maksimum delta yanıtını gösterir ve faz kilitlenmesi ve frekans güç spektrumu hakkında bilgi verir. Yüksek genlik, faz kilitlenmesinden, güç spektrumundaki yükselmeden ya da her ikisinin ortak etkisinden kaynaklanabilir.

3.6.4. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri

MRG taramaları, DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla Philips Achieva MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) kullanılarak yapılmıştır. Olguların taramaları, aksiyel T2 ağırlıklı Turbo Spin Eko (TSE) (FOV: 230 mm, matrix: 176 x 256, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, TR: 2200 ms, TE: 120 ms, NEX: 2), aksiyel proton dansite ağırlıklı TSE (FOV: 230 mm, matrix: 176 x 256, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, TR: 2200 ms, TE: 20 ms, NEX: 2), aksiyel T1 ağırlıklı Inversion Recovery (IR) (FOV: 220 mm, matriks: 176 x 256, kesit kalınlığı: 2 mm, TR: 2016 ms, TE: 14 ms, NEX: 1) ve koronal üç boyutlu (3B) T1 ağırlıklı Gradient Eko (GRE) (FOV: 230 mm, matriks: 400 x 512, kesit kalınlığı: 1 mm, TR: 25 ms, TE: 30 ms, NEX: 1, flip angle: 30) sekanslarından oluşan standart protokol uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Hacim ölçümleri yarı-otomatik işaretleme ve hacim değerlendirme bilgisayar yazılımı olan LAVA (The Lesion Annotation and Volume Assessment Tool) (Medical Image Mining Laboratories USA, New York, www.mimlabs.com) programı kullanılarak yapılmıştır.

Ölçümler, olguların tanısına çalışma süresince kör olan bir nöroradyolog ve bir medikal fizik uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm beyin (gri cevher + beyaz cevher), sağ/sol hipokampus ve intrakranyel (tüm beyin + BOS + serebellum) hacimleri koronal 3B T1A GRE görüntüler üzerinde yapılmıştır.

Bireylerin kafa büyüklüğünden kaynaklanan kişiler arası farkları düzeltmek için normalizasyon aşamasında intrakranyel hacim kullanılmıştır. Hipokampal hacim değerlerinin normalizasyonu için; "Hipokampus hacmi/intrakranyel hacim x 1000", tüm beyin hacmi değerlerinin normalizasyonu için; "Tüm beyin hacmi/intrakranyel hacim x 1000" formülü uygulanmıştır.



Şekil 1. LAVA programı kullanılarak bir sağlıklı kontrolde a) intrakranyel hacim b) tüm beyin hacmi c) sağ hipokampus d) sol hipokampus ölçümünü gösteren örnek kesitler

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırma 2010 yılının temmuz ayında, olguların ilk klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri, elektrofizyolojik çekimleri ve MRG taramaları ile başlamıştır. Araştırmaya olgu alımı Nisan 2014 yılına kadar devam etmiştir. Olguların ikinci klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri, elektrofizyolojik çekimleri ve MRG taramaları ortalama 12 ay arayla yapılmıştır. Delta osilatuar yanıtlarının genlik değerlendirmeleri ve vMRG ölçümleri Nisan 2014'de tamamlanmıştır. Ardından istatistiksel analizler yapılmış ve Mayıs 2014'den itibaren araştırmanın sonuç raporları ve poster, sözel bildiriler hazırlanıp, bir adet makale yayına hazır hale getirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 7. Araştırma Takvimi

İş Paketleri	
Elektrofizyolojik veriler	Temmuz 2010 – Nisan 2014
Nöropsikolojik testler	Temmuz 2010 – Nisan 2014
MKG incelemeleri	Temmuz 2010 – Nisan 2014
Elektrofizyolojik verilerin analizi	Ağustos 2010 – Mayıs 2014
İstatistiksel Analiz	Nisan – Mayıs 2014
Rapor ve yayınların hazırlanması	Ocak – Haziran 2014

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanılmıştır.

3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının nöropsikolojik test skorları, bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Sabit ve ilerleyici HKB olgularının nöropsikolojik test skorları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontroller, HKB olguları ve HKB olgularının alt gruplarının birinci ve ikinci nöropsikolojik test skorları ise Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır.

3.8.2. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtlarının Değerlendirilmesi

İlk ve ikinci çekimlerde delta (0.5-3.5 Hz) frekans bandında elde edilen tepeden-tepeye maksimum genlik yanıtları tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Bu analizde olgu grupları ilk olarak sağlıklı kontrol ve HKB olmak üzere, olgular arası faktör (between subjects factor) olarak alınmıştır. Olgu içi faktör olarak (within subjects factor) 2 zaman (ilk çekim, ikinci çekim) x 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) kullanılmıştır. Daha sonra ayrı ayrı birinci ve ikinci zamanlarda, olgu içi faktör olarak (within subjects factor) 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) bakılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Daha sonra HKB olguları, sabit ve ilerleyici HKB olmak üzere ikiye ayrıldığında; tekrarlayan ölçümlerle ANOVA, olgular arası faktör (sağlıklı kontrol, sabit HKB, ilerleyici HKB) ve olgu içi faktör olarak 2 zaman (ilk çekim, ikinci çekim) x 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) olarak yapılmıştır. Daha sonra ayrı ayrı birinci ve ikinci zamanlarda, olgu içi faktör olarak (within subjects factor) 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) bakılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Grup sayılarının eşitsizliği nedeniyle, post-hoc analizler Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sağlıklı kontroller, HKB olguları ve HKB olgularının alt gruplarının birinci ve ikinci EEG çekimlerinden alınan delta OİO'ları arasında fark olup olmadığı Wilcoxon testi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Yapılan güç spektrumu incelemelerinde, HKB olgularının ikinci çekimlerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bir yavaşlama gözlenmiş, bu nedenle grupların delta frekans aralığındaki en yüksek genlikleri ölçülmüştür. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA, olgular arası faktör (sağlıklı kontrol, sabit HKB, ilerleyici HKB) ve olgu içi faktör olarak 2 zaman (ilk çekim, ikinci çekim) x 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) olarak yapılmıştır. Daha sonra ayrı ayrı birinci ve ikinci zamanlarda, olgu içi faktör olarak (within subjects factor) 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) bakılmıştır. Daha sonra HKB olguları, sabit ve ilerleyici HKB olmak üzere ikiye ayrılarak, yine sağlıklı kontroller ile tekrarlayan ölçümlerle ANOVA kullanılarak karşılaştırılmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8.3. *Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi*

Sağlıklı kontroller ile HKB olguları arasında normalize sağ ve sol hipokampal hacim ile tüm beyin hacim değerleri açısından fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olguları arasında normalize sağ ve sol hipokampal hacim ile tüm beyin hacim değerleri açısından fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Post-hoc analizler Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sağlıklı kontroller, HKB olguları ve HKB olgularının alt gruplarının birinci ve ikinci vMRG ölçümlerinden alınan normalize tüm beyin hacmi, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacim değerleri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon testi ile incelenmiştir. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8.4. Nöropsikolojik Test Skorları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu

Grupların nöropsikolojik test skorları ile vMRG ölçümleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8.5. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu

Grupların elektrofizyolojik ölçümlerinden elde edilen delta (0.5-3.5 Hz) tepeden-tepeye maksimum genlik değerleriyle vMRG ölçümleri arasındaki ilişki, yaşı ortak değişken olarak alındığı parsiyel korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli sınırlılığını araştırmayı sürdürmekten vazgeçen hasta ve sağlıklı kontroller oluşturmaktadır. Her iki grupta da ikinci kez MRG taraması yapılabilen olgu sayısı azdır.

Araştırmada işitsel paradigma kullanılmış ve araştırmaya katılan olguların işitme güçlükleri olup olmadığına, öznel ifadelerine dayanılarak ve deney sırasında deneme çekimlerinde sesleri ayırt edememelerine göre karar verilmiştir. Araştırmada odyometri cihazının kullanılmamış olması bir başka kısıtlılığı oluşturmaktadır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Araştırma 2009 yılında “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu” Tarafından 84/2009 protokol no ile onaylanmıştır. (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklılardan bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istenmiştir. Etik kurul onayı ve onam formu örneği ekte sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları

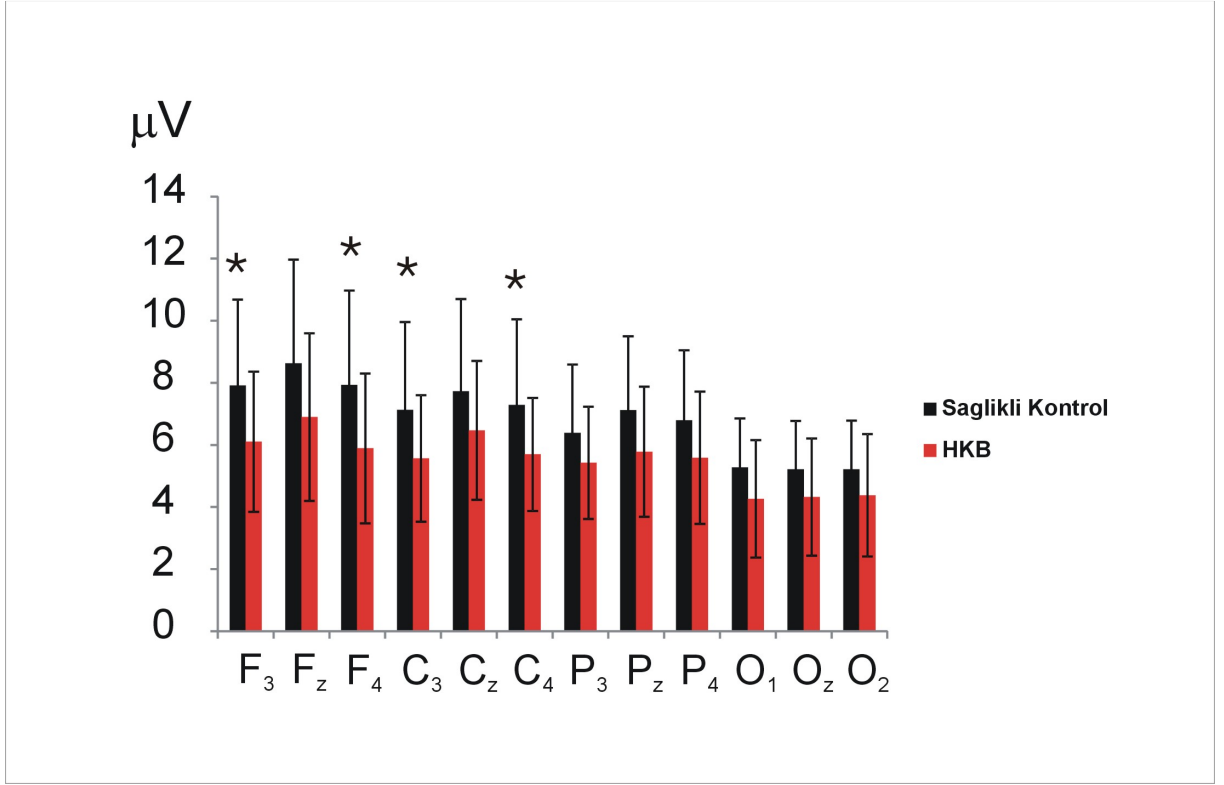
HKB olguları ve kontrol gruplarının ilk ve ikinci çekimlerinde alınan delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{1,43}=11.394$, $p=0.002$) bulunmuştur.

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının ilk çekimlerinde delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{1,43}=5.511$, $p=0.024$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, HKB olgularının delta yanıtlarının F_3 , F_4 , C_3 ve C_4 kanallarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir.

Tablo 8. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri

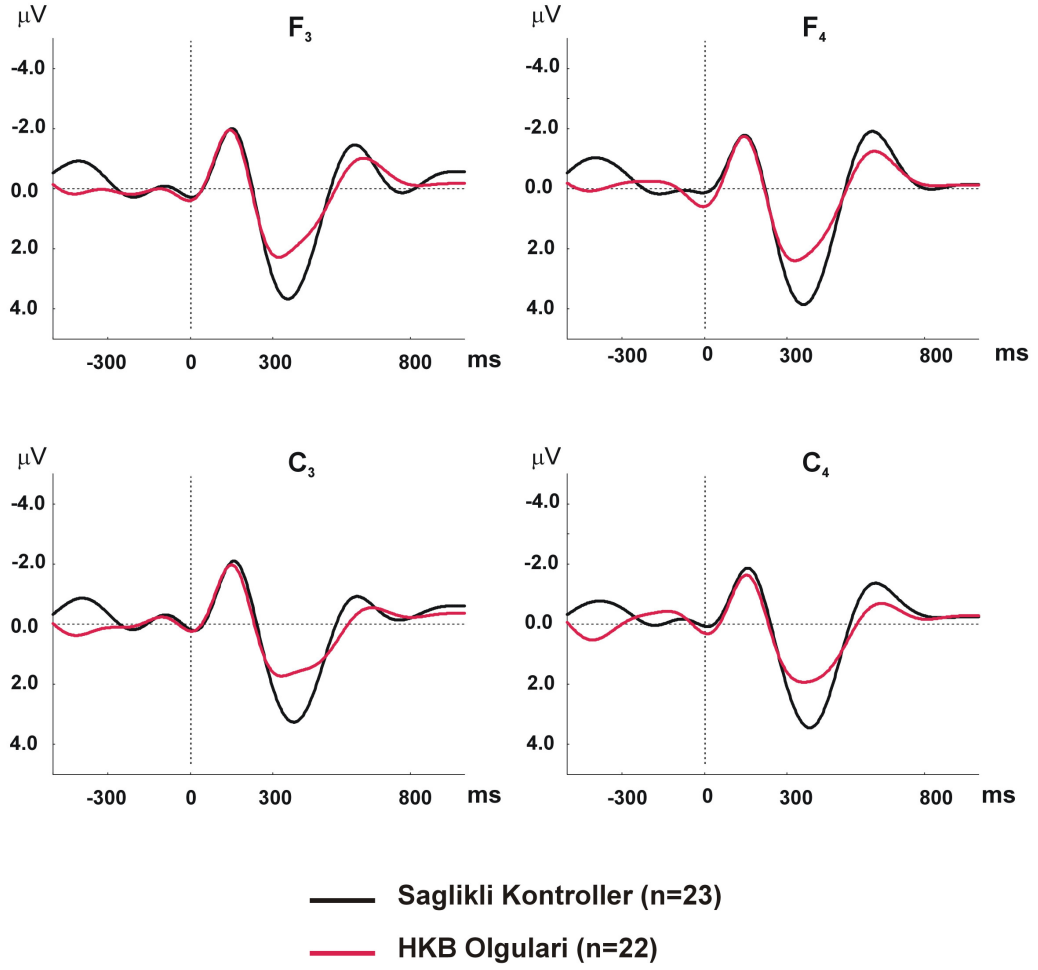
Lokasyon	Sağlıklı Kontrol (n=23)	HKB (n=22)	<i>p</i> değeri
	Ort. μV (SD)	Ort. μV (SD)	
F₃	7.91 (2.77)	6.11 (2.26)	0.022
F _z	8.63 (3.34)	6.89 (2.70)	0.063
F₄	7.93 (3.04)	5.89 (2.41)	0.017
C₃	7.13 (2.82)	5.56 (2.03)	0.039
C _z	7.72 (2.97)	6.47 (2.23)	0.117
C₄	7.29 (2.76)	5.69 (1.82)	0.028
P ₃	6.38 (2.21)	5.42 (1.81)	0.119
P _z	7.11 (2.38)	5.78 (2.10)	0.053
P ₄	6.79 (2.26)	5.58 (2.13)	0.073
O ₁	5.27 (1.58)	4.26 (1.89)	0.058
O _z	5.21 (1.55)	4.32 (1.89)	0.089
O ₂	5.21 (1.57)	4.38 (1.97)	0.122

Ort: Ortalama, μV : mikrovolt, SD: standart deviasyon



Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları

* Sağlıklı kontroller ve HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.



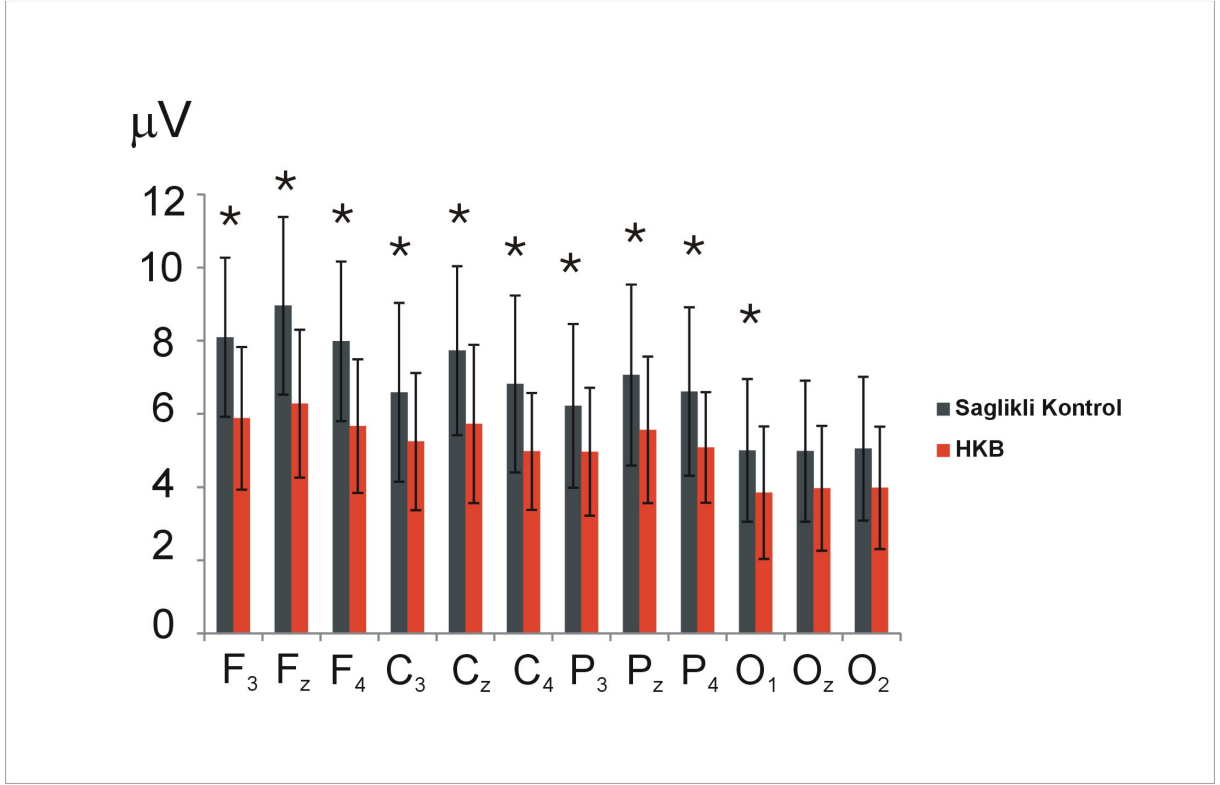
Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk çekimlerinde F₃, F₄, C₃ ve C₄ elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının ikinci çekimlerinde delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{1,43}=11.824$, $p=0.001$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, HKB olgularının delta yanıtlarının F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄ ve O₁ kanallarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir.

Tablo 9. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri

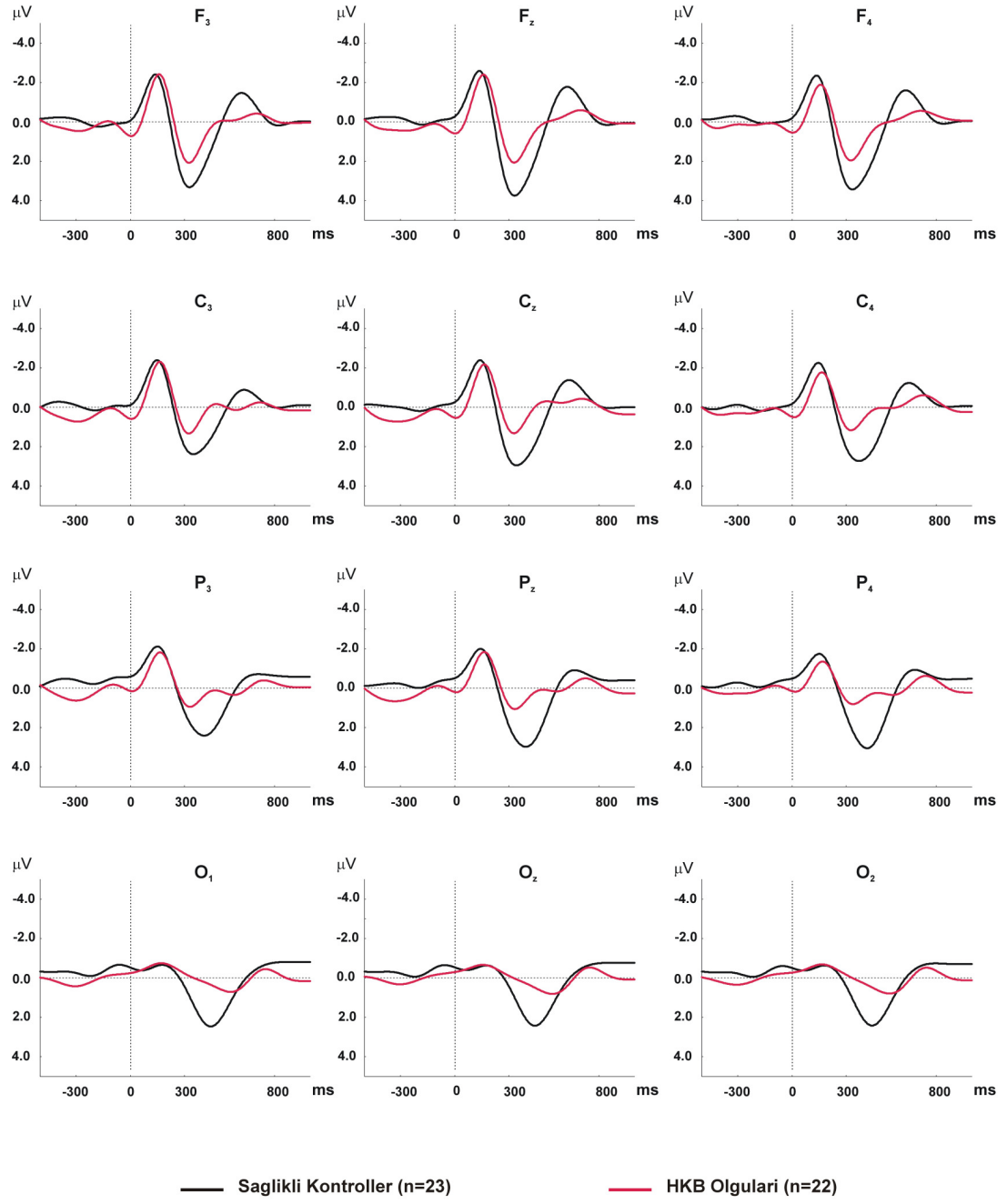
Lokasyon	Sağlıklı Kontrol (n=23)	HKB (n=22)	<i>p</i> değeri
	Ort. μ V (SD)	Ort. μ V (SD)	
F3	8.09 (2.17)	5.88 (1.95)	0.000
Fz	8.95 (2.43)	6.28 (2.02)	0.000
F4	7.98 (2.18)	5.67 (1.82)	0.045
C3	6.59 (2.44)	5.24 (1.87)	0.004
Cz	7.73 (2.31)	5.73 (2.16)	0.004
C4	6.82 (2.42)	4.97 (1.60)	0.004
P3	6.22 (2.24)	4.97 (1.75)	0.042
Pz	7.06 (2.47)	5.56 (2.00)	0.031
P4	6.61 (2.30)	5.08 (1.51)	0.012
O1	5.00 (1.95)	3.85 (1.81)	0.046
Oz	4.98 (1.93)	3.97 (1.71)	0.069
O2	5.05 (1.96)	3.98 (1.67)	0.056

Ort: Ortalama, μ V: mikrovolt, SD: standart deviasyon



Şekil 4. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları

* Sağlıklı kontroller ve HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.



Şekil 5. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci çekimlerinde alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları

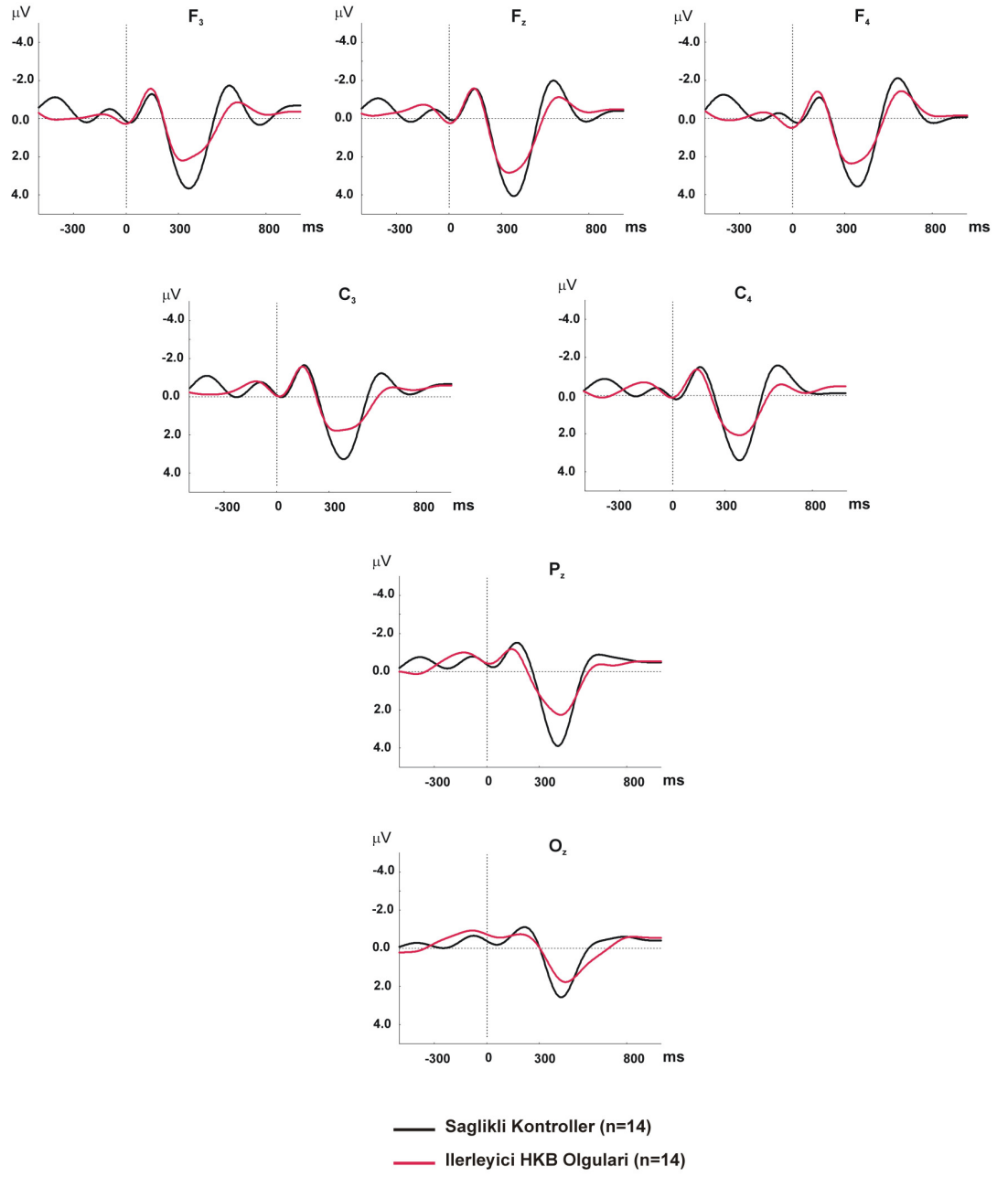
HKB olguları sabit ve ilerleyici olmak üzere iki gruba ayrıldığında; sağlıklı kontroller, sabit HKB olguları ve ilerleyici HKB olgularının ilk ve ikinci çekimlerinde alınan delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{2,42}=7.671$, $p=0.001$) bulunmuştur.

Sağlıklı kontroller ile sabit ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkının ($F_{2,42}=3.211$, $p=0.050$) anlamlılık sınırlarına yakın olduğu gözlenmiştir. Mann Whitney U testi sonuçları, ilerleyici HKB olgularının delta yanıtlarının F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_4 , P_z ve O_z elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir (sırasıyla; $p=0.005$, $p=0.039$, $p=0.039$, $p=0.015$, $p=0.049$, $p=0.033$, $p=0.039$). Aynı zamanda ilerleyici HKB olgularının delta yanıtları F_3 elektrot bölgesinde sabit HKB olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0.024$). Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olguları arasında fark gözlenmemiştir.

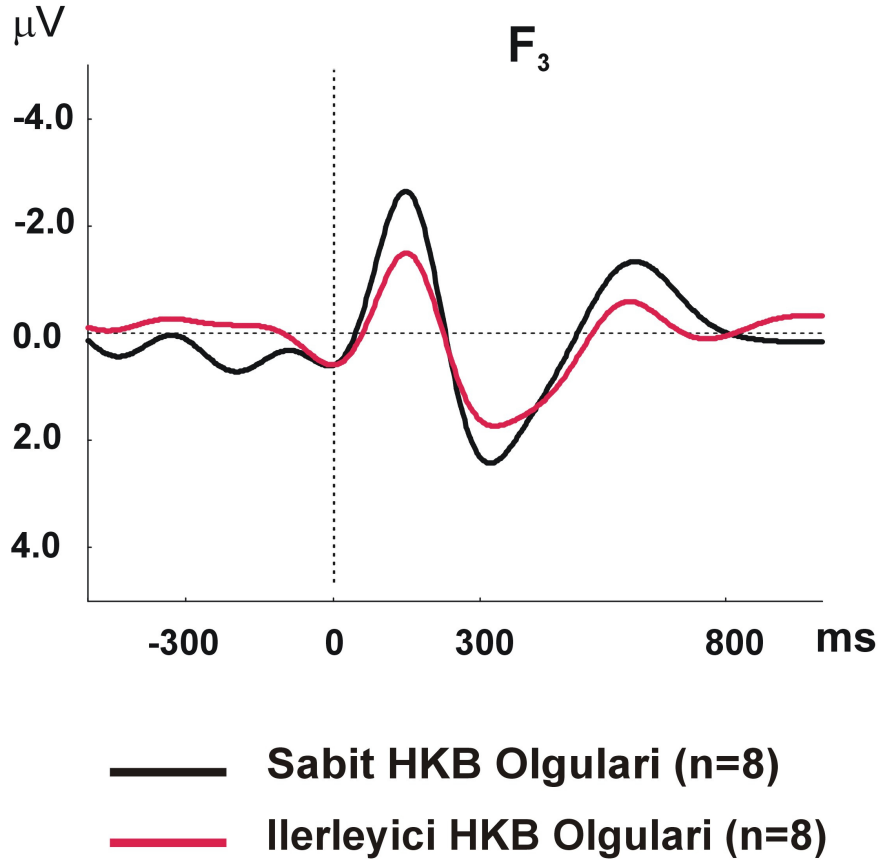
Tablo 10. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri

Lokasyon	Sağlıklı Kontrol (n=23)	Sabit HKB (n=8)	İlerleyici HKB (n=14)
	Ort. μV (SD)	Ort. μV (SD)	Ort. μV (SD)
F_3	7.91 (2.77) *	7.59 (2.07) †	5.25 (1.95) *†
F_z	8.63 (3.34) *	7.93 (2.12)	6.30 (2.88) *
F_4	7.93 (3.04) *	6.51 (1.49)	5.53 (2.80) *
C_3	7.13 (2.82) *	6.68 (1.54)	4.93 (2.05) *
C_z	7.72 (2.97)	7.31 (2.27)	5.99 (2.15)
C_4	7.29 (2.76) *	6.28 (1.35)	5.36 (2.01) *
P_3	6.38 (2.21)	5.39 (1.16)	5.44 (2.14)
P_z	7.11 (2.38) *	6.37 (1.98)	5.44 (2.15) *
P_4	6.79 (2.26)	5.76 (1.65)	5.48 (2.41)
O_1	5.27 (1.58)	4.12 (1.32)	4.34 (2.20)
O_z	5.21 (1.55) *	4.20 (1.31)	4.39 (2.19) *
O_2	5.21 (1.57)	4.50 (1.49)	4.30 (2.25)

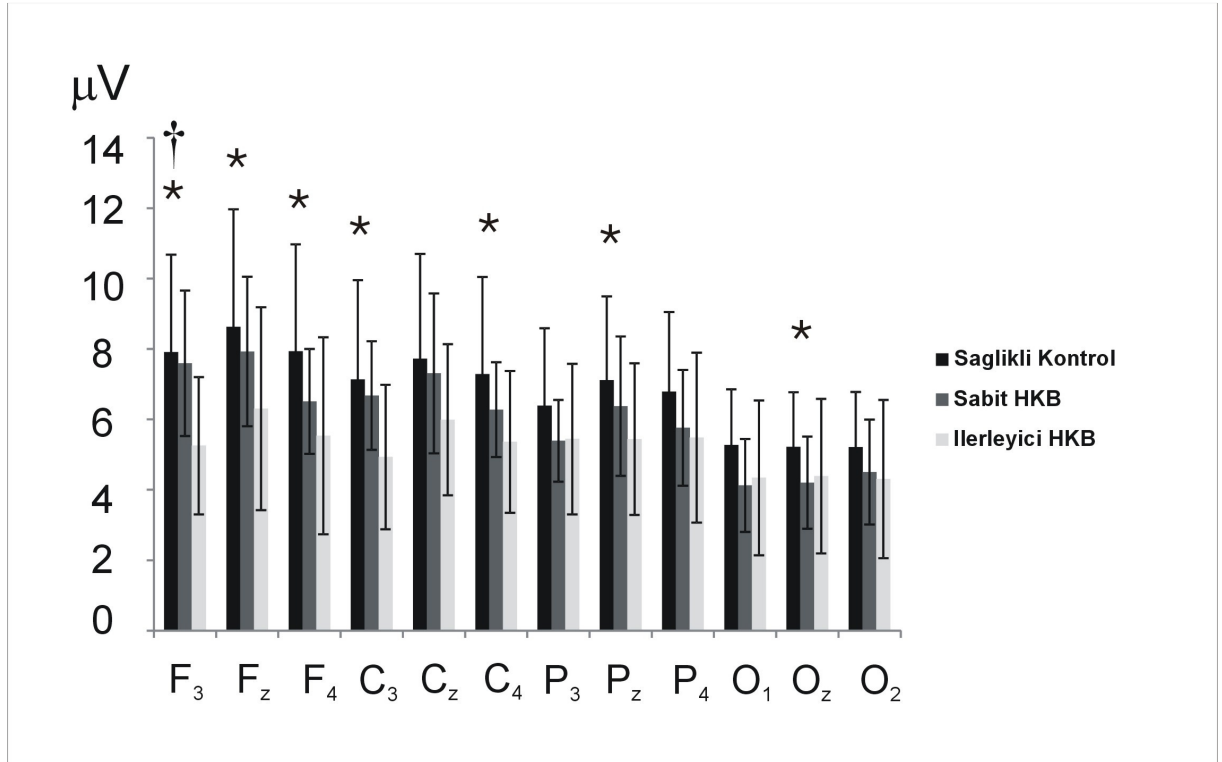
Ort: Ortalama, μV : mikrovolt, SD: standart deviasyon. * Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. † Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.



Şekil 6. Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_4 , P_z , O_z alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları



Şekil 7. Sabit ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde F_3 elektrot yerleşiminden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları



Şekil 8. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları

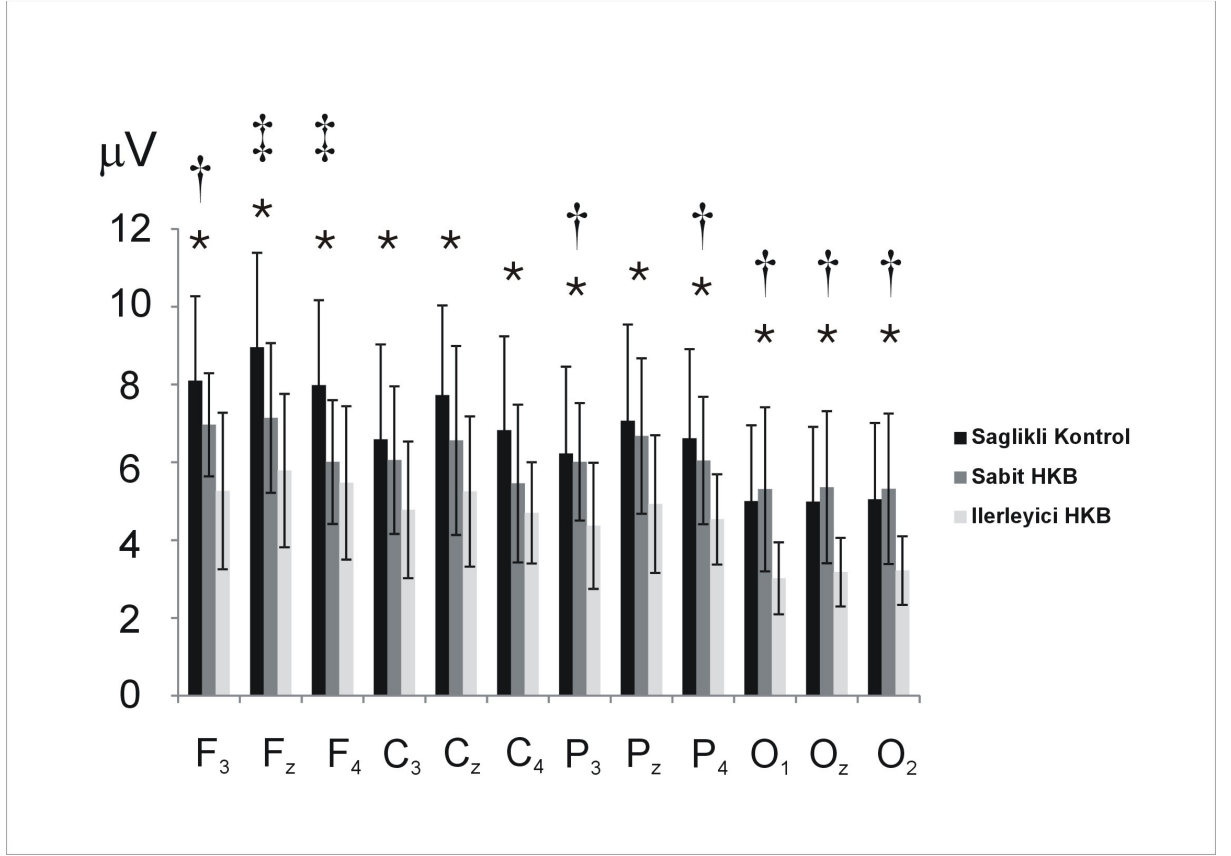
* Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. † Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.

Sağlıklı kontroller, sabit HKB olguları ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerinde delta yanıtlarının tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{2,42}=8.964$, $p=0.001$) bulunmuştur. Mann Whitney U sonuçları, sabit HKB olgularının delta yanıtlarının F_z ve F_4 kanallarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir ($p=0.048$, $p=0.043$). İlerleyici HKB olgularının delta yanıtlarının tüm elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.042$; $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.013$, $p=0.017$, $p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.004$). Aynı zamanda ilerleyici HKB olgularının delta yanıtları F_3 , P_3 , P_4 , O_1 , O_z ve O_2 kanallarında sabit HKB olgularına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; $p=0.035$, $p=0.042$, $p=0.035$, $p=0.06$, $p=0.003$, $p=0.004$).

Tablo 11. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerdeki işitsel delta (0.5-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri

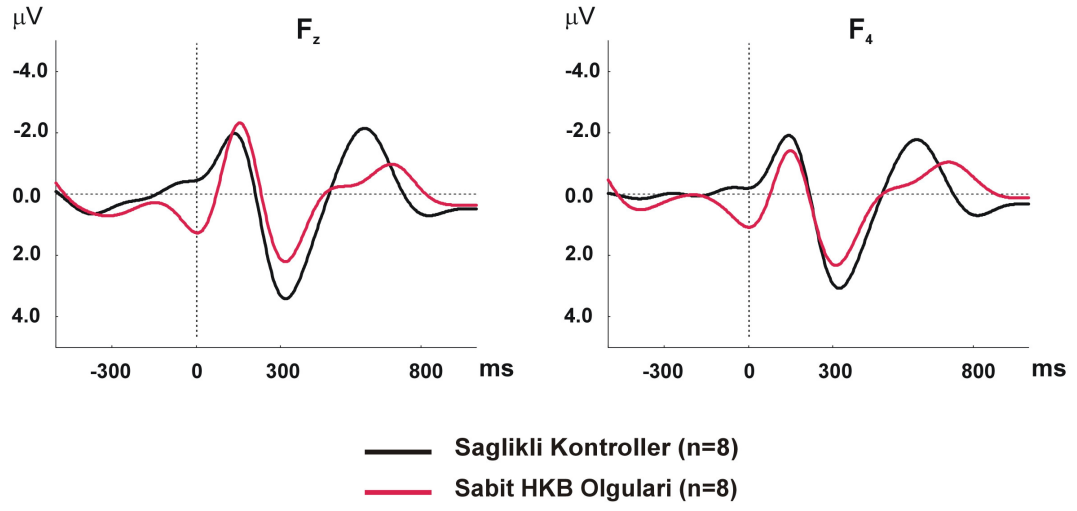
Lokasyon	Sağlıklı Kontrol (n=23)	Sabit HKB (n=8)	İlerleyici HKB (n=14)
	Ort. μV (SD)	Ort. μV (SD)	Ort. μV (SD)
F₃	8.09 (2.17) *	6.97 (1.33) †	5.26 (2.01) * †
F_z	8.95 (2.43) *‡	7.14 (1.92) ‡	5.79 (1.97) *
F₄	7.98 (2.18) *‡	6.01 (1.59) ‡	5.47 (1.97) *
C₃	6.59 (2.44) *	6.06 (1.90)	4.78 (1.76) *
C_z	7.73 (2.31) *	6.56 (2.43)	5.25 (1.93) *
C₄	6.82 (2.42) *	5.46 (2.03)	4.70 (1.30) *
P₃	6.22 (2.24) *	6.01 (1.51) †	4.37 (1.62) *†
P_z	7.06 (2.47) *	6.68 (2.00)	4.93 (1.77) *
P₄	6.61 (2.30) *	6.05 (1.64) †	4.53 (1.16) *†
O₁	5.00 (1.95) *	5.31 (2.11) †	3.02 (0.92) *†
O_z	4.98 (1.93) *	5.36 (1.95) †	3.18 (0.88) *†
O₂	5.05 (1.96) *	5.32 (1.93) †	3.22 (0.88) *†

Ort: Ortalama, μV : mikrovolt, SD: standart deviasyon. * Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. † Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. ‡ Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.

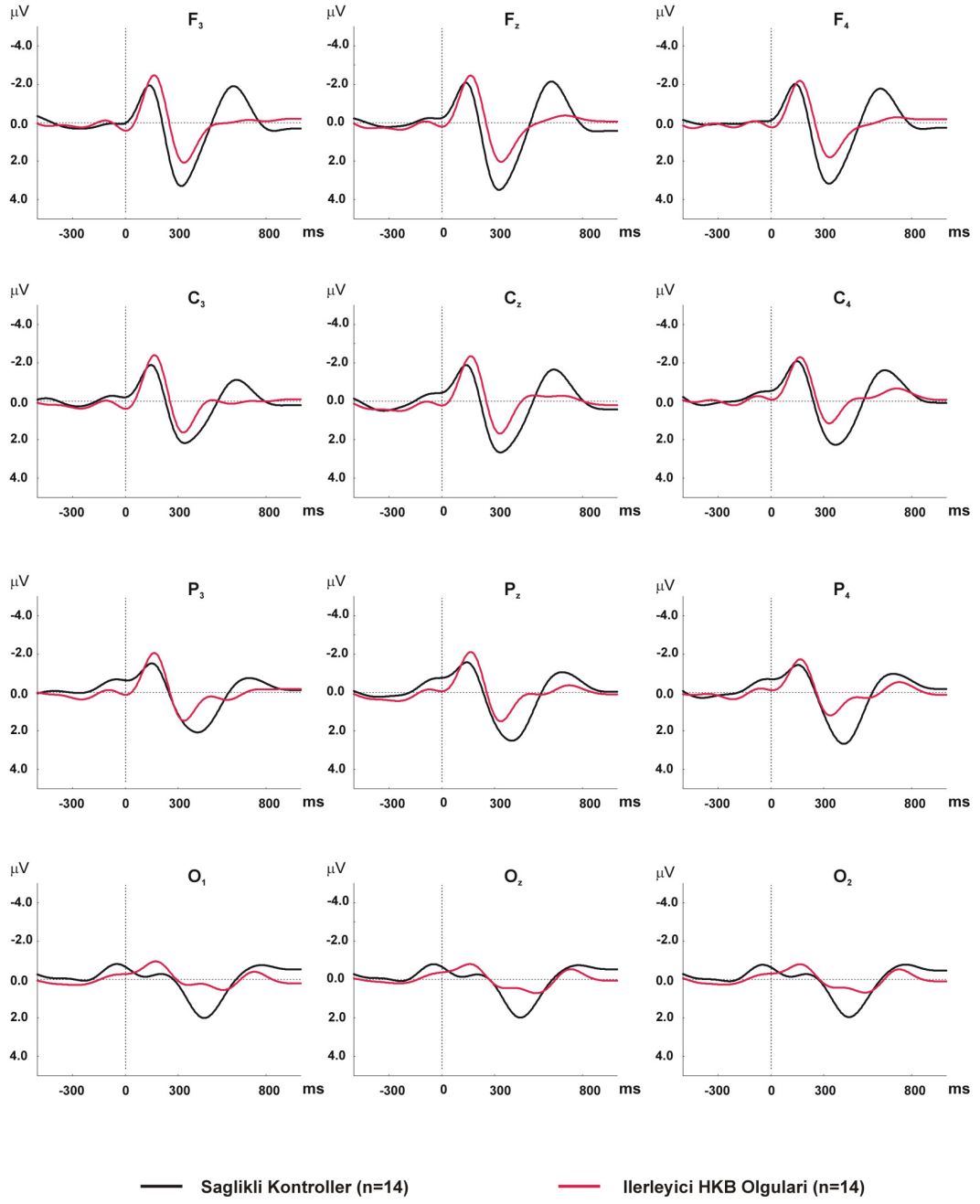


Şekil 9. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerinde tüm elektrot bölgelerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin ortalamaları

* Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. † Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. ‡ Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.

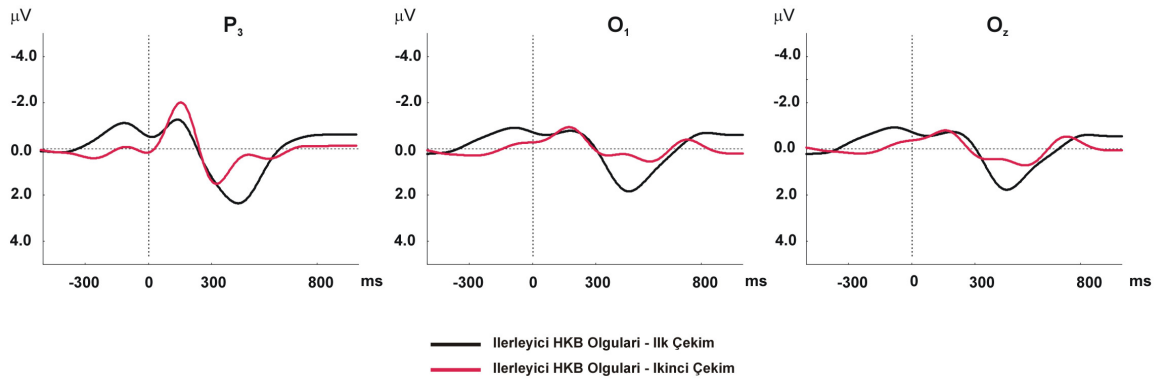


Şekil 10. Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olgularının ikinci çekimlerinde F_z ve F_4 elektrot yerleşimlerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları



Şekil 11. Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerinde alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları

Gruplar ilk ve ikinci çekimlerinde alınan delta yanıtları açısından kendi içlerinde Wilcoxon testi ile karşılaştırıldıklarında, sağlıklı kontroller, HKB hastaları ve alt gruplardan sabit HKB olgularında fark gözlenmemiştir. İlerleyici HKB olgularında P_3 , O_1 ve O_z kanallarında ilk ve ikinci çekimler arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.030$, $p=0.030$). İkinci çekimlerdeki sol parietal ile sol ve orta oksipital delta yanıtlarının ilk çekimlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir.



Şekil 12. İlerleyici HKB olgularının ilk ve ikinci çekimlerinde P_3 , O_1 ve O_z elektrot yerleşimlerinden alınan delta (0.5–3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının genel ortalamaları

HKB olguları ve sağlıklı kontrollerin ilk ve ikinci çekimlerinin *power spectrum*larından ölçülen delta piklerinin tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, zaman x coronal x grup farkı ($p=0.002$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında sol, orta ve sağ elektrot bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının ilk çekimlerindeki delta piklerinin tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, coronal x grup farkı ($p=0.043$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında sol, orta ve sağ elektrot bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının ikinci çekimlerindeki delta piklerinin tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, coronal x grup farkı ($p=0.047$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında sol, orta ve sağ elektrot bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

HKB olguları sabit ve ilerleyici olmak üzere iki gruba ayrıldığında; sağlıklı kontroller, sabit HKB olguları ve ilerleyici HKB olgularının ilk ve ikinci çekimlerdeki delta piklerinin tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analizinde, grup farkı ($F_{2,42}=5.193$, $p=0.010$) bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında sol, orta ve sağ elektrot bölgelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

4.2. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının ilk vMRG ölçümlerinde, grupların tüm beyin hacmi ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.002$). Tüm alanlarda sağlıklı kontrollerden alınan ölçümlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir.

Tablo 12. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ilk normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması

vMRG Ölçüm Alanları	Sağlıklı Kontrol (n=15)	HKB (n=15)	<i>p</i> değeri
	Ort. (SD)	Ort. (SD)	
Tüm beyin hacmi	679.20 (20.76)	643.41 (33.15)	0.001
Sağ Hipokampus	1.75 (0.16)	1.60 (0.31)	0.148
Sol Hipokampus	1.73 (0.15)	1.48 (0.22)	0.002

Ort: Ortalama, SD: standart deviasyon.

HKB olguları ve sağlıklı kontrol gruplarının bir yıl sonra tekrarlanan vMRG ölçümlerinde, grupların tüm beyin hacmi, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.008$, $p=0.000$). Tüm alanlarda sağlıklı kontrollerden alınan ölçümlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir.

Tablo 13. Sağlıklı kontroller ve HKB olgularının ikinci normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması

vMRG Ölçüm Alanları	Sağlıklı Kontrol (n=15)	HKB (n=15)	<i>p</i> değeri
	Ort. (SD)	Ort. (SD)	
Tüm beyin hacmi	684.20 (15.29)	633.12 (31.77)	0.000
Sağ Hipokampus	1.76 (0.14)	1.55 (0.29)	0.008
Sol Hipokampus	1.73 (0.12)	1.44 (0.21)	0.000

Ort: Ortalama, SD: standart deviasyon.

Gruplar ilk ve ikinci MRG çekimleri açısından kendi içlerinde karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrollerin birinci ve ikinci vMRG ölçümleri arasında fark gözlenmemiştir. HKB hastalarının ilk ve ikinci çekimleri arasında, tüm beyin hacminde fark bulunmuştur ($p=0.011$). HKB olgularının ilk MRG ölçümlerinde ölçülen değerlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir.

HKB olguları sabit ve ilerleyici olmak üzere iki gruba ayrıldığında; sağlıklı kontroller, sabit HKB olguları ve ilerleyici HKB olgularının 1. vMRG ölçümlerinde grupların tüm beyin hacmi ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.008$, $p=0.003$).

Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olgularının arasında ilk vMRG ölçümlerinde fark gözlenmemiştir. Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının tüm beyin hacmi ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.000$). Tüm alanlarda sağlıklı kontrollerden alınan ölçümlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir. Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında ilk vMRG ölçümlerinde fark bulunmamıştır.

Tablo 14. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ilk normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması

vMRG Ölçüm Alanları	Sağlıklı Kontrol (n=15)	Sabit HKB (n=4)	İlerleyici HKB (n=11)
	Ort. (SD)	Ort. (SD)	Ort. (SD)
Tüm beyin hacmi	679.20 (20.76) *	643.63 (42.80)	643.33 (31.45) *
Sağ Hipokampus	1.75 (0.16)	1.78 (0.25)	1.53 (0.31)
Sol Hipokampus	1.73 (0.15) *	1.64 (0.16)	1.42 (0.22) *

Ort: Ortalama, SD: standart deviasyon. * Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.

Sağlıklı kontroller, sabit HKB olguları ve ilerleyici HKB olgularının bir yıl sonra tekrarlanan vMRG ölçümlerinde grupların tüm beyin hacmi, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.023$, $p=0.000$).

İkinci vMRG ölçümlerinde, sağlıklı kontroller ve sabit HKB olgularının tüm beyin hacmi ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.002$; $p=0.037$). Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olgularının tüm beyin hacmi, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimleri arasında fark bulunmuştur (sırasıyla; $p= 0.000$, $p=0.005$, $p=0.005$). Tüm alanlarda sağlıklı kontrollerden alınan ölçümlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir. Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 15. Sağlıklı kontroller, sabit HKB ve ilerleyici HKB olgularının ikinci normalize vMRG ölçümlerinin karşılaştırması

vMRG Ölçüm Alanları	Sağlıklı Kontrol (n=15)	Sabit HKB (n=4)	İlerleyici HKB (n=11)
	Ort. (SD)	Ort. (SD)	Ort. (SD)
Tüm beyin hacmi	684.20 (15.29) *‡	631.19 (34.90) ‡	633.82 (32.34) *
Sağ Hipokampus	1.76 (0.14) *	1.69 (0.29)	1.49 (0.29) *
Sol Hipokampus	1.73 (0.12) *‡	1.55 (0.15) ‡	1.40 (0.22) *

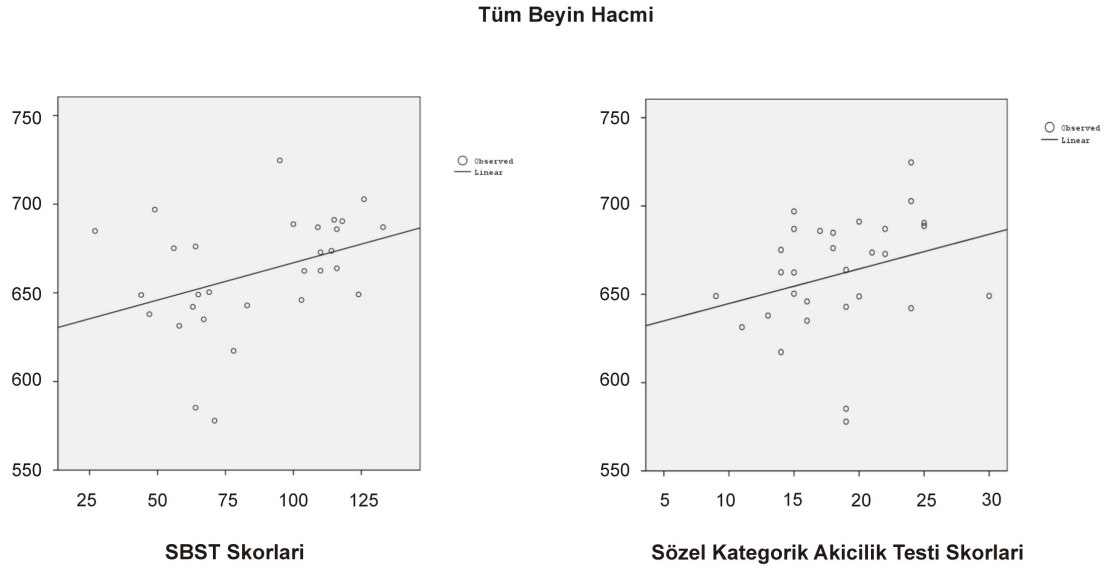
Ort: Ortalama, SD: standart deviasyon. * Sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$. ‡ Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kanalları göstermektedir $p < 0.05$.

Sabit HKB olgularının ilk ve ikinci vMRG ölçümleri karşılaştırıldığında, fark gözlenmemiştir. İlerleyici HKB olgularının ilk ve ikinci vMRG ölçümleri karşılaştırıldığında ise, tüm beyin hacimleri arasında fark gözlenmiştir ($p=0.026$). İlerleyici HKB olgularının ilk vMRG çekimlerinde ölçülen değerlerin ikinci vMRG'lerinden daha büyük olduğu gözlenmiştir.

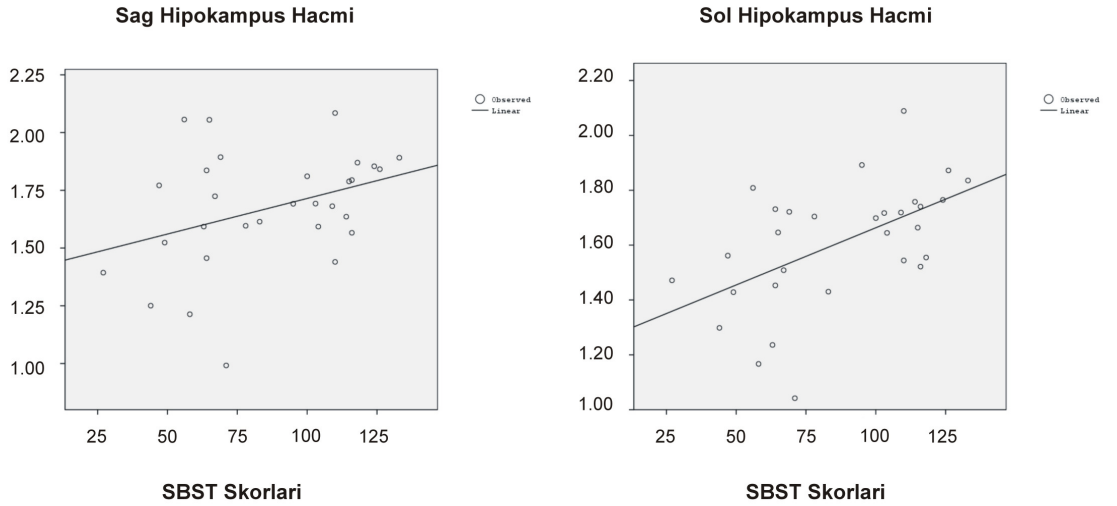
4.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu

Her iki grubun birlikte değerlendirildiği korelasyon analizlerinde, nöropsikolojik test skorları ile tüm beyin, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Grupların ilk değerlendirmelerindeki tüm beyin hacimleri ile SBST skorları ($r=.412$, $p=0.024$) ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi puanları ($r=.375$, $p=0.041$) arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. Sağ hipokampus hacimleri ile SBST puanları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=.373$, $p=0.042$). Son olarak sol hipokampus hacmi ile SBST puanları arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir ($r=.534$, $p=0.002$).

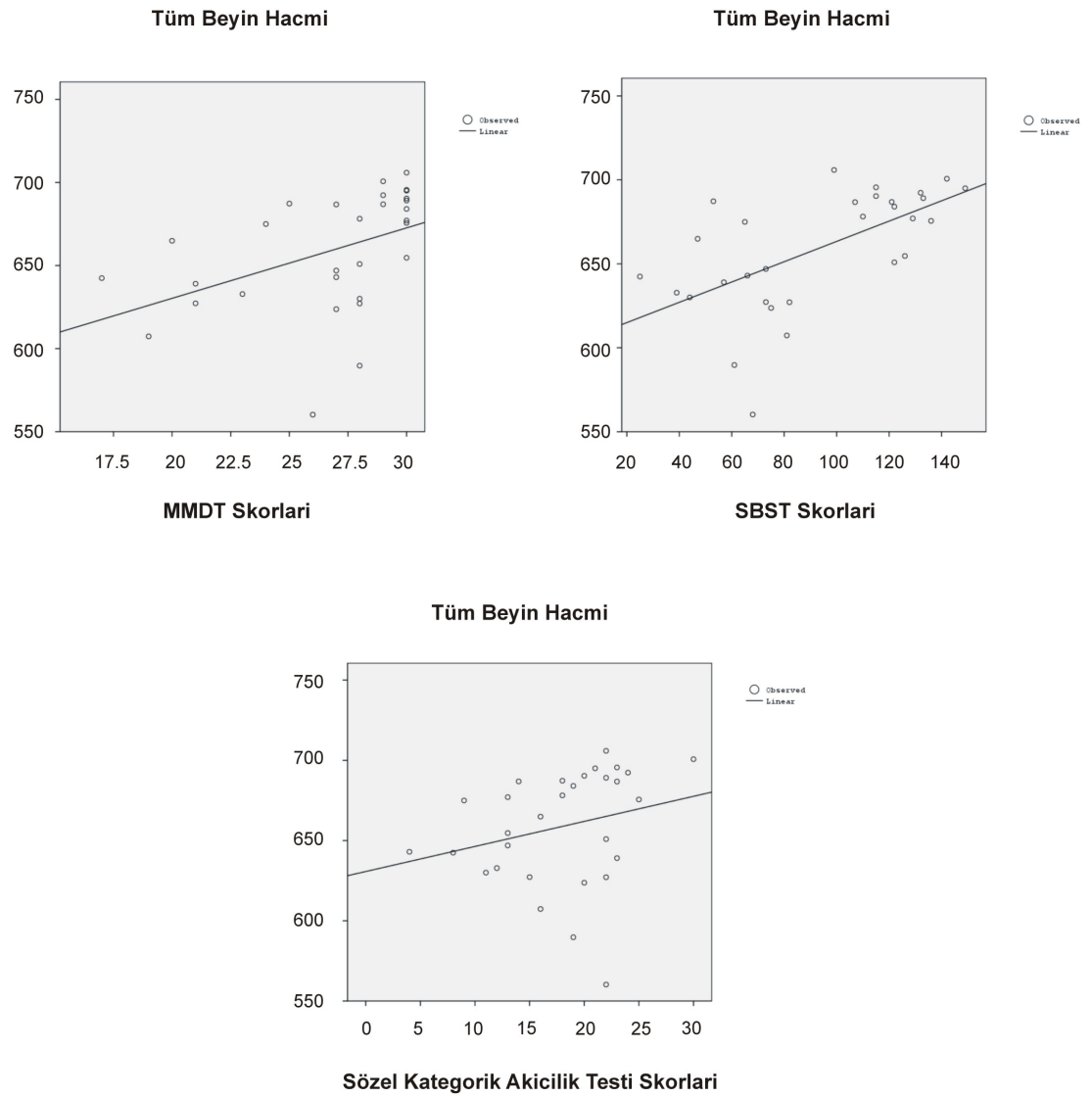


Şekil 13. Tüm olguların ilk MRG çekimlerindeki tüm beyin hacimleri ile SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorlarının korelasyon grafikleri



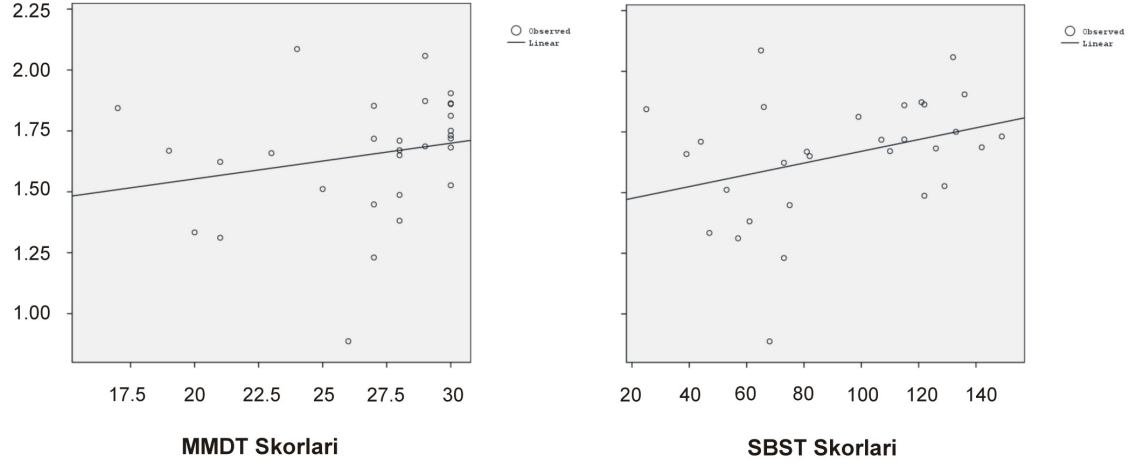
Şekil 14. Tüm olguların ilk MRG çekimlerindeki sağ ve sol hipokampus hacimleri ile SBST skorlarının korelasyon grafikleri

Grupların ikinci MRG'lerinden alınan tüm beyin hacimleri ile MMDT puanları ($r=.625$, $p=0.000$), SBST skorları ($r=.601$, $p=0.000$) ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorları ($r=.378$, $p=0.040$) arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Sağ hipokampus hacimleri ile MMDT ($r=.433$, $p=0.017$) ve SBST skorları ($r=.383$, $p=0.037$) arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Son olarak sol hipokampus hacmi ile MMDT puanları ($r=.539$, $p=0.002$) ve SBST skorları ($r=.643$, $p=0.000$) arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir.



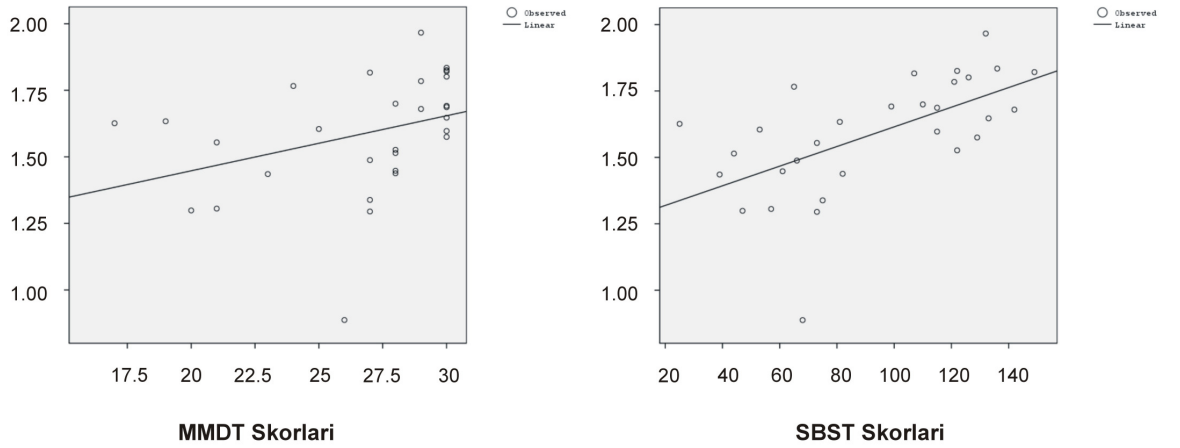
Şekil 15. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki tüm beyin hacimleri ile MMDT, SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorlarının korelasyon grafikleri

Sağ Hipokampus Hacmi



Şekil 16. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki sağ hipokampus hacimleri ile MMDT ve SBST skorlarının korelasyon grafikleri

Sol Hipokampus Hacmi



Şekil 17. Tüm olguların ikinci MRG çekimlerindeki sol hipokampus hacimleri ile MMDT ve SBST skorlarının korelasyon grafikleri

Tablo 16. Tüm olguların ilk ve ikinci nöropsikolojik test skorları ile vMRG ölçümlerinin korelasyon sonuç tablosu

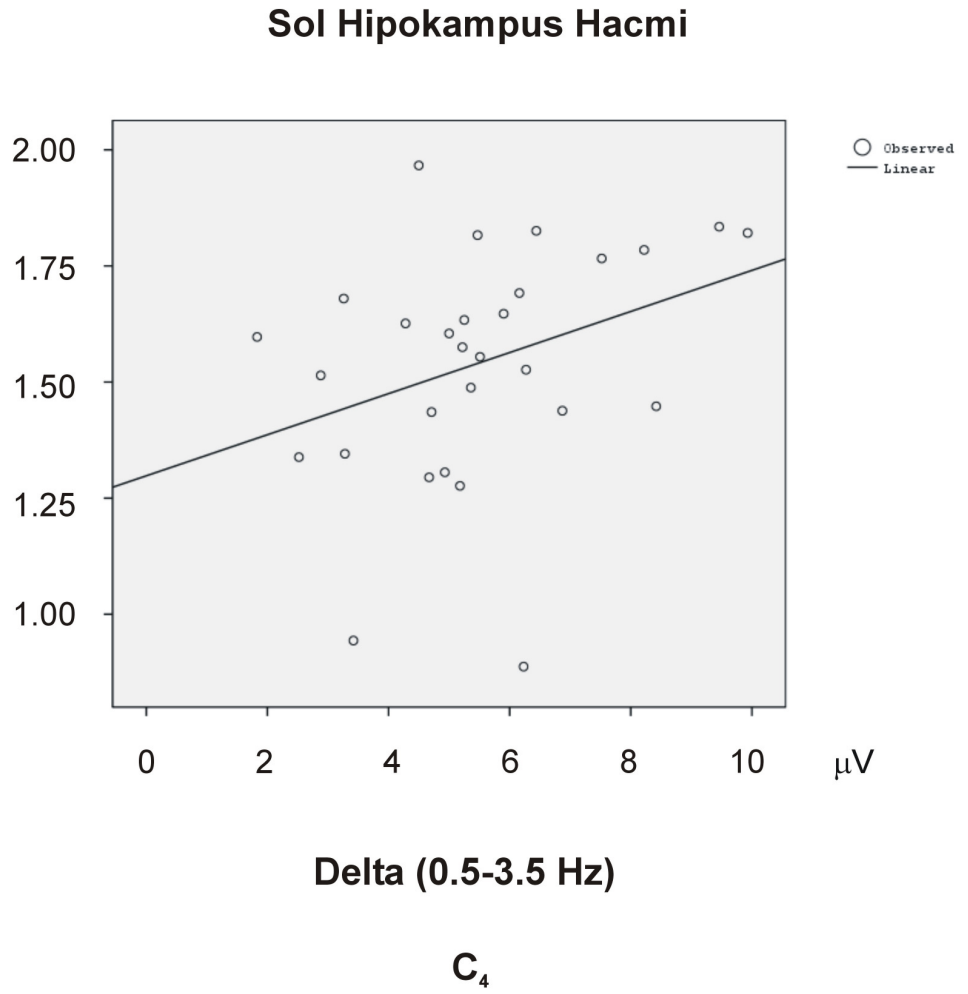
Tüm Olguların İlk Nöropsikolojik Test Skorları ile vMRG Ölçümlerinin Korelasyon Sonuçları			
vMRG Ölçümleri	SBST	Sözel Kategorik Akıcılık Testi	MMDT
Tüm Beyin Hacmi	r=.412 p=0.024	r=.375 p=0.041	
Sağ Hipokampus	r=.373 p=0.042		
Sol Hipokampus	r=.534 p=0.002		
Tüm Olguların İkinci Nöropsikolojik Test Skorları ile vMRG Ölçümlerinin Korelasyon Sonuçları			
vMRG Ölçümleri	SBST	Sözel Kategorik Akıcılık Testi	MMDT
Tüm Beyin Hacmi	r=.601 p=0.000	r=.378 p=0.040	r=.625 p=0.000
Sağ Hipokampus	r=.383 p=0.037		r=.433 p=0.017
Sol Hipokampus	r=.643 p=0.000		r=.539 p=0.002

vMRG: Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, MMDT: Mini Mental Durum Testi, r: Korelasyon katsayısı

4.4. Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ve Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Korelasyonu

Her iki grubun birlikte değerlendirildiği korelasyon analizlerinde, delta (0.5-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarıyla tüm beyin, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimleri arasındaki ilişki, yaştan etkilerinden korunmak amacıyla, yaştan covariate-ortak değişken olarak alındığı parsiyel korelasyonla incelenmiştir.

Grupların ikinci MRG'lerinden alınan sol hipokampus hacimleri ile ikinci EEG çekimlerinde C₄ elektrot bölgesinden kaydedilen delta osilatuar yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=.381$, $p=0.045$). Tüm beyin hacmi ve sağ hipokampus hacmi ile olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları arasında ilk ve ikinci çekimlerde korelasyon gözlenmemiştir.



Şekil 18. Tüm olguların ikinci EEG çekimlerinde C₄ elektrotundan kaydedilen işitsel delta (0.5-3.5 Hz) OİO yanıtları ile ikinci MRG çekimlerindeki sol hipokampus hacimlerinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Osilatuar beyin aktivitesi kognitif bozulmanın tespit edilmesi ve seyrinin öngörülmesi için kullanışlı bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Sağlıklı beyin aktivitesinin korunması beyin ağlarının nöral plastisitesine bağlıdır. Osilatuar beyin aktivitesi, nöral ağ işlevlerinin normal olup olmadığını belirleyebilmekte ve birçok frekans bandındaki ritmik osilasyonların kortiko-kortikal bağlanabilirliğini ve koheransını incelemek için invaziv olmayan bir yöntem sunmaktadır (Rossini ve ark., 2007).

Delta frekans aralığındaki osilasyonlar, odaklanmış dikkat, sinyal tespiti, tanıma ve karar verme süreçleri ile ilişkilendirilmektedir (Başar ve Stampfer 1985; Stampfer ve Başar 1985; Demiralp ve Başar, 1992; Başar-Eroğlu ve ark., 1992). Ayrıca delta ve teta gibi düşük frekanslardaki beyin osilasyonlarının uzun mesafeli etkileşimlerde rol oynadığı belirtilmektedir (von Stein ve Sarnthein, 2000). AH ve HKB hastalarında bellek ve karmaşık dikkat işlevlerindeki bozulmanın olaya ilişkin delta yanıtlarında düşüşe neden olduğu düşünülmektedir (Yener ve ark, 2007, 2008, 2009, 2012, 2013; Yener ve Başar, 2013).

Olaya ilişkin delta yanıtları, kognitif süreçlerde bozulma gözlenen; AH (Yener ve ark., 2008; 2012), HKB (Yener ve ark., 2013; Kurt ve ark., 2014), şizofreni (Ergen ve ark., 2008; Ford ve ark., 2008) ve alkolizm (Kamarajan ve ark., 2004) gibi birçok hastalıkta etkilenmektedir. Kognitif süreçler sırasındaki olaya ilişkin delta yanıtlarını inceleyen ilk çalışmalar, Başar ve Stampfer tarafından 1985'te gerçekleştirilmiştir (Başar ve Stampfer, 1985; Stampfer ve Başar, 1985). Daha sonra yapılan araştırmalar bu yazarların olaya ilişkin delta yanıtlarının özellikle karar verme ve dikkat süreçleri olmak üzere kognitif süreçlerde rol oynadığına dair bulgularını desteklemiştir (Başar-Eroğlu ve ark., 1992; Schürmann ve ark., 1995; Spencer ve Polich, 1999; Demiralp ve ark., 2001).

Başar ve Stampfer'in (1985) çalışmalarında, işitsel oddball paradigması sırasında hedef uyarana verilen delta osilatuar yanıtlarının standart uyarana verilen yanıtlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Başar ve Stampfer, 1985; Stampfer ve Başar, 1985). Başar-Eroğlu ve ark.'ın (1992) çalışmasında, basit işitsel uyarın ve oddball paradigması sırasındaki delta ve teta yanıtları karşılaştırılmış ve oddball paradigması sırasında açığa çıkan delta yanıtlarında yaygın bir artış ve teta yanıtlarında ise uzama (geç teta yanıtı: 250-500 ms) saptanmıştır. Basit işitsel uyarın sırasında ise delta yanıtlarında herhangi bir değişiklik gözlenmezken, teta frekans bandında frontal ve parietal alanlarda 0-250 ms zaman aralığında anlamlı bir artış

saptanmıştır. Bu bulgu yazarlar tarafından, olaya ilişkin delta yanıtlarının sinyal eşleme ve karar verme süreçlerinde rol aldığı, ancak teta yanıtlarının daha çok odaklanmış dikkat ve sinyal tespiti ile ilişkili olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (Başar-Eroğlu ve ark., 1992). Bu bulgular, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (Schürmann ve ark., 1995; Demiralp ve ark., 2001). Güntekin ve Başar'ın (2010a) işitsel uyarılmış ve olaya ilişkin koheransların incelendiği çalışmasında, olaya ilişkin delta osilasyonlarının sadece lokal döngülerde değil uzun mesafe bağlantılarında da P300 yanıtlarında rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda, sağlıklı yaşlılar ve amnestik HKB hastaları başlangıç ve bir yıllık izlem sonunda olaya ilişkin delta osilasyonları, vMRG ölçümleri ve bu iki değerlendirme aracı arasındaki ilişki açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza katılan amnestik HKB hastalarının %52'si bir yıllık izlem sonunda AH'ye dönüşmüştür. Bu yüksek bir oran olmasına rağmen, literatürde benzer şekilde yüksek dönüşme oranlarına rastlanmıştır (Sluimer ve ark., 2010; Hampel ve ark., 2004; Jack Jr ve ark., 2005). Bunun nedeninin çalışmamıza katılan tüm hastaların başlangıçta amnestik HKB olması ve çalışmamızın klinik bazlı bir çalışma olduğu düşünülmektedir. AH'ye dönüşme riski en yüksek olan grubun amnestik HKB grubu olduğu ve klinik bazlı çalışmalarda toplum bazlı çalışmalardan çok daha yüksek dönüşüm oranları saptandığı bilinmektedir.

Bu çalışmada, sağlıklı kontroller ve HKB olgularının başlangıç olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. HKB olgularının delta osilatuar yanıtları ilk çekimlerde bilateral frontal ve santral alanlarda sağlıklı kontrollerden %22-26 aralığında daha düşüktür.

Çalışmamızda HKB olguları bir yıllık izlem sonunda sabit ve ilerleyici olarak ayrılacak iki grup olarak başlangıç delta OİO'ları açısından sağlıklı kontroller ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Buna göre, başlangıç delta OİO yanıtlarında sabit HKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında fark gözlenmezken, ilerleyici HKB hastalarının delta OİO yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerlerinin tüm frontal, bilateral santral, orta hat parietal ve orta hat oksipital bölgelerde sağlıklı kontrollerden %16-34 aralığında daha düşük olduğu saptanmıştır.

İlerleyici HKB hastalarının, sol frontal bölgeden alınan başlangıç delta OİO yanıtları sabit HKB hastalarına göre %31 daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, amnestik HKB

hastalarının başlangıç sol frontal delta yanıtlarına bakarak, hastalığın ilerleyişini tahmin edebileceğimize işaret etmektedir. HKB'den AH'ye dönüşüm akıcı bir biçimde gerçekleştiği için, HKB evresinde hangi hastaların ileride demans geliştireceği, hangilerinin sabit kalacağının belirlenmesi amacıyla güvenilir parametrelerin ortaya koyulması önemlidir. İlerleyici ve sabit HKB hastalarının ilk taramalarında ayırt edilmesi, hastalarda gözlenen erken bozulmaları iyileştirmeye yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Sol frontal delta OİO yanıtları, bu ayrımı yapabiliyor gibi görünmektedir; ne var ki, bu sonucu kanıtlayabilmek için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkinci çekimlerde HKB olgularının olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları frontal, santral, parietal ve sol hat oksipital bölgede sağlıklı kontrollerden %20-30 aralığında daha düşük bulunmuştur. Sabit HKB olgularının olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları sağ ve orta hat frontalde sağlıklı kontrollerden %20-25 aralığında daha düşüktür. İlerleyici HKB olgularının ise olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları tüm elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollerden %16-34 aralığında daha düşüktür. Aynı zamanda ilerleyici HKB olgularının olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları sol frontal, bilateral parietal ve tüm oksipital bölgelerde sabit HKB olgularından %24-43 aralığında daha düşüktür.

Bu bulgulara ek olarak, ilerleyici HKB hastalarının ikinci çekimlerinde sol parietal ile sol ve orta hat oksipital bölgede açığa çıkan olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları, başlangıç yanıtlarından %20-30 aralığında daha düşük bulunmuştur.

Başlangıçta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bilateral frontal ve santral alanlarda azalmış delta yanıtları ile karakterize HKB grubu, bir yıllık izlem sonunda frontal, santral, parietal ve sol oksipital bölgelerde sağlıklı kontrollere oranla azalmış delta yanıtları göstermiştir. Bu bulgu, hastalığın elektrofizyolojik başlangıcının fronto-santral bölgeler olduğunu; ancak hastalık ilerledikçe parietal ve oksipital bölgelerde de belirti verdiğine işaret etmektedir. Önceki anatomik çalışmalar, frontal loblarda daha az patolojik tutulum olduğunu belirtse de (Braak ve ark., 1993), amiloid PET görüntüleme sonuçları ilerleyici HKB deneklerinin amiloid birikimlerinin lateral frontal lobda ağırlıklı olduğunu göstermektedir (Koivunen ve ark. 2011). Birçok çalışma, erken evre AH'de frontal lob, limbik sistem ve heteromodal kortikal alanların bağlantılarının etkilendiğini ve bunun frontal lob işlevlerinde azalmaya yol açtığını belirtmiştir (Leuchter ve ark., 1992; Grady ve ark, 2001; Delatour ve ark., 2004).

5.1. Alzheimer Hastalığı'nda Olaya İlişkin Osilasyonlar

AH'de OİO çalışmalarında, delta osilatuar yanıtlarının fronto-santral bölgelerde hem görsel (Yener ve ark. 2008) hem işitsel (Yener ve ark. 2012; Caravaglios ve ark., 2008) oddball paradigmaları sırasında azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, en çok etkilenen frekans bantlarının delta ve teta olduğu gösterilmiştir (Yener ve ark., 2007, 2008, 2012; Caravaglios ve ark., 2008, 2010).

Yener ve ark.'nın (2008) asetilkolinesteraz inhibitörü tedavisi alan ve almayan AH hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları çalışmada, delta osilatuar yanıtlarında sol ve orta santral elektrot bölgelerinde tedaviden bağımsız olarak hasta gruplarının her ikisinde de anlamlı düşüş saptanmıştır. Benzer şekilde Caravaglios ve ark. (2008), sağlıklı kontrollerde özellikle frontalde olmak üzere tüm alanlarda uyaran sonrası delta yanıtında belirgin bir artış olduğunu ancak bu delta reaktivitesinin AH hastalarında gözlenmediğini ortaya koymuştur. Yazarlar bu sonucun AH'de karar verme işlevinin bozulmasıyla ilgili olduğunu belirtmiştir.

Bu araştırmalarda AH'de işitsel ve görsel seyrek uyaran paradigmasında sağlıklı bireylere göre daha düşük delta OİO yanıtlarının ortaya çıktığı görülmüştür (Yener ve ark. 2008, 2012; Caravaglios ve ark., 2008; Polikar ve ark., 2007). Delta OİO yanıtları, spontan EEG'de yer alan delta yanıtından farklı olarak kognitif süreçlerde yükselmekte ve kognitif olmayan uyaranlarda daha düşük genlikle ortaya çıkmaktadır (Başar ve ark., 2001b; Başar-Eroglu ve ark., 1992; Demiralp ve ark., 1999; Stampfer ve Basar, 1985).

Kognitif uyaranlar sırasında açığa çıkan delta yanıtlarında sağlıklılardan HKB'ye ve HKB'den AH'ye geçişte dereceli bir düşüş gözlenmektedir (Yener ve Başar, 2013). Delta OİO yanıtları sağlıklı kontrollere kıyasla HKB'de daha düşük, AH'de ise oldukça düşük olarak görülmektedir.

Olaya ilişkin koherans analizi, uyaranın geldiği "0" noktasından sonra farklı iki elektrot arasındaki belirli frekansta açığa çıkan bağlantıyı gösteren bir ölçümdür. Koherans değerleri 0-1 arasında değer alır ve yüksek koherans değeri analizi gerçekleştirilen iki beyin bölgesi arasında yüksek bağlantının olduğunu işaret eder. Kognitif uyaran sırasında koherans değerleri kognitif olmayan uyaranlara göre yüksektir (Güntekin ve Başar, 2010). Güntekin ve ark. (2008) görsel oddball paradigması kullanarak AH hastalarındaki olaya ilişkin koheransları incelemişlerdir. AH grubu ilaçsız ve ilaçlı (kolinerjik) olmak üzere iki alt gruba

ayrılmıştır. Yazarlar ilaçsız AH grubuna kıyasla kontrol grubunun “delta”, “teta” ve “alfa” bantlarında daha yüksek olaya ilişkin koherans değerleri gösterdiğini ortaya koymuştur (Başar ve ark., 2010). Alfa olaya ilişkin koherans değerleri ilaçsız AH grubuna göre ilaçlı grupta daha yüksektir. Bu bulgu, AH’de kolinerjik ilaç kullanımıyla konnektivitenin arttığını göstermektedir.

Yener ve ark.’ın (2009) çalışmasında sol frontoparietal elektrot çiftleri arasındaki olaya ilişkin delta koherans değerleri sağlıklı kontrollerde tedavi almamış AH hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; sağ frontoparietal koherans değerleri tedavi almış AH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Basit ışık uyaranına ise tedavi almayan AH hastaları sağlıklı kontrollere ve tedavi alan gruba göre biparietal ve sağ oksipital alanda daha yüksek teta yanıtı vermişlerdir. Sonuç olarak, AH’de duyuşal uyaranlar sırasında farklı elektrot bölgeleri arasında ölçülen koherans değerlerinin bozulmadığı (Başar ve ark., 2012), kognitif uyaranlar sırasında açığa çıkan koheransın ise sağlıklı kontrollere göre azaldığı tespit edilmiştir (Başar ve ark., 2012; Güntekin ve ark., 2008).

Uyaran geldikten sonra açığa çıkan faz kilitlenmesi kognitif süreçlerin değerlendirmesinde önemli bir yöntemdir. Faz kilitlenmesi 0-1 arası bir değer alır ve her bir uyaran sonrası açığa çıkan yanıtların birbirleri ile arasındaki faz açısı ne kadar uyumlu ise o kadar yüksek gözlenir. Diğer bir deyişle, faz kilitlenmesi değerinin yüksek olması her bir uyarana o kişinin aynı frekans ve zamanda cevap verebildiğini göstermektedir. Faz kilitlenmesi, duyuşal ya da kognitif bir uyaranın verilmesinin ardından nöral popülasyonu oluşturan bireysel nöronlar arasındaki senkronizasyonun göstergesidir. Birçok çalışma *oddball* paradigmasındaki kognitif yük sonucunda teta osilasyonlarında meydana gelen faz kilitlenmesini göstermiştir (Başar- Eroğlu ve ark., 1992; Demiralp ve ark., 1994; Klimesch ve ark., 2004). Sağlıklı bireylerin görsel olaya ilişkin teta osilatuar yanıtlarında güçlü faz kilitlenmesi gözlenmektedir.

Genel olarak kognitif uyaranlar sırasında, delta, teta, alfa, beta ve gama frekanslarında faz kilitlenmesi kognitif olmayan uyaranlara göre daha yüksektir. AH hastalarında olaya ilişkin faz kilitlenmesinin incelendiği bir çalışmada, tedavi görmeyen AH hastalarının görsel olay ilişkili teta osilasyonlarında frontal alanda düşük faz kilitlenmesi gözlenirken, tedavi alan hastalarda sağlıklı kontrollerinkine benzer şekilde daha yüksek faz kilitlenmesi saptanmıştır (Yener ve ark. 2007). Bu bulgu, kolinerjik tedavinin olaya ilişkin teta osilatuar aktivitesini

modüle edebileceğini göstermektedir. Zervakis ve ark. (2011) erken evre AH hastalarında ve yaşlı kontrollerde olaya ilişkin denemeler arası koheransı işitsel oddball paradigması ile analiz etmişler ve AH hastalarında teta dalgalarının kontrollere göre kısmen daha fazla enerji yansıttığını ve AH hastalarındaki teta yanıtındaki artışın, kolinesteraz inhibitörlerine bağlı olabileceğini açıklamışlardır.

AH hastalarında görülen azalmış delta aktivitesi ve düşük teta faz kilitlenmesinin, bu hastaların karmaşık bellek işlevleri, çalışma belleği görevleri ve dikkati odaklama esnasında yaşadıkları güçlüklerin yansıması olduğu düşünülmektedir (Yener ve ark., 2007, 2008, 2012).

5.2. Hafif Kognitif Bozuklukta Olaya İlişkin Osilasyonlar

AH'de OİO çalışmalarında gözlenen değişikliklerin HKB'de de geçerli olup olmadığı araştıran çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır. HKB hastalarının frontal, santral ve parietal bölgelerinden alınan delta yanıtlarının görsel oddball paradigması sırasında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında düştüğü gözlenmiştir. Bu bulgular, AH'de olduğu gibi, HKB'de de kognitif görev sırasında modaliteden bağımsız olarak frontal, santral ve parietal alanlarda olaya ilişkin delta osilasyonlarının hipoaktif olduğu görüşünü desteklemektedir (Yener ve ark., 2013). Kurt ve ark.'ın (2014) çalışmasında, işitsel oddball paradigması ile sağlıklı kontroller ve HKB hastaları 0-300 ms ve 300-800 ms'lik zaman pencerelerinde delta (0.5-2.2) frekans aralığında karşılaştırılmıştır. HKB hastalarının delta yanıtlarının frontal ve orta santro-parietal alanlarda sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur (Kurt ve ark., 2014).

Duyusal ve kognitif *network*'lerin uyarılmış ve olaya ilişkin delta osilasyonları aracılığıyla incelendiği bir çalışmada, HKB hastalarının kognitif süreçleri yansıtan olaya ilişkin delta yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre düşüş gözlenirken, duyusal *network* aktivitelerini yansıtan duyusal uyarılmış delta yanıtlarının sağlıklılardan farklı olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç, HKB'de kognitif *network*'ler bozulurken, duyusal *network*'lerin korunduğunu düşündürmektedir (Yener ve ark., submit edildi).

Cummins ve ark. (2008) HKB hastalarında ve yaşlı kontrollerdeki olaya ilişkin teta osilasyonlarını, deneklerin değiştirilmiş Sternberg kelime tanıma yöntemindeki performansları sırasında ölçmüşlerdir. Sonuçlar, sol fronto santral elektrotlarda HKB deneklerinin kontrollere göre daha düşük tanıma aralığı gücü sergilediğini göstermiştir.

Missonnier ve ark. (2006) HKB hastalarında olaya ilişkin senkronizasyonun n-geri (*n-back*) çalışma belleği görev uygulaması ile analiz ettikleri boylamsal bir çalışma yürütmüşlerdir. Sonuçlar ilerleyici HKB hastalarının, sabit HKB hastalarına göre %87 duyarlılık ve %60 özgüllük oranıyla, daha yavaş teta senkronizasyonuna sahip olduklarını göstermiştir.

Deiber ve ark. (2007) çalışma belleği görevleriyle pasif görevlerin sonuçlarını karşılaştırmışlar ve indüklenmiş frontal teta aktivitesinin uyarana olan odaklanmış dikkat ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Görsel kognitif görev sırasındaki genel teta aktivitesi sağlıklı kontroller ve ilerleyici veya sabit HKB grupları arasında bir farklılık göstermemiştir. Yazarlar, HKB’de görsel uyarıcının birincil kortikal işlemeden etkilenmediğini ifade etmişlerdir. HKB hastaları ve sağlıklı kontroller boylamsal olarak incelendiğinde, indüklenmiş teta genliğinin ilerleyici HKB olgularında azalma gösterdiği saptanmış, ancak sabit HKB olgularında indüklenmiş teta genliği yaşlı kontrollerden bir farklılık göstermemiştir. (Deiber ve ark., 2009).

Aynı grubun ilerleyici ve sabit HKB olgularında olaya ilişkin gama osilasyonlarını inceledikleri çalışmada, ilerleyici HKB olgularının sabit HKB olgularına kıyasla yüksek gama fraktal boyut değeri gösterdiği bildirilmiştir (Missonnier ve ark., 2010). Gama dalgasında benzer bir artış van Deursen ve ark. (2008, 2011) tarafından da bulunmuştur.

Güntekin ve ark.’ın (2013) çalışmasında, sağlıklı kontroller ve HKB hastaları hedef ve hedef olmayan uyarılarda olaya ilişkin beta gücü, olaya ilişkin beta faz kilitlemesi ve filtrelenmiş olaya ilişkin beta osilatuar yanıtı açısından karşılaştırılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda grup etkisinden bağımsız olarak hedef uyarana verilen yanıtlar standart uyarana verilen yanıtlardan yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sağlıklı yaşlılarda hedef uyarana yanıt olarak ortaya çıkan olaya ilişkin beta gücü standart uyarana karşılaştırıldığında daha yüksek olarak gözlenirken, HKB hastalarında böyle bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, yazarların olaya ilişkin beta osilasyonlarındaki artışın dikkat ve kognitif süreçlerle ilişkili olduğu görüşünü desteklemiştir (Güntekin ve ark., 2013).

HKB hastalarının OİO’lar aracılığıyla sağlıklı kontroller ve AH hastalarından ayrılması önemlidir. Ancak hangi hastaların AH’ye dönüşecek olduğunu tahmin edecek

elektrofizyolojik belirteçlerin tanımlanması klinikte oldukça önemlidir. Böylelikle, AH'ye dönüşme riski yüksek olan hastalar için yeni ilaç müdahaleleri geliştirilebilecektir.

5.3. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

AH'de beyin görüntüleme, hastalığın şiddetinin ve progresyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak yararlı bir araç olarak görülmektedir. AH'de amiloid kaskad hipotezine göre, serebral kortekste ki nörotoksik amiloid birikiminin moleküler lezyonları patolojik kaskadın ilk etkinliğidir. Daha sonra sinaptik disfonksiyon, aksonal dejenerasyon ve son olarak nöron kaybı gerçekleşmektedir (Golde, 2003). Nöron kaybı, yapısal MRG'de atrofiyi ölçen yöntemlerle görüntülenebilmekte ve klinik demans başlangıcından yıllar önce belirli beyin bölgelerini etkileyebilmektedir (Bobinski ve ark., 2000; Giannakopoulos ve ark., 2009).

MRG taramalarında görülen belirgin medial temporal lob atrofi si, postmortem çalışmalarda bu bölgede gözlenen en erken ve en şiddetli nörofibriler dejenerasyona karşılık gelmektedir. Dolayısıyla AH'ye bağlı atrofiyi inceleyen çalışmalar ilk olarak medial temporal lob yapılarının, özellikle hipokampusun volümetrik ölçümlerine odaklanmıştır (Seab ve ark., 1988; Killiany ve ark., 1993). AH hastalarında manuel olarak ölçülen hipokampus hacimleri aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %40'a varan tutarlı bir azalma göstermiştir. Bu da sadece MRG taramalarına bakarak oldukça yüksek bir grup ayrımı yapılmasına olanak sağlamıştır. Neokortikal tutulum AH'nin ileri evrelerinde görülmekte ve hastalık temporal dan parietale ve frontal ve oksipital loblara doğru azalan bir atrofi şiddeti göstermektedir (Rusinek ve ark., 1991; Teipel ve ark., 2003).

AH'ye özgü atrofi örüntüleri MRG'de asemptomatik ya da çok az etkilenmiş hastalarda da saptanabilmektedir. HKB hastalarının AH'ye dönüşme oranları yılda %10-54 arasındadır, aynı yaştaki sağlıklı yaşlılarda ise bu oran yıllık %1-2'dir. HKB normal yaşlanma ve demans arasında bir geçiş evresi olarak görülmektedir ve çoğunlukla prodromal AH patolojisini yansıtmaktadır. Hipokampus hacim ölçümü, günümüzde AH'de en iyi görüntüleme biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (Teipel ve ark., 2013).

vMRG çalışmalarında, HKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmış hipokampal ve frontal volüm (Frisoni ve ark., 2006; Tapiola ve ark., 2008) ile azalmış

gri madde yoğunluğu (Pennanen ve ark., 2005; Portet ve ark., 2006; Cavedo ve ark., 2014) gösterilmiştir. MRG volümetride gözlenen bu değişiklikler spontan EEG ile ilişkili bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2006b; Babiloni ve ark., 2009; Paternico ve ark., 2012; Babiloni ve ark., 2013).

Çalışmamızda ilk MRG taramalarında, HKB olgularının tüm beyin ve sol hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden sırasıyla, %6 ve %16 daha küçük olduğu bulunmuştur. HKB olguları bir yıl sonunda ilerleme gösteren ve sabit kalan HKB olguları olarak ayrıldığında; sabit HKB olguları ile sağlıklı kontroller arasında tüm beyin hacmi ile sağ ve sol hipokampus hacimleri açısından fark gözlenmemiştir. Ancak, ilerleyici HKB olgularının tüm beyin ve sol hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden sırasıyla, %5 ve %17 daha küçük olduğu gözlenmiştir. AH patolojisinin erken evrelerinde hastalığın soldan başladığı bilinmektedir (Thompson ve ark., 1998; Conway ve ark., 1999; Bennett ve ark., 2004). Sözel materyalin kaydı da solda gerçekleşmektedir. Çalışmamızda ve geçmiş çalışmalarda, HKB grubunda epizodik bellek bozulmasının değerlendirilmesi sözel bellek skorlarına göre yapılmıştır. Dolayısıyla sağlıklı kontroller ve ilerleyici HKB hastaları arasında tüm beyin ve sol hipokampus hacimleri açısından fark bulunması beklenen bir bulgudur.

Bir yıl sonra tekrarlanan MRG taramalarında, HKB olgularının tüm beyin, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden sırasıyla, %8, %16 ve %19 daha küçük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, sabit HKB olgularının tüm beyin ve sol hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden sırasıyla, %10 ve %17 daha küçük olduğu ve ilerleyici HKB olgularının tüm beyin, sağ hipokampus ve sol hipokampus hacimlerinin sırasıyla, %7, %18 ve %20 sağlıklı kontrollerden daha küçük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, çalışmamızdaki sabit HKB olgularının yakın zamanda AH'ye dönüşeceğini gösteriyor olabilir. Nöron kaybıyla ilişkili olan hipokampal atrofi, AH sürecinde hastalığın kliniğiyle uyumlu olarak lineer bir ilerleme göstermektedir (Grunwald ve ark., 2001).

Sabit ve ilerleyici HKB olguları arasında birinci ve ikinci MRG taramalarında tüm beyin hacmi ile sağ ve sol hipokampus hacimleri açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda vMRG ölçümleri, sağlıklı kontroller ve HKB hastalarını ayırmada başarılı olmuş ancak HKB hastalarını kendi içerisinde ayırma konusunda yararlı olmamıştır. Bu bulgu vMRG çalışmamızdaki grup sayılarının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, OİO'lar aracılığıyla sabit ve ilerleyici HKB olgularının başlangıçtaki delta osilatuar yanıtları

arasında fark bulunması olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının vMRG'den daha hassas bir ölçüm aracı olabileceğini düşündürmektedir.

Grupların ilk ve ikinci MRG taramaları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, HKB olgularının ikinci MRG taramalarında tüm beyin hacminin %2 oranında küçüldüğü gözlenmiştir. Sağlıklı kontroller ve sabit HKB olgularının ilk ve ikinci MRG taramaları arasında fark gözlenmezken, ilerleyici HKB olgularında da bir yıl sonunda tüm beyin hacminin %1 oranında küçüldüğü saptanmıştır. Çalışmalarda, AH hastalarında tüm beyin atrofi oranları yılda %1-4 olarak bildirilirken (Schott ve ark., 2005; Fox ve ark., 1999; Jack ve ark., 2004; Wang ve ark., 2002); sağlıklı yaşlılarda yaşa bağlı tüm beyin atrofi oranları %0.2-0.7 aralığında değişmektedir (Enzinger ve ark., 2005; Scahill ve ark., 2003).

Sluimer ve ark.'ın (2010) çalışmasında tüm beyin atrofi oranlarının hastalığın klinik progresyonu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar tüm beyin hacminin tek başına bile demansı ayırt etmede önemli bir belirteç olduğunu öne sürmektedir (MRC CFAS, 2001). Jack Jr ve ark.'ın (2005) çalışmasında da tüm beyin ve ventiküler hacimlerin yıllık değişim yüzdelерinin yüksek olmasının, HKB hastalarının AH'ye dönüşme risklerini artırdığı ve hipokampal hacim ölçümüne göre daha bilgi verici olduğu bulunmuştur. Ancak genel literatürde, hipokampal atrofının AH'de tüm beyin volümünden daha iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Ridha ve ark., 2006). Çalışmalar, hipokampus ve diğer medial temporal lob yapılarında gözlenen atrofi ne kadar fazlaysa HKB'den AH'ye dönüşme riskinin o kadar arttığını göstermektedir (de Leon ve ark., 1993; Jack Jr ve ark., 1999; Visser ve ark., 1999; Killiany ve ark., 2000; Killiany ve ark., 2002; Dickerson ve ark., 2001).

5.4. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Nöropsikolojik Test Skorları ile Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda grupların ilk değerlendirmelerinde ölçülen tüm beyin hacimleri ile SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorları arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. SBST puanları sağ ve sol hipokampus hacimleri ile de orta düzeyde korelasyon göstermiştir.

Grupların ikinci değerlendirmelerinde ölçülen tüm beyin hacimleri, MMDT, SBST ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi skorları arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Sağ ve

sol hipokampus hacimleri de MMDT ve SBST skorları ile orta düzeyde korelasyon göstermiştir.

Bu bulgular, MRG volumetrimin hastalığın klinik ilerleyişi ile uyumlu olduğuna işaret etmektedir. AH/HKB varlığını ve ilerleyişini gösteren SBST, MMDT ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi gibi nöropsikolojik testlerde gözlenen düşük skorlar, tüm beyin ve hipokampus hacimlerindeki azalmayla koreledir. Literatürde tüm beyin ve hipokampus atrofisinin nöropsikolojik testlerle ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Sluimer ve ark., 2008; Sluimer ve ark., 2010).

5.5. Hafif Kognitif Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerde Olaya İlişkin Delta Osilatuar Yanıtları ile Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ölçümleri Arasındaki İlişki

AH ve HKB’de olaya ilişkin osilasyonlarda gözlenen değişikliklerin bir biyobelirteç olarak kabul görmesi için, MRG gibi valide edilmiş biyobelirteç adayları ile karşılaştırılması önemlidir. Bu çalışma, Türkiye ve dünyada OİO’lar ve volumetrik MRG’yi boylamsal olarak karşılaştıran ilk çalışmadır.

Grupların ikinci değerlendirmelerinde ölçülen sol hipokampus hacimleri ile sağ santralden kayıtlanan delta osilatuar yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Sol hipokampus hacmi azaldıkça, sağ santralde delta OİO yanıtları düşmektedir. Bu bulgu, gelecekteki çalışmalar için, ucuz, taşınabilir ve invaziv olmayan elektrofizyolojik yöntemlerin önemini vurgulamaktadır. Bu çalışma olaya ilişkin delta osilasyonları ile MRG volumetri arasındaki ilişkiyi boylamsal olarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları, daha geniş serilerde yapılacak araştırmalarla incelenmelidir. Ayrıca, teta, alfa, beta ve gama osilatuar yanıtları ile MRG volumetri arasındaki ilişki araştırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan çıkan önemli sonuçlar şöyle sıralanabilir:

- a) Başlangıçta HKB hastalarında AH'ye benzer şekilde olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri bilateral frontal ve santral bölgelerde sağlıklı kontrollerden düşüktür. HKB hastalarında, AH'ye benzer eğilim olması, olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının biyobelirteç olma potansiyeli taşımakta olduğunu bir göstergesidir.
- b) Bir yıl sonunda yapılan değerlendirmede, HKB hastalarının olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının tepeden-tepeye maksimum genlik değerleri frontal, santral, parietal ve orta hat oksipital bölgede sağlıklı kontrollerden düşüktür.
- c) Bir yıl sonunda ilerleme gösterecek HKB olgularının başlangıç delta osilatuar yanıtları frontal, bilateral santral ve orta hat parietal ve oksipital bölgelerde sağlıklı kontrollerden düşüktür. Bu hastaların sol frontal bölgeden alınan başlangıç delta osilatuar yanıtları sabit HKB hastalarından düşüktür. Bu bulgu, HKB hastalarının sol frontal bölgeden alınan delta osilatuar yanıtlarına bakılarak ileride AH'ye dönüşecek hastaların saptanabileceğine işaret etmektedir.
- d) Bir yıl sonunda yapılan değerlendirmede, sabit kalan HKB olgularının orta hat ve sağ frontal bölgeden alınan delta osilatuar yanıtları sağlıklı kontrollerden düşüktür. Bu bulgunun, bu hastaların yakın gelecekte AH'ye dönüşme risklerinin yükselmiş olduğunu gösterdiği düşünülmüştür.
- e) Bir yıl sonunda, ilerleyici HKB olgularının delta osilatuar yanıtları tüm yerleşim bölgelerinde sağlıklı kontrollerden düşüktür. Bu hastaların delta osilatuar yanıtları sol frontal, bilateral parietal ve oksipital bölgelerde sabit HKB olgularından düşüktür.
- f) İlerleyici HKB olgularının ikinci çekimlerindeki delta osilatuar yanıtları sol parietal ile sol ve orta oksipital bölgelerde birinci çekimlerinden düşüktür.
- g) Başlangıçta HKB olgularının tüm beyin ve sol hipokampus hacimleri sağlıklı kontrollerden düşüktür. İlerleyici HKB olgularının başlangıç tüm beyin ve sol hipokampus hacimleri sağlıklı kontrollerden düşüktür.
- h) Bir yıl sonundaki MRG taramalarında, HKB olgularının tüm beyin hacimleri ile sağ ve sol hipokampus hacimleri sağlıklı kontrollerden düşüktür. Benzer şekilde ilerleyici

HKB olgularının da tüm beyin ile sağ ve sol hipokampus hacimleri sağlıklı kontrollerden düşüktür.

- i) Sabit HKB olgularının bir yıl sonundaki MRG taramalarında, tüm beyin ve sol hipokampus hacimleri sağlıklı kontrollerden düşüktür.
- j) HKB olgularının tüm beyin hacmi ikinci çekimlerde küçülmüştür; benzer şekilde tüm beyin hacim azalması ilerleyici HKB olgularında da görülmüştür.
- k) Grupların ilk MRG değerlendirmelerinde, tüm beyin ile sağ ve sol hipokampus hacimleri SBST skorlarıyla ilişkili bulunmuştur. Tüm beyin hacminin sözel kategorik akıcılık testi skorları ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir.
- l) Grupların ikinci MRG değerlendirmelerinde, tüm beyin, sağ ve sol hipokampus hacimleri ile SBST ve MMDT skorları ilişkili bulunmuştur. Tüm beyin hacminin sözel kategorik akıcılık testi skorları ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir.
- m) Çalışmamızdaki en önemli bulgu, ilerleyici HKB hastalarının başlangıç değerlendirmelerinde, sabit HKB hastalarından daha düşük delta osilatuar yanıtları göstermesidir. Elektrofizyolojik yöntemler, sabit ve ilerleyici HKB ayrımını MRG volumetriden daha önce yapabilmektedir. Bu bulgu, nöron işlevselliğini yansıtan elektrofizyolojinin, yapısal bozukluğu yansıtan volumetriden önce etkilendiğine işaret etmektedir.

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, gelecekteki çalışmalara ışık tutabilecek öneriler şu çerçevede sunulabilir:

1. Olaya ilişkin delta osilatuar yanıtları, kognitif süreçleri yansıtmaları nedeniyle kognitif bozulmaların gözlemlendiği diğer hastalıklarda da etkilenmektedir. HKB hastalarında diğer frekans bantlarında gözlenen olaya ilişkin osilatuar değişikliklerin kesitsel ve boylamsal incelenmesi ve elde edilecek bulguların kombine bir şekilde kullanılması OİO'ların AH/HKB'de bir biyobelirteç olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir.
2. Olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarında normatif verilerin elde edilebilmesi ve yöntem standardizasyonunun sağlanabilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. AH'de konnektivitenin ve yanıtlar arasındaki faz ilişkisinin bozulduğunu gösteren çalışmalar HKB olgularında da benzer bir örüntü olup olmadığını saptayabilmek için kesitsel ve boylamsal olarak incelenmelidir.

4. Entegratif beyin işlevlerinin ve bu işlevlerdeki bozuklukların anlaşılmasında yalnızca tek bir yöntemin kullanılması zamansal ya da spasyal olarak birtakım kısıtlılıklar ortaya çıkaracaktır; dolayısıyla çalışmalarda farklı yöntemlerin bir arada kullanılması önemlidir. Bu anlamda, konnektivite çalışmalarında olaya ilişkin koherans analizleri ile birlikte difüzyon tensor görüntüleme incelemelerinin bir arada yapılması önerilmektedir.
5. Bu çalışmanın bulguları, delta osilatuar yanıtlarının AH/HKB’de biyobelirteç adaylığını güçlendirmektedir. Ne var ki, bu sonuçlarının tutarlılığının artırılması için AH ve HKB hastalarının bir arada incelendiği ve farklı analiz yöntemlerinin kullanıldığı daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
6. Son olarak, AH’de kolinerjik tedavi ile teta osilasyonlarında gözlenen faz kilitlenmesindeki artış benzeri ilaç etkileri hastalığın demans öncesi HKB evresinde de araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Adrian ED, Matthews BH. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 1934;57(4): 355-385.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D ve ark. 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. *Alzheimers Dement* 2011;7: 270-279.
3. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E ve ark. Mapping Distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicenter EEG study. *Neuroimage* 2004;22: 57-67.
4. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E ve ark. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006a;117: 252-268.
5. Babiloni C, Cassetta E, Dal FG ve ark. Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: responders vs. nonresponders. *Neuroimage* 2006c;31:1650-65.
6. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M ve ark. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2009;44: 123-135.
7. Babiloni C, Vecchio F, Altavilla R, Tibuzzi F. Hypercapnia affects the functional coupling of resting state electroencephalographic rhythms and cerebral haemodynamics in healthy elderly subjects and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 685-93.
8. Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G ve ark. Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol. Aging* 2010;31: 1787-1798.

9. Babiloni C, Carducci F, Lizio R ve ark. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2013;34(6):1427-46.
10. Babiloni C, Frisoni G, Steriade M ve ark. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2006b;117(5): 1113-29.
11. Barry RJ, De Pascalis V, Hodder D ve ark. Preferred EEG brain states at stimulus onset in a fixed interstimulus interval auditory oddball task, and their effects on ERP components. *Int J Psychophysiol* 2003; 47(3): 187-198.
12. Başar-Eroglu C, Schmiedt-Fehr C, Marbach S ve ark. Altered oscillatory alpha and theta networks in schizophrenia. *Brain Res* 2008;1235:143-52.
13. Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neurosci Lett* 1999; 259(3): 165-168.
14. Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 2001a; 39(2-3): 241-248.
15. Başar E, Başar-Eroğlu C, Rosen B ve ark. A new approach to endogenous event-related potentials in man: relaxation between EEG and P300 wave. *Int J Neurosci* 1984;24: 1-21.
16. Başar E, Güntekin B, Atagün I ve ark. Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cogn Neurodyn* 2012;6: 11-20.
17. Başar E, Güntekin B, Tülay E ve ark. Evoked and event related coherence of Alzheimer patients manifest differentiation of sensory-cognitive networks. *Brain Res* 2010;21: 79-90.
18. Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Res* 2008; 1235: 172-193.

19. Başar E, Özgören M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Superbinding: Spatio-temporal oscillatory dynamics: Theory Biosciences 2003; 121: 370-385.
20. Başar E, Özgören M, Karakaş S. A brain theory based on neural assemblies and superbinding. In: Reuter H, Schwab P, Gniech KD, editors. Lengerich: Wahrnehmen und Erkennen, Pabst Science Pub; 2001b. 11-24.
21. Başar E, Schürmann M, Başar-Eroğlu C ve ark. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. International Journal of Psychophysiology 1997a;26(1-3): 5-29.
22. Başar E, Schürmann M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. Int J Psychophysiol 1997a; 26(1-3):5-29.
23. Başar E, Stampfer HG. Important associations among EEG-dynamics, event related potentials, short- term memory and learning. Int J Neurosci 1985;26: 161-180.
24. Başar E, Yordanova J, Kolev V, Başar-Eroğlu C. Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? Biol Cybern 1997b;76(6): 471-480.
25. Başar E, Başar-Eroğlu C, Ozerdem A ve ark. Application of brain oscillations to neuropsychiatric diseases: a new land? Preface. Suppl Clin Neurophysiol 2013;62:v-vi.
26. Başar E, Schürmann M. Functional correlates of alphas panel discussion of the conference 'Alpha Processes in the Brain'. Int J Psychophysiol 1997;26(1-3): 455-74.
27. Başar E. Brain function and oscillations. Springer 1998.
28. Başar E. Brain Function and Oscillations: I. Principles and Approaches, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1998. p.16-38.
29. Başar E. Brain natural frequencies are casual factors for resonances and induced rhythms. In: E. Başar and T. Bullock (Eds.), Induced Rhythms in the Brain. Boston, Birkhauser; 1992; 425-457.
30. Başar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease. Dialogues in Clinical Neuroscience 2013;15: 291-300.

31. Başar E. Chaos in Brain Function. Berlin: Springer Publishers; 1990. p. 6-39.
32. Başar E. EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and Brain Evoked Potentials. Amsterdam, Elsevier, 1980; 1-411.
33. Başar E. EEG-brain dynamics. Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials, Amsterdam: Elsevier; 1980: 9-105.
34. Başar E. Memory and Brain Dynamics. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory. FL, CRC Press, Boca Raton; 2004; 1-261.
35. Başar E. Memory as the “whole brain work” a large-scale model based on “oscillations in super-synergy”. International Journal of Psychophysiology 2005;58: 199 – 226.
36. Başar, E. Brain Function and Oscillations: II. Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1999. p.12-48.
37. Başar-Eroğlu C, Başar E, Demiralp T. ve ark. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. Int. J. Psychophysiol 1992;13: 161-179.
38. Başar-Eroğlu C, Başar E. A compound P300-40Hz response of the cat hippocampus. Int. J. Neurosci 1991;60: 227-237.
39. Başar-Eroğlu C, Demiralp T, Schürmann M ve ark. Topological distribution of oddball ‘P300’ responses. Int. J. Psychophysiol 2001;39: 213-220.
40. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS ve ark. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. Arch Neurol 2004;61(3): 378-84.
41. Bennys K, Portet F, Touchon J ve ark. Diagnostiv value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. J. Clin. Neurophysiol 2007;24: 405-412.

42. Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1929; 87(1): 527-570.
43. Bhattacharya BS, Colye D, Manguire LP. Alpha and theta rhythm abnormality in Alzheimer's disease: a study using a computational model. *Adv Exp Med Biol* 2011;718: 57-73.
44. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95.
45. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2003;2(10): 605-613.
46. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S ve ark. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2000; 95: 721-5.
47. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS ve ark. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* 2007;69(10): 1006-1011.
48. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT ve ark. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology* 2006;67(3): 441-445.
49. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993;33: 403-408.
50. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging* 1995;16(3): 271-278.
51. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K ve ark. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2007;3(3): 186-191.
52. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics* 2004;16(02): 129-140.

53. Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R. and Gage FH. Nucleus Basalis and Thalamic Control of Neocortical Activity in the Freely Moving Rat. *Journal of Neuroscience* 1988;11: 4007-4026.
54. Caravaglois G, Castro G, Costanzo E ve ark. Theta power responses in mild Alzheimer's diseased during an auditory oddball paradigm: lack of theta enhancement during stimulus processing. *J. Neural Transm* 2010;117: 1195-1208.
55. Caravaglois G, Costanzo E, Palermo F ve ark. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer's disease. *Int. J. Psychophysiol* 2008;70: 23-32.
56. Cavedo E, Pievani M, Boccardi M, Galluzzi S ve ark. Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 4580: 00243-7.
57. Celesia GG, Brigell MG. Auditory Evoked Potentials. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2005. p. 1045-1067.
58. Chapman RM, Nowlis GH, McCrary JW ve ark. Brain event-related potentials: diagnosing early-stage Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2007; 28: 194-201.
59. Chen AC, Herrmann CS. Perception of pain coincides with the spatial expansion of electroencephalographic dynamics in human subjects, *Neurosci Lett* 2001; 297(3):183-186.
60. Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61: 101-112.
61. Cummings A, Ceponiene R, Dick F ve ark. A developmental ERP study of verbal and non-verbal semantic processing. *Brain Res* 2008;1208: 137-49.
62. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351:56–67.
63. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(3): 13-44.

64. Cummings JL. Clinical evaluation as a biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;8:327-37.
65. Davis H, Davis PA, Loomis AL ve ark. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *Journal of Neurophysiology* 1939.
66. Davis PA, Davis H. The electroencephalograms of psychotic patients. *American Journal of Psychiatry* 1939;95(5): 1007-1025.
67. de Leon MJ, Golomb J, George AE ve ark. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(4):897-906.
68. De Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA ve ark. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease, understanding heterogeneity. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82: 67-71.
69. Deiber MP, Ibañez V, Missonnier P, Herrmann F ve ark. Abnormal-induced theta activity supports early directed-attention network deficits in progressive MCI. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1444-52.
70. Deiber MP, Missonnier P, Bertrand O, Gold G ve ark. Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 158-72.
71. Delatour B, Blanchard V, Pradier L ve ark. Alzheimer pathology disorganizes cortico-cortical circuitry, direct evidence from a transgenic animal model. *Neurobiol. Dis* 2004;16: 41-47.
72. Demiralp T, Ademoğlu A, Schürmann M ve ark. Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT) *Brain Lang* 1999;66: 108-128.
73. Demiralp T, Ademoğlu A. Decomposition of event-related brain potentials into multiple functional components using wavelet transform. *Clin Electroencephalogr* 2001;32: 122-138.

74. Demiralp T, Başar E. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int J Psychophysiol* 1992;13: 147-60.
75. Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Rahn E ve ark. Event related theta rhythms in cat hippocampus and prefrontal cortex during an omitted stimulus paradigm. *Int J Psychophysiol* 1994;18: 35-48.
76. Demiralp T, Ademoglu A, Istefanopulos Y ve ark. Wavelet analysis of oddball P300. *Int J Psychophysiol* 2001;39(2-3):221-7.
77. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP ve ark. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22(5):747-54.
78. Dimpfel W. Pharmacological modulation of cholinergic brain activity and its reflection in special EEG frequency ranges from various brain areas in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *European Neuropsychopharmacology* 2005;(15): 673-682.
79. Eckhorn R, Bauer R, Jordan R, Brosch W, ve ark. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biol Cyber* 1988; 60:121-130.
80. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: 6-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005;64(10): 1704–1711.
81. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S ve ark. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007;68(4): 288-291.
82. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F ve ark. Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35(2):178-85.
83. Fox NC, Black RS, Gilman S ve ark. Effects of A β immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64(9): 1563-1572.
84. Fox NC, Scahill RI, Crum WR ve ark. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52(8): 1687-1687.

85. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52(8): 1687–1689.
86. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR ve ark. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2010;6(2): 67-77.
87. Frisoni GB, Sabbatoli F, Lee AD, Dutton RA ve ark. In vivo neuropathology of THA hippocampal formation in AD: a radial mapping MR-based study. *Neuroimage* 2006; 32: 104-10.
88. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. A Bradford Book, Cambridge, Massachusetts, London, England: The MIT Press; 1995. p.1-358.
89. Fuster JM. Network Memory. *Trends Neurosci* 1997; 20:451-459.
90. Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K ve ark. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 2005;62(5):758-65.
91. Giannakopoulos P, Kövari E, Gold G, von Gunten A ve ark. Pathological substrates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24: 20-9.
92. Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1935;34(6): 1133-1148.
93. Giedd JN, Kozuch P, Kaysen D ve ark. Reliability of cerebral measures in repeated examinations with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1995;61(2): 113-119.
94. Golde TE. Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? *J Clin Invest* 2003; 111: 11-8.
95. Goodin, DS. Cognitive event-related potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998;15(1): 2.
96. Graben P, Saddy JD, Schlesewsky M, Kurths J. Symbolic dynamics of event-related brain potentials. *Phys Rev* 2000; 62: 5518-5541.

97. Graben P. Estimating and improving the signal-to-noise ratio of time series by symbolic dynamics. *Phys Rev* 2001; 64: 051104-15.
98. Grady CL, Furey ML, Pietrini P ve ark. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* 2001;124: 739-756.
99. Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc NY Acad Sci USA* 1989; 86:1698-1702.
100. Grunwald M, Busse F, Hensel A, Kruggel F ve ark. Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 178-84.
101. Grunwald M, Busse F, Hensel A, Riedel-Heller S ve ark. Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 40-8.
102. Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Türk Psikiyatri Derg* 2002;13(4):273-81.
103. Güntekin B, Başar E. Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neuroscience letters* 2010b; 483: 173-178.
104. Güntekin B, Başar E. A new interpretation of P300 responses upon analysis of coherence. *Cogn. Neurodyn* 2010a;4: 107-118.
105. Güntekin B, Başar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neuroscience letters* 2007;424(2), 94-99.
106. Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG ve ark. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin* 2013;17: 39-46.
107. Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res* 2008;15: 109-116.

108. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T ve ark. Value of CSF beta-amyloid1–42 and tau as predictors of Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004;9: 705–710.
109. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P ve ark. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology* 2006;5(3): 228-234.
110. Herrmann CS, Arnold T, Visbeck A ve ark. Adaptive frequency decomposition of EEG with subsequent expert system analysis. *Comput Biol Med* 2001;31(6):407-27.
111. Iavarone A, Milan G, Vargas G ve ark. Role of functional performance in diagnosis of dementia in elderly people with low educational level living in Southern Italy. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(2):104-9.
112. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC ve ark. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52(7):1397-403.
113. Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD ve ark. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65(8):1227-31.
114. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL ve ark. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 24(62): 591-600.
115. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy, rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62(4): 591–600.
116. Jasper HH, Carmichael L. Electrical potentials from the intact human brain. *Science* 1935.
117. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O ve ark. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment, longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* 2000;21: 533-540.

118. Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience* 2002;15(8): 1395-1399.
119. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol* 2004;115: 1490-1505.
120. Karakaş S, Başar E. Models and theories of brain function in cognition within a framework of behavioral cognitive psychology. *International Journal of Psychophysiology* 2006;60: 186–193.
121. Karakaş S, Erzençin OU, Başar E. A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. *Clin Neurophysiol* 2000a;111: 1719–1732.
122. Karakaş S, Erzençin ÖÜ, Başar E. The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neurosci Lett* 2000b; 285(1): 45-48.
123. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349(11): 1056-1063.
124. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS ve ark. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50: 949-54.
125. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M v ark. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47(4): 430-439.
126. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T ve ark. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002;58(8): 1188-1196.
127. Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T ve ark. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band. *Neuroscience letters* 1997;238: 9-12.

128. Klimesch W, Doppelmayr M, Rohm D, Pollhuber D, ve ark. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? *Neurosci Lett* 2000a;284(1-2): 97-100.
129. Klimesch W, Doppelmayr M, Schwaiger J, Winkler T, ve ark. Theta oscillations and the ERP old/new effect: independent phenomena? *Clin Neurophysiol* 2000b; 111(5):781-793.
130. Klimesch W, Schack B, Schabus M ve ark. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;19: 302-316.
131. Klimesch W. Memory processes described as brain oscillations in the EEG-alpha and theta bands. *Psychology* 1995.
132. Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews* 1999;29(2): 169-195.
133. Kocsis B, Di Prisco GV, Vertes RP. Theta synchronization in the limbic system: the role of Gudden's tegmental nuclei. *Eur J Neurosci* 2001;13(2): 381-388.
134. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR ve ark. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment, a 2-year follow-up study. *Neurology* 2011;76: 1085-1090.
135. Kok A. Event-related potential (ERP) reflections of mental resources: A review and synthesis. *Biological Psychology* 1997;45: 19-56.
136. Kolev V, Demiralp T, Yordanova J ve ark. Time frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. *NeuroReport* 1997;8: 2061-2065.
137. Kurt P, Emek-Savaş DD, Batur K ve ark. Patients with mild cognitive impairment display reduced auditory event-related delta oscillatory responses. *Behav Neurol* 2014;268967: 11 pages.
138. Lai CL, Lin RT, Liou LM ve ark. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol* 2010;121: 194-199.

139. Lehmann C, Koenig T, Jelic V ve ark. Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *J. Neurosci. Meth* 2007;161: 342-350.
140. Leuchter AF, Newton TF, Cook IA ve ark. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115: 1543-1561.
141. Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988; 242(4886): 1654-1664.
142. McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. Clinical diagnosis Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34: 939-944.
143. Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S ve ark. Cognitive function and frontal lobe atrophy in normal elderly adults: Implications for dementia not as aging-related disorders and the reserve hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(6):565-72.
144. Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, ve ark. Coherence of gamma-band EEG activity as basis for associative learning. *Nature* 1999; 397(6718):434-436.
145. Missonnier P, Deiber MP, Gold G ve ark. Working memory load related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience* 2007;150(2): 346-356.
146. Missonnier P, Gold G, Herrmann FR ve ark. Decreased theta event-related synchronization during working memory activation is associated with progressive mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22: 250-259.
147. Missonnier P, Herrmann FR, Michon A. Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *J Neural Transm* 2010;17: 489-498.
148. Missonnier P, Gold G, Herrmann FR ve ark. Decreased theta event-related synchronization during working memory activation is associated with progressive mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(3): 250-9.

149. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79: 1386-1391.
150. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357: 9-75.
151. Osipova D, Ahveninen J, Jensen O ve ark. Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2005;27: 835-841.
152. Öktem Ö. Nöropsikoloji uygulamaları. Ed; Karakas S, _rkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara, 2003: 233-235.
153. Öñiz A, Başar E. Prolongation of alpha oscillations in auditory oddball paradigm. *Int. J. Psychophysiol* 2009;71: 235-241.
154. Özerdem, A, Güntekin, B, Tunca, Z ve ark. Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. *Brain Research* 2008; 1235: 98-108.
155. Papaliagkas V, Kimikidis V, Tsolaki M ve ark. Usefulness of event related potentials in the assesment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* 2008;9: 107.
156. Papaliagkas V, Tsolaki M, Kimiskidis V ve ark. New neurophysiological marker for mild cognitive impairment progression to Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2011a;500: 7-8.
157. Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN ve ark. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease, improved diagnostic value of the combined use of N200 latency and beta-amyloid (1-42) levels. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2009;28: 30-35.

158. Papaliagkas VT, Kimiskidis V, Tsolaki MN ve ark. Cognitive event-related potentials longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2011b;122: 1322-1326.
159. Paternicò D, Galluzzi S, Drago V, Bocchio-Chiavetto L. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease in a cognitively healthy cohort of young and old adults. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 520-527.
160. Pennanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M ve ark. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 11-14.
161. Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999;56: 303-308.
162. Petersen RC, Doody R, Kurz A ve ark. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12): 1985-1992.
163. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW ve ark. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63(5): 665-672.
164. Pfurtscheller G, Stancák Jr. A, Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idlingmotor area? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1996;98: 281–293.
165. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992;9(4): 456-479.
166. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. *Biological Psychology* 1995;41: 103-146.
167. Polich J. Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology* 1989a;17: 19-28.
168. Polikar R, Topalis A, Green D ve ark. Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Comput Biol Med* 2007;37: 542-558.

169. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ ve ark. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 714-718.
170. Prince M, Acosta D, Chiu H ve ark. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGE-CAT algorithm. *Br J Psychiatry* 2004;185: 429-436.
171. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *International journal of geriatric psychiatry* 2011;26(10): 991-999.
172. Quiroga RQ, Rosso OA, Başar E, Schürmann M. Wavelet entropy in event-related potentials: A new method shows ordering of EEG oscillations. *Biol Cybern* 2001;84(4): 291-299.
173. Rahn E, Başar E. Prestimulus EEG activity strongly influences the auditory evoked vertex responses: A new method for selective averaging. *Int J Neurosci* 1993;69: 207-220.
174. Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A ve ark. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurol* 2006;5: 828-34.
175. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P ve ark. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 2006;143: 793-803.
176. Rossini PM, Rossini S, Babiloni C ve ark. Clinical neurophysiology of aging brain, from normal aging to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol* 2007;83: 375-400.
177. Rusinek H, de Leon MJ, George AE ve ark. Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology* 1991;178(1): 109-114.
178. Scallin RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003;60(7): 989-994.

179. Schmiedt C, Meistrowitz A, Schwendemann G ve ark. Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005; 388: 138-43.
180. Schott JM, Price SL, Frost C, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months. *Neurology* 2005;65(1): 119–124.
181. Schürmann M, Başar-Eroglu C, Kolev V ve ark. A new metric for analyzing single-trial event-related potentials (ERPs): application to human visual P300 delta response. *Neurosci Lett* 1995;197: 167-70.
182. Schürmann M, Başar-Eroğlu C, Başar E. P300-delta responses are only an example of the functional interpretation of event-related brain rhythms. *Psychology* 1996;7(5).
183. Schürmann M, Demiralp T, Başar E, Başar-Eroğlu C. Electroencephalogram alpha (8-15 Hz) responses to visual stimuli in cat cortex, thalamus, and hippocampus: A distributed alpha network? *Neurosci Lett* 2000; 292(3): 175-178.
184. Schürmann M, Nikouline VV, Soljanlahti S ve ark. EEG responses to combined somatosensory and transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112: 19-24.
185. Seab JP, Jagust WJ, Wong ST ve ark. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988;8: 200-208.
186. Shibasaki H. Human brain mapping: hemodynamic response and electrophysiology. *Clin Neurophysiol* 2008;119(4): 731-43.
187. Singer W. The brain, a self-organizing system, In: Klivington KA, editor. *The Science of Mind*, Cambridge: MIT Press; 1989, 174-179.
188. Sluimer JD, Bouwman FH, Vrenken H ve ark. Whole-brain atrophy rate and CSF biomarker levels in MCI and AD: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2010;31: 758-764.

189. Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB ve ark. Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2009;19(12): 2826-2833.
190. Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB ve ark. Whole-brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinicpatients. *Radiology* 2008;248(2): 590-598.
191. Soinien H, Partanen J, Laulumaa V ve ark. Serial EEG in Alzheimer's disease, 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79: 342-348.
192. Sokolov EN. Toward new theories of brain function and brain dynamics. In: Başar E and Schürmann M, editors. *Int J Psychophysiol* 2001;39: 87-89.
193. Spencer KM, Polich J. Poststimulus EEG spectral analysis and P300, attention, task, and probability. *Psychophysiology* 1999;36: 220-232.
194. Stampfer HG, Başar E. Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. *Int J Neurosci* 1985;26: 181-196.
195. Steriade M, Curro Dossi R, Paré D. Mesopontine cholinergic systems suppress slow rhythms and induce fast oscillations in thalamocortical circuits, In Başar E and Bullock TH, editors. *Induced Rhythms in the Brain*, Boston: Birkhauser; 1992. p. 251-268.
196. Sutton S, Braren M, Zubin J ve ark. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;26: 1187-8.
197. Sutton S, Tueting P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potentials. *Science* 1967;155: 1436–1439.
198. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S ve ark. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging* 2008;29: 31-8.

199. Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE ve ark. Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiol Aging* 2003;24: 85-94.
200. Teipel SJ, Grothe M, Lista S, Toschi N et al. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am* 2013;97: 399-424.
201. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the working group on: Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1998;19(2): 109-116.
202. Thompson PM, Moussai J, Zohoori S, Goldkorn A ve ark. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1998;8: 492-509.
203. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 2010;11(2): 100-113.
204. Van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RHAM ve ark. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin. Neurophysiol* 2007;118: 1931-1939.
205. Van Deursen JA, Vuurman EF, van Kranen-Mastenbroek VH ve ark. 40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011;32: 24-30.
206. Van Deursen JA, Vuurman EF, Verhey FR ve ark. Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neural Transm* 2008;115(9): 1301-1311.
207. Vaughan HG. The significance of human sensori-motor potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;26(6): 636.
208. Vaughan Jr, HG. The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In National Aeronautics and Space Administration and the American Institute for Biological Sciences Conference, Sep, 1968, San Francisco, CA, USA.

209. Visser PJ, Kester A, Jolles J ve ark. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006 67: 1201-1207.
210. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR ve ark. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol.* 1999;246(6): 477-85.
211. Von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 2000;38: 301-313.
212. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J ve ark. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *Am J of Neuroradiol* 2010;31: 347-354.
213. Wang D, Chalk JB, Rose SE, et al. MR image- based measurement of rates of change in volumes of brain structures. II. Application to a study of Alzheimer’s disease and normal aging. *Magn Reson Imaging* 2002;20(1): 41–48.
214. Xu G, Meyer JS, Huang Y ve ark. Adapting mini-mental state examination for dementia screening among illiterate or minimally educated elderly Chinese. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18: 609–616.
215. Yener G, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J of Neurol* 2008;15: 540-547.
216. Yener G. Alzheimer Hastalığında Olaya İlişkin Osilasyonlar. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı. Doktora Tezi, 2008.
217. Yener GG, Başar E. Biomarkers in Alzheimer’s disease with a special emphasis on event-related oscillatory responses. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62: 237-273.
218. Yener GG, Başar, E. Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer’s disease: a short review. *Cogn Neurodyn* 2010;4: 263-274.

219. Yener GG, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. The visual cognitive network is affected in amnesic mild cognitive impairment, but not visual sensory network: a study of brain oscillatory responses. *Brain Research*, submit edildi.
220. Yener GG, Güntekin B, Öñiz A ve ark. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychophysiol* 2007;64: 46-52.
221. Yener GG, Güntekin B, Öñken DN ve ark. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology* 2012;25: 3-11.
222. Yener GG, Güntekin B, Tölay E ve ark. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2009;25: 193-197.
223. Yener GG, Kurt P, Emek-Savaş DD ve ark. Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2013;37: 759-767.
224. Yener GG, Leuchter, AF, Jenden D ve ark. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clinical Electroencephalogr* 1996;27: 61-68.
225. Yordanova J ve Kolev V. Single-sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiology* 1998;35: 116-126.
226. Yordanova J, Devrim M, Kolev V ve ark. Multiple time-frequency components account for the complex functional reactivity of P300. *NeuroReport* 2000;11: 1097-1103.
227. Yordanova J, Kolev V, Rosso OA, Schürmann M, ve ark. Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance. *J Neurosci Methods* 2002; 117(1): 99-109.
228. Zervakis M, Michalopoulos K, Iordanidou V ve ark. Intertrial coherence and causal interaction among independent EEG components. *J Neurosci Methods* 2011;197: 302-314.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GENİŞLEMELİ OLAYLIYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Kararlık. 1744 23.04.2011

Prof.Dr.Görsel YENER
Nöroloji A.D.

Kurulunuz tarafından 14.04.2011 tarih ve 121-GDA protokol numarası 2011/13-12 karar numarasıyla sonuçlanan "Hızlı Kognitif Bozulma ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, Olay İlgili Oksijenasyon, Yabancılık, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kozmetik ve Biyokimyasal Ölçüm ile Karşılaştırılması" konulu araştırmanınza ilişkin Kurulunuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Bana ÜNVURAL
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yeterleştirmesi İçin 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel: 0 232 4122554 - 0 232 4122558 Faks: 0232 4122341 E-posta: etik@dekuniv.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	121-00A
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda Olay İlişkisi: Otisasyonlar, Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylanışlı Olarak İncelenmesi.
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVAN/AD/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Kınaz YENER Nöroloji A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Karar No:2011/12-15	Tarih:14.04.2011
Prof.Dr.Gözaçe YİNEİLİ tarafından olduğu "Hafif Kognitif Bozulukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, Olay İlişkili Olaylar, Valümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Karşılıklı ve Bireysel Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırması için başvurulan dosya ve ilgili belgeler araştırmanın gerektirdiği, amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelendiği, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinde uygun olduğuna oy birliği ile karar verildiği.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği, İyileştirici Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNÜRAI (Başkan)	İtobi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	Banu
Prof.Dr.D.İsmet ÖSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEÜ Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	☐ E ☒ H	Berit
Prof.Dr.Deniz AKIĞÖZ	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	☐ E ☒ H	Deniz
Prof.Dr.Mehmet MALEKÇİ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	☐ E ☒ H	Karlıhan
Prof.Dr.22.Fatih BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında Çalışan	DEÜ Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	☐ E ☒ H	Karlıhan
Prof.Dr.Nejat SARIOĞLANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	☐ E ☒ H	Karlıhan
Prof.Dr.Ömer Solmazlı TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	☐ E ☒ H	Ömer
Prof.Dr.See ROBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	See
Prof.Dr.Büşra BANKIN	Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	☐ E ☒ H	Büşra
Doç.Dr.Ferit AKAK	İç Hastalıkları (Romatizma)	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	Karlıhan
Doç.Dr.Mehmet GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	M. Güneli
Doç.Dr.Ayşe Aydın ÖZKOTUK	Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	Ayşe
Doç.Dr.İsmet İKİMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	İsmet
Prof.Dr.Mehmet KUTAN GÖRSEL	Hukuk	DEÜ Hukuk Fakültesi Hukuk Anabilim Dalı	Kadın	☐ E ☒ H	Karlıhan
Doç.Dr.ÇELİKDEMİR	Saglık İncelenebilir Olmayan Olay	75. Yıl Özel Hastaneleri Okulu Müdür Yard.	Erkek	☐ E ☒ H	Çelikdemir

EK-2 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI Derya Durusu EMEK SAVAŞ



TC Kimlik No / Pasaport No:	18425621212
Doğum Yılı:	1985
Yazışma Adresi :	Mithatpaşa Caddesi No:1006 Sami Bey Apt. Daire:15 Göztepe/İzmir
Telefon :	05369502050
Faks :	
e-posta :	durusu@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
KKTC	Yakın Doğu Üniversitesi	Fen-Edebiyat Fakültesi	Psikoloji Lisans		2008
TR	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Klinik Sinirbilimler YL		2011

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
T.C. İstanbul Kültür Üniversitesi	TR	İstanbul	Beyinmer	Psikolog	2011-Devam Ediyor

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlarla Alınan Toplam Atıf Sayısı			8
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
☐			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Yener GG, **Emek DD**. Birinci Basamakta Demans ve Alzheimer Hastalığına Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2012;3(6), 35-43 (Derleme).

Yener GG, Kurt P, **Emek-Savaş DD**, Güntekin B, Erol B. Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2013; 37(4): 759-67.

Emek-Savaş DD, Baklan B, Yener GG. Sleep Disturbances in Patients with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. Journal of Neurological Sciences [Turkish]. 2014, 31(1): 144-154.

Kurt P, **Emek-Savaş DD**, Batum K, Turp B, Karsidag S, Güntekin B, Yener GG. Patients with Mild Cognitive Impairment Display Reduced Auditory Event-Related Delta Oscillatory Responses. Hindawi Publishing Corporation, Behavioral Neurology. 2014. Volume 2014, Article ID 268967, 11 sayfa.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Güntekin B, **Emek-Savaş DD**, Kurt P, Yener GG, Erol B. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. Neuroimage: Clinical 2013(3): 39-46.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Emek DD, Kurt P, Eroğlu S, Boyacı P, Turp B, Güntekin B, Başar E, Yener GG. Auditory Event Related Delta Oscillatory Responses are Delayed in Patients with Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. Cognitive IX, International Cognitive Neuroscience Meeting, İstanbul, Türkiye, 13-15 Nisan, 2012.

Yener GG, **Emek DD**, Kurt P, Eroğlu S, Boyacı P, Turp B, Güntekin B, Başar E. Auditory Event Related Delta Oscillatory Responses are Delayed in Patients with Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 67th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, Philadelphia, ABD, 3-5 Mayıs, 2012.

Kurt P, **Emek DD**, Batum K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Başar E, Yener GG. Auditory Event Related Delta Responses are Reduced in Patients With Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 67th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, Philadelphia, ABD, 3-5 Mayıs, 2012.

Kurt P, **Emek DD**, Yener GG, Güntekin B, Başar E. Auditory Event-Related Delta Oscillatory Responses are Reduced and Delayed in Patients With Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 16th World Congress Of Psychophysiology, Pisa, Italya, 13-17 Eylül, 2012.

Yener GG, Kurt P, **Emek DD**, Güntekin B, Başar E. The Visual Oddball Target Delta Oscillatory Responses are Decreased in Amnesic Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 16th World Congress Of Psychophysiology, Pisa, Italya, 13-17 Eylül, 2012.

Yener GG, Kurt P, Çavuşoğlu B, **Emek DD**, Aktaş G, Ada E, Güntekin B, Başar E. The Auditory Event-Related Oscillations are Lower in Mild Cognitive Impairment Than Healthy Controls, and Correlate with Hippocampal Volumetry [Poster Sunumu]. American Neurology Association, Boston, ABD, 7-9 Ekim, 2012.

Güntekin B, **Emek DD**, Kurt P, Yener G, Başar E. Beta Oscillatory Responses in Healthy Subjects and Subjects With Mild Cognitive Impairment Upon Application of Stimuli with Cognitive Load [Poster Sunumu]. 68th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, California, ABD, 16-18 Mayıs, 2013.

Emek DD, Çakıroğlu G, Civelek M, Kurt P, Yener G. Comparison of Auditory P300 Responses in Healthy Elderly, Patients with Mild Cognitive Impairment and Patients with Alzheimer's Disease [Poster Sunumu]. Alzheimer's Association International Conference, Boston, ABD, 13-18 Temmuz, 2013.

Güntekin B, **Emek DD**, Kurt P, Yener G, Başar E. Event Related Beta Responses of Healthy Subjects and Subjects with Mild Cognitive Impairment During a Visual Oddball Paradigm [Poster Sunumu]. Alzheimer's Association International Conference, Boston, ABD, 13-18 Temmuz, 2013.

Emek-Savaş DD, Yener GG, Güntekin B, Başar E. Visual Sensory and Visual Cognitive Networks Respond Differentially in Brain Oscillatory Responses of Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), Berlin, Almanya, 19-23 Mart, 2014.

Yener GG, Emek-Savaş DD , Güntekin B, Başar E. A New Approach for Analysis of Gamma Event-related Oscillatory Responses in Alzheimer's Disease [Poster Sunumu]. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), Berlin, Almanya, 19-23 Mart, 2014.
Civelek M, Çakıroğlu G, Emek-Savaş DD , Yener GG. Neuropsychological Correlates of Visual P300 Responses in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment [Poster Sunumu]. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), Berlin, Almanya, 19-23 Mart, 2014.
Çakıroğlu G, Civelek M, Emek-Savaş DD , Yener GG. P300 Target and Non-target Responses in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Healthy Elderly in Comparison to Neuropsychological Tests [Poster Sunumu]. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), Berlin, Almanya, 19-23 Mart, 2014.
Yener GG, Emek-Savaş DD , Güntekin B, Başar E. Do We Need a New Approach For Analysis of Gamma Event-related Oscillatory Responses in Alzheimer's Disease? [Poster Sunumu]. 69th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, New York, ABD, 8-10 Mayıs, 2014.
Gökçe G, Tanburoğlu A, Çavuşoğlu B, Demir N, Emek-Savaş DD , Ada E, Yener GG. Magnetic Resonance Imaging Volumetric Analyses in Early Onset Alzheimer Dementia and Frontotemporal Dementia Subjects [Sözlü Sunum]. Alzheimer's Association International Conference, Kopenhag, Danimarka, 12-17 Temmuz, 2014.
Başar E, Emek-Savaş DD , Güntekin B, Yener GG. Gamma Event-Related Oscillatory Responses Appear Late in Alzheimer Disease [Poster Sunumu]. Alzheimer's Association International Conference, Kopenhag, Danimarka, 12-17 Temmuz, 2014.
Eren E, Keskinoglu P, Tufekci U, Gokce G, Tanburoglu A, Demir N, Emek DD , Yener G, Genc S. The new cut-off for cerebrospinal fluid biomarker of Alzheimer's disease in the differentiation between FTLT and control subjects for Turkish population [Poster Sunumu]. Alzheimer's Association International Conference, Kopenhag, Danimarka, 12-17 Temmuz, 2014.
Emek-Savaş DD , Güntekin B, Yener GG, Başar E. Decrease of delta oscillatory responses is associated with increased age in healthy elderly [Poster Sunumu]. 17th World Congress of Psychophysiology, Hiroshima, Japonya, 23-27 Eylül, 2014.
Başar E, Emek-Savaş DD , Yener GG, Güntekin B. Event-related oscillatory gamma responses appear late in Alzheimer disease [Poster Sunumu]. 17th World Congress of Psychophysiology, Hiroshima, Japonya, 23-27 Eylül, 2014.
Emek DD , Yener GG, Baklan B. Alzheimer ve Lewy Cisimli Demans Hastalarında Uyku Profili [Poster Sunumu]. 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 25 Kasım-1 Aralık, 2011.
Emek DD , Kurt P, Eroğlu S, Boyacı P, Turp B, Güntekin B, Başar E, Yener GG. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Gecikmiş İşitsel Olaya İlişkin Delta Yanıtları [Poster Sunumu]. 2. Ulusal Alzheimer Kongresi, Harbiye, İstanbul, 15-18 Mart, 2012.

Kurt P, Emek DD , Batum K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Başar E, Yener GG. Hafif Kognitif Bozuklukta İşitsel Olaya İlişkin Delta Yanıtları Düşük Genliklidir [Poster Sunumu]. Ulusal Alzheimer Kongresi, Harbiye, İstanbul, 15-18 Mart, 2012.
Boyacı P, Eroğlu S, Kurt P, Emek DD , Yener GG, Güntekin B, Başar E. Hafif Kognitif Bozuklukta Görsel P300 Yanıtı ve Nöropsikolojik Testlerin İncelenmesi [Poster Sunumu]. Ulusal Alzheimer Kongresi, Harbiye, İstanbul, 15-18 Mart, 2012.
Eroğlu S, Boyacı P, Kurt P, Emek DD, Yener GG, Güntekin B, Başar E. Hafif Kognitif Bozuklukta İşitsel P300 Yanıtı ve Nöropsikolojik Testlerin İncelenmesi [Poster Sunumu]. Ulusal Alzheimer Kongresi, Harbiye, İstanbul, 15-18 Mart, 2012.
Kurt P, Emek DD , Yener GG, Güntekin B, Başar E. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında İşitsel Olaya İlişkin Delta Yanıtları Düşük Genlikli ve Gecikmiştir [Sözlü Sunum]. 5. Akademik Geriatri Kongresi, Antalya, 23-27 Mayıs, 2012. [Sözel Bildiri İkincilik Ödülü]
Yener G, Kurt P, Emek DD , Güntekin B, Başar E. Brain Evoked and Event-related Oscillatory Responses in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment [Sözlü Sunum]. İstanbul Kültür Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi & Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin Elektrofizyolojisi Ortak Sempozyumu, İstanbul, 15 Haziran 2012.
Güntekin B, Emek DD , Kurt P, Yener G, Başar E. Beta Osilatuar Yanıtlarının Kognitif Yük Uygulandığında Artması [Poster Sunumu]. 3.Ulusal Alzheimer Kongresi, Askeri Müze Kültür Sitesi, İstanbul, 21-24 Mart, 2013. [Poster Bildiri İkincilik Ödülü]
Civelek M, Çakıroğlu G, Emek-Savaş DD , Yener GG. Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Test Skorları ve Görsel P300 Yanıtlarının İncelenmesi [Poster Sunumu]. 3. Geriatri Hemşireliği Sempozyumu, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi, İzmir, 5-7 Mart, 2014.
Çakıroğlu G, Civelek M, Emek-Savaş DD , Yener GG. Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk ve Sağlıklı Bireylerde İşitsel Olaya İlişkin Potansiyellerin Hedef ve Hedef Olmayan Uyarılar Açısından İncelenmesi [Poster Sunumu]. 3. Geriatri Hemşireliği Sempozyumu, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi, İzmir, 5-7 Mart, 2014.
Emek-Savaş DD , Güntekin B, Yener GG, Başar E. Olaya ilişkin delta osilasyonlarının artan yaşla beraber azalması [Poster Sunumu]. 12. Ulusal Sinirbilimler Kongresi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, 28-31 Mayıs, 2014.
Yener GG, Emek-Savaş DD , Güntekin B, Başar E. Hafif kognitif bozukluğun beyin osilatuar yanıtlarında görsel duyuşal ve görsel kognitif networkler farklı yanıt vermektedir [Poster Sunumu]. 12. Ulusal Sinirbilimler Kongresi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, 28-31 Mayıs, 2014.
Kurt P, Yener G, Güntekin B, Emek-Savaş DD , Ada E, Karşıdağ S, Turp B, Batum K, Çavuşoğlu B. Hafif Kognitif Bozuklukta İşitsel Olaya İlişkin Osilasyonlar ve Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Korelasyonu. EBBT (İstanbul AREL Üniversitesi Elektrik-Elektronik, Bilgisayar, Biyomedikal Mühendislikleri Bilimsel Toplantısı), İstanbul Arel Üniversitesi, İstanbul, 26-28 Mayıs, 2014.

EK-3 Gönüllü Bilgilendirme Formu

Hafif kognitif bozukluk (HKB), normal yaşlanmadan Alzheimer hastalığına (AH) 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.

HKB tanısında olay-ilişkili osilasyonlar, henüz yapısal görüntüleme yöntemlerine yansımaya ulaşmadan, beyin dinamiklerini zamansal çözünürlüğü en yüksek biçimde sunan bir yöntemdir. Bu çalışmada HKB hastaları ve sağlıklı gönüllülerde Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO) boylamsal olarak incelenerek Hafif kognitif bozukluğun seyrinde OİO'ların duyarlılığı ölçülecektir.

Ayrıca Beyin Manyetik Rezonans görüntülemesi de 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 de bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır. Hastanın genel kognisyonu hakkında bilgi vermektedir.

OİO işleminde sağlıklı gönüllüler ve HKB'li bireylerin 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 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 bir yıl arayla iki kez uygulanacak olup her 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.

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

Çalışmaya 40 HKB tanısı almış hasta ile 40 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmıştır. Gönüllü/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 gönüllünün/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 Bakanlığına açık olacaktır. Hassa 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/Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hasta yakınının (sağlıklı gönüllüler için bu bölümün imzalanması gerekli değildir)

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ
(B Listesi)

An.Bel :
Öğ. P :

EYÖ :
Ken.Hat :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kitap	Çiçek	Tren	Hali	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top.Hat :															

Form:Na620c - 12/98

WMS IV/A (HİKAYE / MANTIKSAL BELLEK)

WMS I (aktüel)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)

WMS II (zaman-yer)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

WMS III (mental kontrol)

- 1) 20'den geri
- 2) a) Haftanın günleri tersten
b) Aylar tersten
- 3) 1,4,7.....40
- 4) 100,93,86....

WMS V (sayı dizileri)

DÜZ

skor:

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

TERS

skor:

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

HAYVAN

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

MEYVE - İNSAN

0-15 sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

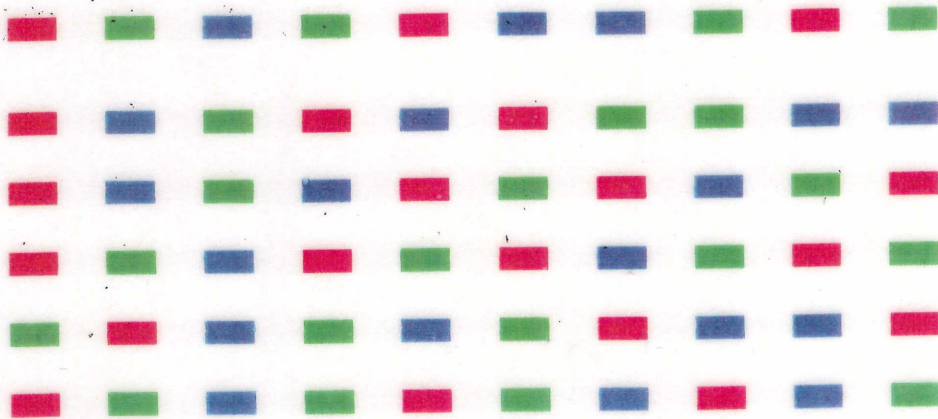
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



1. İlk olarak tarih sorulur: "Bugünün tarihi ne?" eğer eksik yanıt geldiyse her bir item tek tek sorulur:

Şimdi ☐ ayın kaç

☐ hangi yıldayız

☐ hangi aydayız

☐ haftanın hangi günü

☐ hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz ?

☐ hangi hastanedeyiz

☐ kaçınca kattayız

☐ hangi semtteyiz

☐ hangi şehirdeyiz

☐ hangi ülkede yaşıyoruz?

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

☐ divan

☐ patates

☐ yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'er 7'er sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer burada hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor alırsa o skor puanlamaya eklenir. 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. Şunun aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar edemezse puan verilmez.)

☐ bugün hava çok güzel değil

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

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

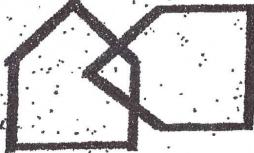
9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözünlü yumarsa puan alır)

☐ GÖZÜNÜ YUM

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya

kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir) ☐

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



SKOR= /30

EK-5 Tez Çalışmasından Çıkan Yayınlar

Başar E, Emek-Savaş DD, Yener GG, Güntekin B. Event-related oscillatory gamma responses appear late in Alzheimer disease. Hazırlıkta.

Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG, Başar E. Gradual decrease of delta oscillatory responses in accordance with age in healthy elderly. "Brain Oscillations in A New Take-off State" Special issue. Int. J Psychophysiol. Davetli makale, hazırlıkta.

Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG ve ark. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. NeuroImage: Clinical 2013;3: 39-46.

Kurt P, Emek-Savaş DD, Batum K, Turp B ve ark. Patients with Mild Cognitive Impairment Display Reduced Auditory Event-Related Delta Oscillatory Responses. Behav Neurol 2014;11 pages.

Yener GG, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. The visual cognitive network is affected in amnesic mild cognitive impairment, but not visual sensory network: a study of brain oscillatory responses. Brain Research. Submit edildi.

Yener GG, Emek-Savaş DD, Lizio R, Çavuşoğlu B, Carducci P, Ada E, Güntekin B, Babiloni C, Başar E. Delta event-related oscillations relate to frontal volume and gray matter density in mild cognitive impairment. "Brain Oscillations in A New Take-off State" Special issue. Int. J Psychophysiol. Davetli makale, hazırlıkta.

Yener GG, Kurt P., Emek-Savaş DD, Güntekin B ve ark. Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's Disease 2013;4: 759-767.