

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Dikkat Süreçlerindeki Bozulmanın Diğer Bilişsel
İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi: 6 Yıllık
Boylamsal Çalışma**

PINAR KURT

KLİNİK SINIRBİLİMLERİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Dikkat Süreçlerindeki Bozulmanın Diğer Bilişsel
İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi: 6 Yıllık
Boylamsal Çalışma**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLERİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

PINAR KURT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. GÖRSEV YENER

İÇİNDEKİLER

Tablolar
Kısaltmalar
Özet
Abstract

1. GİRİŞ

Nöropsikolojik Değerlendirme.....	1
Sayı Menzili Testi	4
Öznel Bellek Yakınması.....	4
Hafif Bilişsel Bozulma.....	5
Araştırmanın Konusu.....	9

2. YÖNTEM

Örneklem Grubu.....	10
Düzen.....	10
Gereçler.....	11
Sayı Menzili Testi.....	11
Görsel Üretim Testi.....	11
Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	11
Stroop Testi.....	11
Sözel Kategorik Akıcılık Testi	12
Analiz.....	12

3. BULGULAR.....13

4. TARTIŞMA.....17

5. SONUÇ VE ÖNERİLER22

KAYNAKLAR

EK – 1 Etik Kurul Raporu

EK – 2 Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu

EK – 3 Tezle ilgili makale örneği

EK – 4 Sayı Menzili Testi

EK – 5 WMS-R Görsel Üretim Testi

EK – 6 Sözel Bellek Süreçleri Testi

EK – 7 Stroop Testi

TABLolar

Tablo 1. Bilişsel işlevler ve değerlendirmede kullanılan testler

Tablo 2. Normal Yaşlanma ve Alzheimer Hastalığı Arasında Yer Alan Bilişsel Bozuklukları Tanımlamak Üzere Kullanılan Bazı Kavramlar

Tablo 3. Hafif Bilişsel Bozulma Tanı Kriterleri

Tablo 4. Çoklu Bilişsel Alanlar Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma Tanı Kriterleri

Tablo 5. İzlem değerlendirmesinin örneklem grubundaki kayıp nedenleri ve sayıları

Tablo 6. Normal Sayı Menzili (NSM) ve Bozuk Sayı Menzili (BSM) gruplarının demografik özellikleri

Tablo 7. Normal Sayı Menzili (NSM) grubu ile Bozuk Sayı Menzili (BSM) grubundakilerin ilk nöropsikolojik değerlendirme test skorlarının ortalama ve standart sapmaları

Tablo 8. Normal Sayı Menzili (NSM) ve Bozuk Sayı Menzili (BSM) grubundakilerin 6.6 yıl sonraki nöropsikolojik test skorlarındaki değişiklik

KISALTMALAR

AD	Anlamlı değil
bBKA	Bölgesel Beyin Kan Akımı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BSM	Bozuk Sayı Menzili
BT-HBB	Bellek Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma
CHS	Kanada Sağlık Araştırması
CVLT	Kalifornia Sözel Öğrenme Testi
ÇBAT-HBB	Çoklu Bilişsel Alanlar Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
İGSM	İleri + Geri Sayı Menzili
İSM	İleri Sayı Menzili
HBB	Hafif Bilişsel Bozulma
GSM	Geri Sayı Menzili
MMDT	Mini Mental Durum Testi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSM	Normal Sayı Menzili
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PIB	Pittsburgh compound B

RAVLT	Rey İşitsel Sözel Öğrenme
SMT	Sayı Menzili Testi
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
SS	Standart Sapma
WAIS	Wecshler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği
WMS-R	Wecshler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş

ÖZET

Dikkat Süreçlerindeki Bozulmanın Diğer Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi: 6 Yıllık Boylamsal Çalışma

Pınar Kurt, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim
Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı, 35340, İzmir, Türkiye

Amaç: Çoklu Bilişsel Alanlar Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma (ÇBAT HBB), demans öncesi, günlük yaşam aktiviteleri korunur durumdayken, bellek dışında herhangi bir bilişsel alandaki iki testte ya da iki farklı bilişsel alanla ilişkili birer testteki bozulmayı tanımlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Wechsler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş'in (WMS-R) alt testi olan Sayı Menzili Testi'ndeki (SMT) bozulmanın, ilerleyen yıllarda ÇBAT HBB'ye uzanan bir bilişsel bozukluğun habercisi olup olmadığı belirlemektir. **Yöntem:** Çalışmaya SMT skorları yaş ve eğitim norm verilerine göre en az 1 standart sapma (SS) altında olup diğer tüm bilişsel işlevleri normal olan 28 (9 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması 59.7±9.9; 10.0±4.1 eğitim ortalaması) kişi ve tüm bilişsel işlevleri normal olan 16 (5 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 57.6±8.1; eğitim ortalaması 10.1±4.3) kişi olmak üzere toplam 44 kişi dahil edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmede WMS-R'nin Sayı Menzili ve Görsel Üretim alt testleri, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Stroop Testi ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi kullanılmıştır. Her iki grup 6.6±1.1 yıl aradan sonra aynı nöropsikolojik test bataryasıyla tekrar değerlendirilmiştir. **Bulgular:** İzlem değerlendirmesinde bozuk sayı menzili (BSM) grubunun, normal sayı menzili (NSM) grubuyla karşılaştırıldığında en yüksek öğrenme (p=0.001), öğrenme puanı (p=0.02) ve sözel kategorik akıcılık (p=0.011) test skorlarında belirgin düzeyde düşüş gösterdikleri gözlenmiştir. **Sonuç:** SMT skorlarındaki bozulma, ilerleyen yıllarda daha yaygın bir bilişsel bozulmanın habercisidir. Ayrıca SMT, özne bellek yakınması olan bireylerin, ÇBAT – HBB'ye dönüşümünde önemli bir ara basamak gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu bilişsel alanlar tipinde hafif bilişsel bozulma; sayı menzili testi; nöropsikolojik değerlendirme

ABSTRACT

Examination of the Effect of Impairment in Attentional Processes on Other Cognitive Domains: 6 Years Follow-up Study

Objective: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type (MCI MCDT) is defined as impairment in at least 1 cognitive domain other than memory, or abnormal results in one test of at least 2 separate domains without sufficient severity or loss of activities of daily living (ADLs) to constitute dementia. The aim of this study is to assess whether impaired Digit Span (DS) subtest of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), can be alerting for wider decline in other cognitive domains to constitute MCI MCDT in incoming years. **Method:** We evaluated twenty-eight subjects (9 men and 19 women; mean age 59.7 ± 9.9 with a range of 37 -77 years, mean education 10.0 ± 4.1 with a range of 5 -15 years) with impaired attention in which DS scores were one standard deviation (SD) below of age and education specific standards but preserved memory and executive functions and sixteen subjects (5 men, 11 women, mean age 57.6 ± 8.1 with a range of 44 -69 years, mean education 10.1 ± 4.3 with a range of 5 -15 years) with intact cognitive function in all domains. The neuropsychological evaluation included DS, visual reproduction and associate learning subscales of WMS-R, Verbal Memory Processes Test (SBST), Stroop Test and Category Fluency Test. Both groups were reassessed after 6.6 ± 1.1 years with the same neuropsychological test battery. Wilcoxon test was used to compare re-evaluation of neuropsychological measures in both groups. **Results:** In longitudinal assessment, compared to normal DS (NSM) group, impaired DS (IDS) group showed significant decreased scores of the highest verbal learning ($p=0.001$), verbal total learning ($p=0.02$) and animal list of category verbal fluency ($p=0.011$). **Discussion:** Impaired DS scores can predict wider cognitive decline in upcoming years. Also DS seems to be an important immediate step for persons with subjective memory complaint (SMC) converting to MCI-MCDT.

Key words: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type; MCI, digit span; neuropsychological assessment; verbal memory; category verbal fluency

1. GİRİŞ

Türkiye de dahil olmak üzere, tüm dünyada yaşlılık oranı arttıkça, yaşlılığa bağlı hastalıklar da artış göstermektedir. Bu hastalıklar arasında, yaşlanan toplumlarda sıklığı ve yaygınlığı en fazla artış gösterenlerden biri olan demans, öznel bellek yakınmasının yanı sıra, günlük yaşam işlevlerinde ve bellek, yönelim, planlama, lisan, öğrenme, hesaplama, anlama, yargılama gibi yüksek kortikal işlevlerdeki bozulma ile karakterizedir¹.

Son yirmi yıldır araştırmacılar, demansın erken evrelerinde beliren nöropsikolojik öncülleri belirlemeye çalışmaktadır. Bu araştırmaların amacı, klinik alanda çalışanlara, bilişsel bozulmanın erken işaretleri konusunda yol göstermektir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Bölgesel Beyin Kan Akımı (bBKA) gibi hastalığın tanısına yardımcı olan pek çok teknik arasında, nöropsikolojik değerlendirme, maliyetinin düşük olması ve sözü edilen yüksek kortikal işlevlerdeki bozulmayı belirleyerek, demansın en erken evrelerini tanımlamaya yardımcı olması nedeniyle, en sık başvuru yöntemlerinden biridir^{2,3}.

1.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöroloji, psikiyatri, nöroanatomi, nörofizyoloji, nörokimya, nörofarmakoloji gibi sinir bilimlerden birkaç değişik alanla birlikte, davranış bilimlerini de içeren nöropsikoloji, beyindeki nöral mekanizmalarla, zihinsel işlev ve davranış arasındaki ilişkiyi inceler^{4,3}.

Beyin-davranış arasındaki etkileşim konusunda doğrudan bilgi edinmek için, özellikle hasta gruplarıyla yapılan araştırmalarda, nöropsikolojik değerlendirme önemli bir yer tutmaktadır³. Bu hasta gruplarından önemli bir kısmını demans hastaları oluşturur. Nöropsikolojik değerlendirme, demans hastalarının ya da henüz demansa özgü işlevsel ve davranışsal bozulmalar belirmemişken demans olma ihtimali olan hastaların erken evrelerindeki bilişsel bozulmanın düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır⁵.

Diğer tanı yöntemlerinin henüz bulgu vermediği Herpes ensefaliti, Alzheimer Hastalığı (AH), gibi bazı hastalıklarda nöropsikolojik değerlendirme, tanı/ayırt edici tanı açısından çok önemli yardımcı yöntemlerdir. Demans ve depresyonu ayırt etmede güçlü bir yardımcı araç olan nöropsikolojik değerlendirme, ayrıca hastalıklarla ilgili öngöründe bulunmaya yönelik

yorumlarda da bulunabilir. Örneğin, ailesinde, genetik geçişli bir hastalık olan Huntington Koresi bulunan bir kişinin ileride bu hastalığa yakalanıp yakalanmayacağına dair ipuçları nöropsikolojik değerlendirmede yer alan frontal yürütücü işlev testlerinden gelebilir⁶.

Nöropsikolojik değerlendirmede ele alınan bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek, uyanıklık, dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler (şema ve kurulumları koruma, değiştirip düzenleyebilme, enterferansa karşı koyabilme, uygun olmayan cevabı baskılayabilme, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleştirebilme, kategori değiştirebilme, belleği tarayabilme, bellek izlerinin üzerinde çalışabilme, stratejiler kurup değiştirebilme, akıl yürütme, soyut düşünme, planlama, sıralama), lisan becerileri, hesaplama becerisi, dikkatin mekansal dağılımı, karmaşık algısal işlevler, yapılandırma ve praksi başlıkları altında toplanabilir^{4,3,7}. Bu alanları değerlendirmede kullanılan testlerden bazıları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Literatürde, söz konusu bilişsel alanları değerlendirmede kullanılan nöropsikolojik testlerin farklı araştırmalarda birbirinden farklı alanları değerlendirmek için kullanıldığına rastlanmaktadır. Bu durum, nöropsikolojik testlerin pek çoğunun spesifik bir alanı değerlendirmemesinden ve farklı testlerin bazı ortak bilişsel bileşenleri içermesinden kaynaklanmaktadır⁵. Örneğin, enterferansa direnci ve cevap inhibisyonunu değerlendirmede kullanılan Stroop Testi, aynı zamanda dikkati sürdürme becerisi ile ilgili de fikir vermektedir⁴. Dolayısıyla bir araştırmada yürütücü işlevleri değerlendirmede kullanılırken, başka bir araştırmada dikkati değerlendirmede kullandığına rastlanmaktadır⁹. Diğer yandan, kısa süreli sözel belleği değerlendirmede RAVLT ya da SBST kullanılırken, esas olarak işitsel dikkati ölçen Sayı Menzili Testi’nin (SMT) de, kısa süreli sözel belleği değerlendirmede kullanıldığı görülmektedir¹⁰.

Tablo 1. Bilişsel işlevler ve değerlendirmede kullanılan testler ⁸

BİLİŞSEL ALAN	TESTLER
Dikkat, Uyanıklık, Konsantrasyon	Sayı Menzili Testi Corsi Block Testi
Bellek	Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) Kalifornia Sözel Öğrenme Testi (CVLT) Wechsler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş (WMS-R)
Perseverans	Kelime Listesi Oluşturma Testleri Seriler Halinde Sayma Testleri
Enterferansa karşı koyabilme; Uygun olmayan cevabı baskılayabilme; Kategori değiştirebilme	İz Sürme Testi Stroop Testi Yap-Yapma Modeli Wisconsin Kart Eşleme Testi
Planlama, Sıralama	Saat Çizme Birbirini İzleyen Ardışık Diziler Testi Porteus Labirentleri
Lisan becerileri	Boston Afazi Tanı Değerlendirmesi Boston Adlandırma Testi Token Testi
Akıl yürütme Soyut düşünme becerileri	Atasözü Yorumlama Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği (WAIS) Benzerlikler alt Testi WAIS Muhakeme alt Testi Raven Standart Progresif Matrisler Testi
Aritmetik	Boston Afazi Tanı Değerlendirmesi Aritmetik alt Testi WAIS Aritmetik alt Testi
Dikkatin mekansal dağılımı	Aynı Anda İki Yanlı Uyarı (Bilateral Simultaneous Stimulation) Testi Harf Ayıklama Testi Şekil Ayıklama Testi Çizgileri Ortadan Bölme
Karmaşık algısal işlevler	Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi Hooper Görsel Organizasyon Testi Gollin Tamamlanmamış Şekiller Testi Yüz Tanıma Testi
Yapılandırma	WAIS Küplerle Desen Testi Çubuk Kopya Testleri Küp, Ev, Papatya Kopya Etme Rey-Osterrieth Karmaşık Şekli Kopya Etme Saat Çizme
Praksi	Apraksi Testleri

1.2. Sayı Menzili Testi

Wechsler Bellek Ölçeği – Gözden Geçirilmiş (WMS-R)'nin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan Sayı Menzili Testi (SMT), işitsel dikkati ölçen testlerden biridir^{11,4}. SMT, İleri Sayı Menzili (İSM) ve Geri Sayı Menzili (GSM) olmak üzere, birbirinden farklı bilişsel alanlarla ilişkili olan, iki farklı alt testten oluşur. Bu iki alt testin benzerlikleri, her ikisinin de işitsel dikkatle ilişkili olmaları ve kısa süreli kayıt kapasitesine bağlı olmalarıyla sınırlıdır. İSM, kısa süreli bellekle ilişkili olan bilgiyi tutma ya da anlık öğrenme işlevine dayalıyken; GSM, İSM'den farklı olarak, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerle ilişkili olan bilginin çevrim içi tutulması işlevini gerektirmektedir^{4,12}.

Dikkatle ilişkili olan İz Sürme Testi, RAVLT ve Dokunsal Performans Testi gibi diğer testlerle karşılaştırıldığında, SM testinin dikkatle ilişkisinin sınırlı olduğu bildirilmekle birlikte¹¹, çocukluğunda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu olan yetişkinlerde GSM testinde bozulma göstermeleri, özellikle GSM'nin dikkat ile ilişkili olabileceğini göstermektedir¹³. Bununla birlikte, Reynolds, genel zeka ve bilişsel dönüştürme becerisi gerektiren GSM'ne göre, İSM'nin daha fazla dikkat gerektirdiğini, bu nedenle de klinik amaçlar için ayrı ayrı değerlendirilmeleri gerektiğini ileri sürmüştür¹⁴. Baddeley'in Çalışma Belleği Modeli'ne göre, İSM pasif fonolojik döngü ile ilişkiliyken, GSM daha çok yürütücü işlevleri içermektedir¹⁵. Geniş bir örneklem grubunun yer aldığı kesitsel bir çalışmada, her iki görevdeki performansın, merkezi yürütücü işlevlerdeki esnekliğin azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte azaldığı ancak yaş ve sayı menzilinün türü arasında bir bağlantı olmadığı belirtilmiştir¹⁶. Yukarıda da değinildiği gibi, aynı nöropsikolojik test farklı bilişsel alanları değerlendirmede kullanılabilir. SMT de, daha önceki çalışmalarda, dikkat ve çalışma belleğini¹⁷ ya da kısa süreli belleği değerlendirmek için kullanılmıştır¹⁰. Bu çalışmada SM, dikkati değerlendiren bir test olarak kullanılmıştır.

1.3. Öznel Bellek Yakınması

Öznel bellek yakınması, kişilerin, kendi bellek ve diğer bilişsel işlevlerinde gözledikleri bozulmayı tanımlamaktadır¹⁸. Sağlıklı yaşlıların üçte birinde, öznel bellek yakınmasına rastlanmaktadır¹⁹. Öznel bellek yakınması, depresyon, ve bazı kişilik özellikleriyle ilişkili

olmakla birlikte, bu yakınmaların, nesnel değerlendirmelerle belirlenen azalmış bellek işlevlerini ne derece yansıttığı konusunda, literatürde birbirinden farklı görüşler yer almaktadır²⁰. Grut ve ark., demansı olmayan ama öznel bellek yakınması olan kişilerin nöropsikolojik testlerde daha düşük skorlar elde ettiklerini belirtirken, Hanninen ve ark. ile Barker ve ark., öznel bellek yakınması ile nesnel değerlendirme arasında hiçbir korelasyon bulunmadığını ileri sürmüşlerdir^{21, 22, 23}.

Yukarıdakine benzer çelişkili görüşler, öznel bellek yakınmasının ilerleyen yıllarda demansa dönüşme riski olup olmadığı konusunda da yer almaktadır. Flicker, öznel bellek yakınması olan yaşlılar için ileriki 3-4 yıl içerisinde demans geliştirme riski bulunmadığını söylerken, diğer bazı araştırmalar, öznel bellek yakınması olan kişilerin %10'unun, 3 yıl içerisinde demans geliştirdiğini göstermiştir^{24,25,20}.

Bu araştırmaların ardından öznel bellek yakınması, Hafif Bilişsel Bozulma (HBB) olarak tanımlanan demans öncesi evrenin tanı kriterlerinden biri haline gelmiştir²⁶.

1.4. Hafif Bilişsel Bozulma

HBB, normal yaşlanmadan erken evre AH'ye doğru uzanan bilişsel değişikliklerin geçiş aşaması olarak tanımlanmaktadır. Normal yaşlanmadan AH'ye geçişteki aşamaları tanımlamak üzere, "Selim Yaşlılık Unutkanlığı", "Yaşla İlişkili Bellek Bozulması", "Yaşlanmayla İlişkili Bilişsel Gerileme", "Demans Olmayan Bilişsel Bozulma", "Hafif Bilişsel Bozulma" gibi pek çok farklı kavram kullanılmıştır¹(Tablo 2).

Bunların arasında en yaygın olarak kullanılanı ve tanımlayıcı olanı Petersen ve ark. tarafından oluşturulan HBB'dir. HBB hastaları, henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, dahil oldukları yaş grubuna oranla belirgin bellek kaybı sergilemektedirler²⁶.

Tablo 2. Normal Yaşlanma ve Alzheimer Hastalığı Arasında Yer Alan Bilişsel Bozuklukları Tanımlamak Üzere Kullanılan Bazı Kavramlar

Kavram	Kavramı İlk Tanımlayan	Tanım
Selim Yaşlılık Unutkanlığı	Kral 1962	Yaşlılarda demansa ilerlemeyen bellek bozulması
Yaşla İlişkili Bellek Bozulması	Crook 1986	Genç erişkinlerle karşılaştırıldığında nesnel bellek bozulması olan öznel bellek bozukluğu yakınmalarının olması
Yaşlanmayla İlişkili Bilişsel Gerileme	Levy 1994	Herhangi bir bilişsel beceride aynı yaş grubundakilere kıyasla bozulma
Demans Olmayan Bilişsel Bozulma	Graham 1997	Klinik olarak tanı konmuş demans yokluğunda, hafıza, öğrenme, algı-motor, lisan becerilerinde ya da yürütücü işlevlerde bozulma
Hafif Bilişsel Bozulma	Petersen 1999	Demans olmaksızın öznel bellek yakınması ile yaş ve eğitime göre azalmış nesnel bellek bozulması bulguları

Petersen ve ark. tarafından, 1998-1999 yıllarında yapılan, Kanada Sağlık Araştırması (CHS) verilerine dayanarak oluşturulan HBB tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir²⁶.

Tablo 3. Hafif Bilişsel Bozulma Tanı Kriterleri

Öznel bellek yakınması (tercihen hasta yakını tarafından doğrulanan)

Sözel olan ya da olmayan nesnel bellek bozukluğu*

Normal genel bilişsel işlev

Günlük yaşam işlevlerinin salimliği

Demans olmaması

*Yaş ve eğitim norm verileri ortalamalarına göre = < 1 - 1.5 SS

HBB tanısı almış olan hastaların tanıyı izleyen ilk bir yıl içinde %1 ila %25'inin AH geliştirme riski taşıdıkları²⁷; iki yıl içinde %24'ünün²⁸, üç yıl içinde %20'sinin²⁹ ve dört buçuk yıl içinde %55'inin²⁶ AH geliştirdikleri belirtilmiştir.

AH'nin HBB aşamasında epizodik bellek testlerinde bozulma ön plandayken, yürütücü işlevler, dil, praksi ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevler genellikle salim kalmaktadır. Ne var ki, epizodik bellekteki bozulma, her zaman AH ile sonuçlanmayabileceği gibi, bellek dışındaki diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmalar da AH'nin erken habercisi olabilmektedir⁵. Öğrenme ve geri çağırma ile ilgili testlerdeki performansın, AH'nin prelinik evresinde en iyi yordayıcılar olduğu bilinmekle birlikte; küçük sayıda örneklem grubu ile yapılmış boylamsal çalışmalardan elde edilen sonuçlar, sözel kategorik akıcılık ve leksikal akıcılık gibi sözel becerilerin, görsel mekansal işlevler ile yürütücü işlevlerin de güçlü yordayıcılar olduğunu ortaya koymuştur^{30,31,32,33,34}.

Petersen ve ark. kendilerinden sonra yapılan çalışmalarla da desteklendiği gibi, sözel epizodik belleklerinde bozulma olan HBB hastalarının %48'inin 4 yıl içerisinde, olası AH'ye dönüştüğünü; adlandırma, yürütücü işlevler vb. diğer bilişsel alanlarda ise normal bireylerle aynı performansı gösterdiklerini ileri sürmüşlerdir^{35,36,37}.

Boylamsal çalışmalar AH'nin nöropsikolojik öncüllerinin homojen bir yapı sergilemediğine, birbirinden pek çok farklı bilişsel alandaki bozulmanın da bu hastalığın erken habercisi olabileceğine işaret etmektedir. Masur ve ark., lojistik regresyon modelini kullandıkları Bronx kohort çalışmasında, gecikmiş serbest hatırlamaya dayalı sözel epizodik belleğin, WAIS Sayı Sembol testi ile ölçülen görsel epizodik belleğin ve sözel akıcılık testi ile ölçülen semantik belleğin, AH'nda en iyi yordayıcıları olduğunu ileri sürmüşlerdir³⁸. Benzer şekilde Jacobs ve ark., Cox regresyon analizi kullandıkları çalışmada yalnızca Seçici Hatırlama Testi anlık hatırlama ve Boston Adlandırma Testi ile ölçülen epizodik bellek ile WAIS Benzerlikler alt testi ile ölçülen semantik bellekteki bozulmaların anlamlı ve bağımsız olarak AH'nin erken evrelerinde risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir³⁹. Framingham kohort çalışmasında Linn ve ark., yalnızca epizodik bellekteki bozulmanın ilerleyen dönemlerde AH'nin habercisi olabileceğini ileri sürerken⁴⁰; Elias ve ark. (2000) Linn'in çalışmasındaki örneklem sayısını artırarak ve izlem yıllarını değişimleyerek yaptıkları benzer bir çalışmada aynı sonuçlara ulaşmışlar; ancak Linn ve ark.'nin bulgularında belirtildiğinin aksine SMT'nin

AH'da korunmadığını belirtmişlerdir⁴¹. İki çalışmanın SMT ile ilişkili olarak vardıkları farklı sonuçlar, Linn'in çalışmasındaki örneklem sayısının görece küçük olması ve izlem yıllarının uzunluğundaki farklılık ile açıklanmıştır⁵.

Yüz yirmi iki HBB hastasının 9.5 yıl arayla izlendikleri bir çalışmada Morris ve ark., bilişsel bozulmanın yalnız epizodik bellekle sınırlı kalmadığı ve diğer bilişsel alanlardaki bozulmanın oranı arttıkça, demansın şiddetinin de artış gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır⁴². Bozoki ve ark., demansı olmayan ancak bellek sorunu olan hastaların çok ender olarak demans geliştirdiklerini, bununla birlikte, diğer bilişsel alanlardaki bozulmaların sayısı arttıkça demans geliştirme riskinin de arttığını ileri sürmüşlerdir⁴³.

Bellek dışındaki bilişsel işlevlerdeki bozulmanın da demansa dönüşme riski taşıdığını belirleyen bu çalışmalar sonrasında, Lopez ve ark., HBB'yi, Bellek Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma (BT-HBB) ve Çoklu Bilişsel Alanlar Tipinde Bilişsel Bozulma (ÇBAT-HBB) olmak üzere iki alt gruba ayırmışlardır⁴⁴. BT-HBB, yukarıda sözü edilen HBB kriterleriyle örtüşürken; ÇBAT-HBB Tablo 4'te gösterilen kriterlerle tanımlanmaktadır.

Tablo 4. Çoklu Bilişsel Alanlar Tipinde Hafif Bilişsel Bozulma Tanı Kriterleri

Bellek dışındaki herhangi bir bilişsel alandaki bozulma*

ya da

İki farklı bilişsel alandaki birer testte ileri düzeyde olmayan bozulma*

Günlük yaşam işlevlerinin salimliği

*Yaş ve eğitim norm verileri ortalamalarına göre = < 1 - 1.5 SS

CHS Kohort çalışmasından elde edilen verilere göre, BT-HBB'nin prevalansı %6 iken, ÇBAT-HBB'nin prevalansı %15.7'dir. HBB'nin her iki alt tipinde, demans geliştirme riskinin aynı oranda olduğu belirtilmiştir; epizodik bellek salim kalsa bile, yürütücü işlevler, lisan becerileri, dikkat, görsel mekansal işlevler gibi bilişsel alanlardaki bozulmanın yaygınlığı arttıkça, demans geliştirme riski de artmaktadır⁴⁴.

Bu sonuçlar, bellek dışındaki bilişsel alanlardaki bozulmaların, demansı olmayan ancak öznel bellek yakınması olan hastaların nöropsikolojik değerlendirmelerinde göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir.

1.5. Araştırmanın Konusu

Günümüze kadar yapılan araştırmalar HBB'nin demansa dönüşme sürecine odaklanmış; ancak normal yaşlanma ile HBB arasındaki sürece ilişkin pek fazla sayıda veriye rastlanmamıştır.

Normal yaşlanmadan demansa kadar uzanan süreçte yer alan aşamaların ortak yönü, hemen hemen tümünde öznel bellek yakınmasının varlığıdır. Nöropsikolojik değerlendirme sonucunda, çoğu bellek yakınmasının gerçekten de bilişsel bozulmadan; nesnel bir zeminden kaynaklandığı görülse de, unutkanlıktan yakınan kişilerin bir kısmında tüm bilişsel işlevlerin normal olduğu gözlenebilmektedir. Boylamsal çalışmalarla bu kişilerin ilerleyen yıllarda nasıl bir nöropsikolojik profil sergilediklerini görmek mümkündür.

Olgu serilerinin boylamsal olarak izlenmesine dayalı bu çalışmanın amacı, öznel bellek yakınması olan ve a) nöropsikolojik değerlendirme sonucunda tüm bilişsel işlevleri normal olan, b) yalnızca SMT'de bozulma gösteren iki grubun ortalama 6 yıl sonraki bilişsel profillerinde farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Öznel bellek yakınması olan kişilerin, ilerleyen yıllarda HBB'ye dönüşme riski göz önüne alındığında, bu süreçteki bilişsel değişikliklerin incelenmesi, HBB öncesi erken tanıyı kolaylaştıracaktır. Bu çalışmanın, normal yaşlanma ve HBB arasındaki çizgide bir ara aşama belirlemeye yardımcı olacağı düşünülmektedir.

2. YÖNTEM

Araştırma, boylamsal olgu serisi olarak düzenlenmiştir.

2. 1. Örneklem Grubu

Araştırmanın örneklem grubunu, 1998 ile 2002 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı'na öznel bellek yakınması ile başvurmuş olan hastalar oluşturmuştur. Klinik değerlendirmede, demans ya da majör depresyon tanısı almış ya da psikotik semptomları olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Nörolojik muayeneden ve nöropsikolojik değerlendirmeden geçmiş olan 480 hastanın nöropsikolojik değerlendirme dosyası taranmış; bunların arasından diğer tüm bilişsel işlevleri normal sınırlarda olup yalnızca SMT skoru yaş ve eğitim standartlarına göre en az 1 standart sapma altında olan altmış iki kişi, Bozuk Sayı Menzili (BSM) grubuna; tüm bilişsel işlevleri normal olan kırk üç kişi ise Normal Sayı Menzili (NSM) grubuna dahil edilmiştir. Kalan üç yüz yetmiş beş kişi, birden fazla bilişsel alanda bozulma gösterdikleri için çalışmaya dahil edilmemiştir. BSM ve NSM gruplarında yer alan hastaların tümü enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) skorları ile ölçülen normal işlevselliğe sahiptir.

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK – 1). Araştırmaya katılan tüm hastalar, araştırmayla ilgili tüm süreç kendilerine ayrıntılı olarak açıklandıktan sonra, Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu'nu (EK- 2) imzalamışlardır.

2.2. Düzen

Araştırmaya katılan tüm deneklere, ilk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde, nöropsikolojik değerlendirme konusunda eğitilmiş nöropsikologlar (sırasıyla MO ve PK) tarafından, aynı test bataryası uygulanmıştır.

Nöropsikolojik değerlendirme, WMS-R'nin, Sayı Menzili ve Görsel Üretim alt testleri ile SBST, Stroop Testi ve Sözel Kategorik Akıcılık Testi'ni içermiştir.

İlk değerlendirmede, nöropsikolojik test skorları, Türkiye için yaş ve eğitim norm değerlerine göre doğrulanmıştır.

2.3. Gereçler

2.3.1. Sayı Menzili Testi

SMT (EK- 4), 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan İSM ile 7 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan 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 menziline üstüste hata yapılması durumunda test sonlandırılır⁴⁵. Bu araştırmada İSM, GSM ve İleri+Geri Sayı Menzili olmak üzere toplam üç skor göz önünde bulundurulmuştur.

2.3.2. Görsel Üretim Testi

Görsel Üretim Testi'nde (EK-5), Üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir (kısa süreli hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama)^{45,46}.

2.3.3. Sözel Bellek Süreçleri Testi

SBST'de (EK-6), On beş kelimededen 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).

2.3.4. Stroop Testi

Stroop Testi (EK-7), 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 aşamada ise; uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir.

İkinci ve üçüncü aşamalar arasındaki süre enterferansa duyarlılığını, hata sayısı inhibisyon kontrolünü ölçmektedir⁴⁷.

2.3.5. Sözel Kategorik Akıcılık Testi

Sözel Kategorik Akıcılık Testi'nde hastadan 1 dakika içinde olabildiğince fazla sayıda hayvan ismi sayması istenir⁴⁸.

2.4. Analiz

İlk değerlendirmede, iki grubun (BSM ve NSM) SMT skorları arasındaki farklılığını belirlemek amacıyla, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İzlem değerlendirmesinde grupların nöropsikolojik test skorları arasındaki farklılığı belirlemek amacıyla ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında yaş ve eğitim düzeyi arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi, cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Tüm analizler, SPSS (Statistical Package of Social Sciences) 11.0 versiyonu kullanılarak bilgisayar ortamında araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3. BULGULAR

İlk değerlendirmede ve izlem değerlendirmesinde yer alan hasta sayıları ile izlem değerlendirmesinin örneklem grubundaki kayıp nedenleri ve sayıları Tablo 5'te gösterilmektedir.

BSM grubundaki 62 kişi ve NSM grubundaki 43 kişi çalışmaya alınmıştır. BSM grubundaki 28 kişi (2 ölüm, 2 AH tanısı, 5 red, 25 adres, telefon değişikliği vb. nedenlerle ulaşılamayan) ve NSM grubundaki 16 kişi (1 ölüm, 9 red, 17 adres, telefon değişikliği vb. nedenlerle ulaşılamayan) 6.6 standart sapma (SS)=1.1 yıl sonra yapılan izlem değerlendirmesine katılmıştır.

Tablo 5. İzlem değerlendirmesinin örneklem grubundaki kayıp nedenleri ve sayıları

	BMS Grubu	NSM Grubu
İlk Değerlendirmeye Katılanlar	n=62 (%100)	n=43 (%100)
İzlem Değerlendirmesine Katılanlar	28 (%45,2)	16 (%37,2)
Ölüm	2 (%3,2)	1 (%2,3)
AH Tanısı	2 (%3,2)	-
Red	5 (%8,1)	9 (%21)*
Adres, telefon değişikliği vb. nedenlerle ulaşılamayan	25 (%40,3)	17 (%39,5)

*p<0.05, ki-kare testi

İzlem değerlendirmesine katılım oranları kıkare testi ile analiz edilmiştir. BSM ve NSM grupları arasında, izlem değerlendirmesine katılım oranı, ölüm, AH'ye yakalanma oranı ve ulaşılamama oranları açısından anlamı fark bulunmamıştır (p>0.05). NSM grubunun izlem değerlendirmesine katılmayı reddetme oranı BSM grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır (p<0.05).

Her iki grubun izlem değerlendirmesindeki demografik özellikleri Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 6. Normal Sayı Menzili (NSM) ve Bozuk Sayı Menzili (BSM) gruplarının demografik özellikleri

	(NSM) N= 16 Ort ± SS	(BSM) N= 28 Ort ± SS	P değeri
Yaş	57.6±8.1	59.7±9.9	AD*
Eğitim	10.1±4.3	10.0±4.1	AD*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	5/11	9/19	AD**

(NSM); SM test skorları normal sınırlarda olan hastalar, (BSM) SM test skorlarında bozulma olan hastalar, AD: anlamlı değil ($p>0.05$), *Mann Whitney U testi, **ki-kare testi

NSM grubunda yer alan 16 hastanın yaş ortalaması 57.6±8.1 yıl (%31.2 kadın; %68.8 erkek) ve eğitim yılı ortalaması 10.1±4.3 yıldır. BSM grubunda yer alan 28 hastanın ise yaş ortalaması 59.7±9.9 yıl (%32.1 kadın; %68.9 erkek) ve eğitim yılı ortalaması 10.0±4.1 yıldır. Eğitim düzeyi ve yaş verileri Mann Whitney U testi ile; cinsiyet ise ki-kare testi ile analiz edilmiş ve her iki grup arasında bu üç değişken açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 7, her iki grubun ilk değerlendirmedeki nöropsikolojik test skorlarını vermektedir. İlk değerlendirmede iki grup arasındaki farklılıklar, Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. BSM grubundakilerin SM test skorlarının, her üç alt skorda (İleri, Geri, İleri+Geri) NSM grubundakilerden en az 1 SS düşük olduğu belirlenmiştir.

BSM grubunun Sayı Menzili Testi ortalamaları, İleri Sayı Menzili’nde 4.8±0.8, Geri Sayı Menzili’nde 3.0±0.7 ve İleri+Geri Sayı Menzili’nde 9.1±2.2’dir. NSM grubunun Sayı Menzili Testi ortalamaları ise İleri Sayı Menzili’nde 5.5±0.7, Geri Sayı Menzili’nde 4.6±0.5 ve İleri+Geri Sayı Menzili’nde 12.5±2.6’dır (Tablo 3). Mann Whitney U Testi ile yapılan analiz sonucunda, SMT’nin her üç alt skorunun iki grup arasında anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Nöropsikolojik değerlendirmenin diğer bölümlerini oluşturan, sözel ve görsel bellek süreçleri ile yürütücü işlevler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7. Normal Sayı Menzili (NSM) grubu ile Bozuk Sayı Menzili (BSM) grubundakilerin ilk nöropsikolojik değerlendirme test skorlarının ortalama ve standart sapmaları

	(NSM) N= 16 Ort ± SS	(BSM) N= 28 Ort ± SS	P değeri
Bellek			
<i>Sözel Bellek</i>			
Anlık Bellek	5.0 ±1.1	5.5±1.3	AD
En Yüksek Öğrenme	14.0±1.1	13.9±0.9	AD
Toplam Öğrenme Puanı	111.4±13.3	110.1±9.8	AD
Serbest Hatırlama	11.9±1.5	12.0±1.3	AD
Tanıma	14.9±0.2	14.7±0.4	AD
<i>Görsel Bellek</i>			
Kısa Süreli	10.2±2.2	9.6±2.5	AD
Uzun Süreli	9.7±2.7	9.0±2.5	AD
Dikkat			
İleri Sayı Menzili	5.5±0.7	4.8±0.8*	0.009
Geri Sayı Menzili	4.6±0.5	3.0±0.7*	0.000
İleri + Geri Sayı Menzili	12.5±2.6	9.1±2.2*	0.000
Yürütücü İşlevler			
<i>Stroop Testi</i>			
Enterferans Süresi	53.2±13.1	47.2±13.9	AD
Hata Sayısı	0	0.4±0.8	AD
<i>Sözel Kategorik Akıcılık</i>			
Hayvan Listesi	21.4±4.1	23.3±4.4	AD
Meyve-İnsan Çifti	8.1±1.5	8.1±1.9	AD

* $p < 0.05$ Mann Whitney U testi

(NSM); SM test skorları normal sınırlarda olan hastalar, (BSM) SM test skorlarında bozulma olan hastalar, AD: anlamlı değil ($p > 0.05$)

6.6±1.1 yıl sonra yapılan izlem değerlendirmesinde iki grubun nöropsikolojik test skorlarındaki değişiklik Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Normal Sayı Menzili (NSM) ve Bozuk Sayı Menzili (BSM) grubundakilerin 6.6 yıl sonraki nöropsikolojik test skorlarındaki değişiklik

	(NSM)			(BSM)		
	Baseline	N=16 Follow-up	P value	Baseline	N=28 Follow-up	P value
Bellek						
<i>Sözel Bellek</i>						
Anlık Bellek	5.0 ±1.1	5.3±1.0	AD	5.5±1.3	5.3±1.7	AD
En Yüksek Öğrenme	14.0±1.1	13.3±1.7	AD	13.9±0.9	12.5±2.2	0.001*
Toplam Öğrenme Puanı	111.4±13.3	105.9±17.8	AD	110.1±9.8	97.3±20.5	0.002*
Serbest Hatırlama	11.9±1.5	11.5±3.6	AD	12.0±1.3	11.8±2.9	AD
Tanıma	14.9±0.2	14.9±0.2	AD	14.7±0.4	14.4±1.5	AD
<i>Görsel Bellek</i>						
Kısa Süreli	10.2±2.2	9.9±2.6	AD	9.6±2.5	8.7±3.2	AD
Uzun Süreli	9.7±2.7	8.8±3.0	AD	9.0±2.5	8.7±3.0	AD
Dikkat						
İleri Sayı Menzili	5.5±0.7	5.1±0.6	AD	4.8±0.8	4.6±0.8	AD
Geri Sayı Menzili	4.6±0.5	4.0±0.9	AD	3.0±0.7	3.2±0.9	AD
İleri + Geri Sayı Menzili	12.5±2.6	10.7±1.7	0.008*	9.1±2.2	8.5±2.2	AD
Yürütücü İşlevler						
<i>Stroop Testi</i>						
Enterferans Süresi	53.2±13.1	54.5±15.8	AD	47.2±13.9	50.6±16.5	AD
Hata Sayısı	0	0.5±1.0	AD	0.4±0.8	1.2±2.4	AD
<i>Sözel Kategorik Akıcılık</i>						
Hayvan Listesi	21.4±4.1	20.7±4.9	AD	23.3±4.4	20.4±6.5	0.011*
Meyve-İnsan Çifti	8.1±1.5	8.2±1.7	AD	8.1±1.9	8.1±2.0	AD

p<0.05 (Wilcoxon testi)

(NSM); SM test skorları normal sınırlarda olan hastalar, (BSM) SM test skorlarında bozulma olan hastalar, AD: anlamlı değil (p>0.05)

İzlem değerlendirmesinde, BSM grubunun NSM grubundakilere göre, SBST'nin en yüksek öğrenme (BSM=13.9'dan 12.5'e, NSM = 14'ten 13.3'e; p<0.05) ve toplam öğrenme puanı alt skorları (BSM=110'dan 97.3'e, NSM=111.4'ten 105.9'a; p<0.05) ile yürütücü işlevlerin sözel kategorik akıcılık alt skorlarında (BSM=23.3'ten 20.4'e, NSM=21.4'ten 20.7'ye; p<0.05) anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir.

İzlem değerlendirmesinde ayrıca NSM grubunun İleri+Geri sayı menzili skorlarında (NSM=12.5'ten 10.7'ye, BSM= 9.1'den 8.5'e $p<0.05$) BSM grubundakilere göre anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği gözlenmiştir.

4. TARTISMA

Çalışmadan elde edilen bulgular, SMT'deki bozulmanın öznel bellek yakınması bulunan hastalarda, ilerleyen yıllarda kısa süreli bellek ve sözel kategorik akıcılık test skorlarına yansıyan daha geniş bir bilişsel bozulmanın öncülü olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçla birlikte; öznel bellek yakınması olup, nesnel değerlendirmede tüm bilişsel işlevlerinin normal olduğu belirlenen kişilerde 6.6 yıl sonrasında SMT skorlarında gözlenen düşüş, SMT'nin bilişsel bozulmaya ilişkin önemli bir ipucu sağladığına işaret etmektedir.

Geçmiş yıllarda AH'nin prelinik evresindeki, diğer deyişle HBB'deki nöropsikolojik profili inceleyen bazı araştırmalarda, bu aşamadaki kişilerin SMT'den aldıkları skorlara ilişkin birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Linn ve ark., 13 yıl süreli Framingham kohort çalışmasında, AH'nin prelinik evresindeki hastaların normal kontrollere göre daha iyi SMT skorları elde ettiklerini gözlemiştir⁴⁰. Ondan 5 yıl sonra Elias ve ark., daha geniş bir örneklem grubuyla ve farklı zaman dilimlerini kullanarak yaptıkları çalışmada iki grup arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır⁴¹. Bu çalışmalarda diğer bilişsel işlevlerdeki (örn; epizodik bellek) bozulmalarla birlikte SMT'deki bozulmaya bakılmıştır. Literatürde, tek başına SMT'de bozulma olup diğer bilişsel işlevleri salim olan kişilerin izlendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. SMT skorlarındaki düşüşün, epizodik bellekteki bozulmanın yanı sıra gözlendiği bu çalışmalarda, SMT'nin ayırt edici etkisinin belirmesi elbette beklenmemelidir. Çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik gösteren bir araştırma, Balthazar ve ark. tarafından yapılmış ve HBB hastalarında gözlenen düşük GSM skorlarının, sözel bellek skorları ve sözel akıcılık test skorlarındaki düşüşle ilgili olabileceği belirtilmiştir⁴⁹.

Diğer yandan öznel bellek yakınması olmasına rağmen nesnel değerlendirmede tüm bilişsel işlevleri yaş ve eğitim normlarına göre normal olan bireylerin 6.6 yıl sonrasında yapılan değerlendirmede SMT skorlarında düşüş göstermesi, öznel bellek yakınması ile HBB arasında, SMT'nin önemli bir ara basamak olarak, bir ipucu sağlayabileceğini göstermektedir.

Giriş kısmında da belirtildiği gibi, SMT'nin ileri ve geri alt testleri birbirinden farklı bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. İleri sayı menzili, işitsel dikkat ve kısa süreli bellekle ilişkiliyken; geri sayı menzili çalışma belleği ve yürütücü işlevleriyle ilişkilidir^{17,10}. SMT'nin her iki alt testi (İSM ve GSM), ilerleyen yaşla birlikte düşüş göstermekte ve bu düşüş İSM ve

GSM açısından farklılık göstermemektedir¹⁷. Bu çalışmada NSM ile BSM grupları arasındaki fark, İSM, GSM ve İGSM olmak üzere her üç alt skorda gözlenmiştir. İlerleyen yıllarda gözlenen kısa süreli bellek ve sözel kategorik akıcılık testlerindeki bozulma, literatürde belirtilen SMT'nin ölçtüğü işlevlerin, bu çalışmadakiyle örtüştüğünü göstermekte; ancak bu yayılımın alt testlerden hangisiyle daha çok ilişkili olduğu bilinmemektedir.

Epizodik belleğin ve diğer bilişsel işlevlerin korunduğu durumda, öznel bellek yakınması ile birlikte SMT skorlarındaki düşüş, ilerleyen yıllarda bu testte de normal skor elde eden kişilere göre daha yaygın bir bilişsel bozulma sergilemiştir. BSM grubunun 6.6 yıl sonra yapılan izlem değerlendirmesi sonuçları, bu gruptaki kişilerin ÇBAT-HBB kriterlerine ulaştığını göstermiştir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, öznel bellek yakınmasının AH'ye dönüşme oranının yıllık %10-15 oranında olduğu⁵⁰, öznel bellek yakınması ile birlikte bellek dışındaki alanlardaki bozulmanın da ilerleyen yıllarda demansa dönüşebileceği, bu alanlardaki bozulmaların sayısındaki artışın demans riskini de artıracığı bildirilmiştir^{42,43}.

HBB'nin prevalansını belirlemeye yönelik çalışmalar çok geniş aralıkta oranlar vermektedir. Bu durum, epidemiyolojik araştırmalara uyarlanabilecek HBB kriteriyle ilgili farklı görüşlerin yer almasından, araştırmaya dahil edilen yaş gruplarının ve örneklem gruplarının demografik özelliklerinin farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Normal yaşlanmada AH'ye dönüşüm riski yılda %1-2 oranındayken, HBB'de bu oran %10-15'e çıkmaktadır⁵¹. CHS'den elde edilen verilere bakıldığında, tüm demans türlerinin toplam prevalansı %8 iken, ÇBAT-HBB'nin prevalansının %18 olduğu görülmektedir. Bu oran, yalnızca bellek bozukluğu olanlar ile sınırlandırıldığında, %5.2'ye düşmektedir. Bu durumda HBB, %5.2 ile %18 arasında değişen prevalans göstermektedir⁵². Yesavage ve ark.'nın, Markov modeli kullanarak, yaş gruplarına göre prevalans oranlarını belirledikleri bir çalışmada bu oranlar, 60 yaş grubunda %1; 65 yaş grubunda %6; 70 yaş grubunda %12; 75 yaş grubunda %20; 80 yaş grubunda %30; ve 85 yaş grubunda %42 olarak verilmiştir⁵². HBB riski yaşla birlikte artış göstermektedir. Lopez ve ark.'nın ÇBAT-HBB ve BT-HBB hastalarının demansa dönüşme oranlarını inceleyen insidans çalışmasında, ÇBAT-HBB için bu oranın %52, BT-HBB için ise %51 olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁵³.

Bu veriler, genellikle nöropsikolojik testlerin kullanıldığı boylamsal çalışmalardan elde edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmelerde HBB'de genellikle epizodik bellekteki bozulma

ön plandayken, bunun dışındaki alanlarda; özellikle yürütücü işlevler, dikkat, psikomotor hız ve lisan becerilerindeki bozulmalar HBB ile kontrol grubundakileri ayıran en belirgin değişikliklerdir ⁴².

Nöropsikolojik testler dışında HBB tanısında beyin görüntüleme teknikleri, genetik belirteçler ve biyolojik belirteçler yardımcı yöntemler olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan in vivo çalışmalarda hipokampal atrofinin HBB'de sık görülen özelliklerden biri olduğu gösterilmiş, yapısal görüntüleme çalışmalarında erken evre AH'de, medyal temporal lob yapılarındaki değişiklikler belirlenmiştir. Serbest hatırlamadaki bozulmayla, hipokampal hacim azalması arasında korelasyonun, her zaman AH'nin varlığına işaret etmeyip, normal yaşlanmaya bağlı nörofibriler değişiklikler olabileceği belirtilmiştir ⁶⁵. Bununla birlikte HBB hastalarında hipokampal hacimden çok, entorhinal korteks hacminde azalma olduğu görülmektedir. PET çalışmaları, AH'nin topografik paternine benzer şekilde HBB hastalarında da posterior singulat girusta metabolik azalma olduğunu ortaya koymuştur ⁶¹. Boylamsal bir çalışmada, entorhinal kortekste metabolik azalmanın, HBB'den AH'ye geçişe işaret ettiği gösterilmiştir ⁶⁶.

Genetik çalışmalar APOE e4 alleli taşıyıcılarının yalnızca AH için değil, HBB için de risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur⁴⁴. Bazı boylamsal araştırmalarda e4 alleli ile bilişsel bozulma arasında ilişki bulunmazken⁵⁴, diğer bazı boylamsal araştırmalar e4 aleli taşıyıcılığının ilerleyen yıllardaki bilişsel bozulmanın habercisi olduğu sonucuna ulaşmıştır⁵⁵. Bir çalışmaya göre, demansı olmayan e4 aleli taşıyıcılarında, e4 aleli taşıyıcısı olmayanlara göre daha fazla öznel bellek yakınmasında bulunmaktadır⁵⁶. Bilişsel işlevleri normal olan bireylerle yapılan bir çalışmada, MMDT ile test edilen bellek performansı üzerinde yaş etkisinin e4 taşıyıcısı olanlarda, olmayanlara oranla daha fazla gözlendiği bildirilmiştir⁵⁷. Bu çalışmanın sonucu, e4'ün HBB başlangıcından önceki evrede de bilişsel performansı etkilediğini göstermektedir. Bu çalışmanın daha kesin sonuçlara ulaşması için biyo belirteçlerle, MRG ve nöropsikolojik testlerle desteklenmesi gerekmektedir.

HBB tanısında biyobelirteçlerle yapılan çalışmalar, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) f-tau (fosfo tau) ve abeta 42 düzeylerine odaklanmıştır. AH'de, f-tau düzeyi artarken, A beta 42 düzeyinin düştüğü belirtilmiştir^{58,59}. HBB hastalarıyla yapılan çalışmalarda, bu hastaların f-

tau ve A beta düzeyleri normal kontrollerle AH hastaları arasında bulunmuş, demansa dönüşen HBB hastalarında ise AH hastalarınınkine daha yakın düzeyler izlenmiştir⁶⁰.

AH'ye dönüşüm oranı düşünüldüğünde, pek çok HBB hastasının AH patolojisinde yer alan nöral plaklar ve nörofibriler yumakları taşınması beklenmektedir. Demansı olmayan 109 yaşlı erişkin üzerinde yapılan geniş bir çalışmada, yapılan otopsi sonucunda bunların %33'ünde patolojik AH tanısı olabilecek neokortikal nöral plaklar ve nörofibriler yumaklar bulgusuna rastlanmıştır⁶¹. Braak ve Barak (1997), 2661 vakadan oluşan geniş bir otopsi dizisine dayanarak, erken nörofibriler yumak oluşumunun medial temporal lobdaki entorhinal ve transentorhinal bölgelerle sınırlı olan ve amyloid plakların bulunmaması ile karakterize olduğu nörofibriler değişimin yaş ile ilişkili altı aşamasını saptamışlardır⁶². Bilişsel bozukluk göstermeyen normal bireyler üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında, araştırmacılar nörofibriler yumakların her zaman bulunduğunu ancak genel olarak entorhinal korteks ve hippokampus, özellikle de CA1 bölgesi ile sınırlı olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte artış gösterdiğini bulgulamışlardır⁶³. Bilişsel açıdan normal olan bu vakalarda amyloid birikimi görülmemesine ya da yalnızca dağınık fibriler olmayan plaklar görülmesine karşın, %18 ile %45 arası vakada daha çok medial temporal lobun limbik alanlarında yoğunlaşmış nöral plaklar görülebilmektedir. Bu nedenle bazı bilişsel açıdan normal kişilerde erken AH patolojik tanısına uygun olarak "preklinik" beyin değişimlerinin bulunduğu açıktır; boylamsal gözlem altında bu bireylerin HBB ve demans geliştireceği beklenebilir⁶¹. Price ve Morris (1999) tarafından yapılan çalışmada, HBB hastalarının hemen hepsinde, limbik alanlar kadar neokortikal alanları da kapsayan, daha yaygın bir dağılım gösteren nöral plaklar bulunmuştur⁶⁴. Medial temporal lob ve neokorteksteki nöral plakların oluşumu HBB'nin patolojik alt katmanı olabilir. Nörofibriler değişimlerin yaşlılıkta Meynert'in bazal çekirdeğini de etkilediği ve HBB ile daha da belirginleştiği bilinmektedir⁶⁵.

Bütün bu gelişmeler, HBB tanısında kullanılan en ucuz ve yaygın testlerin, yani nöropsikolojik değerlendirmenin önemini azaltmamakta; hatta bu yöntemlerin eş zamanlı kullanılmasıyla nöropsikolojik değerlendirmenin değerini güçlendirecek çalışmalar olanaklı hale gelmektedir.

Bizim çalışmamız da HBB'ye geçiş noktasında SMT'nin önemini ve değerini vurgular özelliindedir.

5. SONUC VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, nöropsikolojik testler arasında kolay ve anlaşılır olmasının yanı sıra uygulaması en az zaman alan SMT'nin, ilerleyen yıllarda daha yaygın olarak gözlenebilecek bir bilişsel bozulmanın habercisi olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Nöropsikolojik değerlendirmenin yöntem olarak kullanıldığı boylamsal çalışmalar özellikle Türkiye'de oldukça sınırlıdır. Çok önemli verilerin sağlandığı bu çalışmaların sayıca artması, sonuçların genellenebilmesi açısından gereklidir. Bu araştırmada, örneklem grubunun küçük olması ve öznel bellek yakınması olmayan normal kontrol grubunun çalışmada yer almaması, bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Daha fazla sayıda olgu serisinin ve hasta sayısının yer aldığı çalışmalarla bu araştırmanın sürdürülmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan öznel bellek yakınması olup ancak uzun yıllar sonra SMT'nde bozulma görülen NSM grubu hastalarının izlemlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak sürdürülmesi ve benzer yaygın bilişsel bozulmanın bu grupta da gözlenip gözlenmediğinin izlenmesi uygun olacaktır.

Normal yaşlanmadan AH'ye geçişte, bugüne kadar yapılan çalışmaların odağını HBB'den AH'ye uzanan aşama olup, normal yaşlanma ile HBB arasındaki aşama genellikle gözardı edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirme, yukarıda değinildiği gibi, normal yaşlanmadan HBB'ye giden süreçteki ara basamaklara ilişkin de ipuçları sağlayabilmektedir. Son zamanlarda, HBB tanısında, e4 alel taşıyıcılığına yönelik genetik çalışmalar; BOS'ta f-tau ve A beta 42 düzeyini bildiren biyobelirteçler, yapısal (MRG) ve işlevsel (PET) görüntüleme teknikleri önem kazanmıştır.

Yukarıda sözü edilen yöntemlerin bir arada kullanılarak boylamsal izlem çalışmalarının yapılması, HBB öncesi evreye yönelik bilgi edinilmesini sağlayacaktır. Bu doğrultuda; nöropsikolojik alanda ÇBAT-HBB öncesine ilişkin ipucu veren SMT kullanılarak,

- a) e4 alel taşıyıcısı olan ve olmayan bireylerde,
- b) PET yöntemiyle PIB değişimlerinde,
- c) MRG'de mezial temporal lob hacim değişikliklerinde,

- d) BOS'da farklı f-tau ve A beta 42 düzeyi gözlenen kişilerde nöropsikolojik testlerin, özellikle SMT'nde bozulma olan olguların boylamsal olarak izlenmesi, bu çalışmanın sonuçlarının genellenebilmesi ve kesinlik kazanması için uygun olacaktır.

Ayrıca henüz HBB için bile çok yeni bir alan olan bilişsel rehabilitasyon programının, SMT'de bozulma gösteren hastalarda kontrollü olarak uygulanarak, boylamsal çalışmalarla sonuçların izlenmesinin bu çalışmayı takip eden bir başka araştırma olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yaluğ İ, Alemdar M. Hafif Bilişsel Bozukluk. *Psychiatry in Türkiye* 2006; 8; 108 – 114.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST ve ark. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6; 734–46.
3. Öktem Ö., Nöropsikoloji. *Türk Nöropsikoloji Bülteni*; 1996; 2; 4; 26- 30
4. Lezak MD, 1995, *Neuropsychological Assessment*. (3rd ed.). New York: Oxford University Press
5. Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 34–41.
6. Öktem Ö., Nöropsikoloji uygulamaları. Ed; Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara. 2003; 233- 235.
7. Karakaş S. Sağlıklı insanda bilgi işleme süreçleri: biliş ve üstbiliş. Ed; Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara. 31 - 53
8. Weintraub S. Mental durumun nöropsikolojik değerlendirmesi. Ed. Mesulam MM. Çev Ed. Gürvit İH. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. 1. Baskı. İstanbul. Yelkovan Yayınevi.
9. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop Effect: An integrative review. *Psychol Bull* 1991; 109: 162-203.
10. Backman L, Small B, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001; 124: 96 – 102.
11. Johnstone B, Erdal K ve Stadler MA. The Relationship Between the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Attention Index and Putative Measures of Attention. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 1995; 2; 2: 195 – 204.

12. Hale JB, Hoepfner JB ve Fiorello CA. Analyzing Digit Span Components for Assessment of Attention Processes *Journal of Psychoeducational Assessment* 2002; 20; 128
13. Jenkins M, Cohen R, Malloy P, Salloway S ve ark. Neuropsychological measures which discriminate among adults with residual symptoms of attention deficit disorder and other attentional complaints *The Clinical Neuropsychologist* 1998; 12; 1: 74-83.
14. Reynolds CR. Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. *Archives of clinical neuropsychology* 1997; 12;1: 29- 40.
15. Baddeley AD. Is working memory still working? *European Psychologist* 2002; 7; 2: 85–97.
16. Grégoire J, Linden MV. Effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1997; 4; 2: 140-149.
17. Tam CWC, Lam LCW. Neuropsychological profiles of elderly Chinese people with amnesic and multiple domain mild cognitive impairment. *Hong Kong J Psychiatry* 2006; 16; 21-26
18. Mattos P, Lino V, Rizo L, Alfano A ve ark. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(4): 920 – 924.
19. Tsai DH, Green RC, Benke KS, Silliman RA ve ark. Predictors of subjective memory complaint in cognitively normal relatives of patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neuro Sci* 2006;18; 3; 384- 388
20. Braekhus A, Oksengard AR, Engedal K, Laake K. Subjective worsening of memory predicts dementia after three years. *Norwegian Journal of Epidemiology* 1998; 8 (2):189 - 194
21. Grut M, Jorm AF, Fratiglioni L, Forsell Y ve ark. Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1295-1300.
22. Hänninen T, Reinikainen KJ, Helkala EL, Koivisto K ve ark. Subjective memory complaints and personality traits in normal elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1-4.

23. Barker A, Carter C, Jones R. Memory performance, self-reported memory loss and depressive symptoms in attenders at a GP-referral and a self-referral memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 305-11.
24. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. A longitudinal study of cognitive function in elderly persons with subjective memory complaints. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1029-32.
25. O'Brien JT, Beats B, Hill K, Howard R ve ark. Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year followup of patients with supposed 'benign senescent forgetfulness'. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992; 7: 481- 6.
26. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ ve ark. Mild cognitive impairment: clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol* 1999;56: 303–8
27. Dawe B, Procter A, Philpot M et al. Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:473–9
28. Tierney MC, Slazai JP, Snow GW et al. The prediction of Alzheimer's disease: the role of patients and informant perceptions of cognitive deficits. *Arch Neurol* 1996;53: 423–7.
29. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM et al. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm* 1998;54: 31–50.
30. Grober E, Kawas C. Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1997;12:183–8.
31. Small BJ, Herlitz L, Backman L et al. Cognitive development in Alzheimer's disease: charting the decline process. Oxford: Elsevier,1997.
32. Howieson DB, Dame A, Camicioli R et al. Cognitive markers preceding Alzheimer's disease in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:584–9.
33. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M et al. Questionable dementia: clinical course and predictors outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:321–8.

34. Backman L, Small B. Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal ageing to Alzheimer's disease. *Psychol Ageing* 1998;12:183–8.
35. Petersen RC. Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Arch Neurol* 2000;57:643–4.
36. Blesa R, Adroer R, Santacruz P et al. High Apolipoprotein e epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann Neurol* 1996;39:548–51.
37. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M et al. The course of cognitive impairment in pre-clinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000;57:839–44.
38. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD ve ark. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44: 1427–32.
39. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K ve ark. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:957–62.
40. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE ve ark. The preclinical phase of probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 485–90.
41. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, D'Agustino RB ve ark. The preclinical phase of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000;57:808–13.
42. Morris JC, Storandt M, Miller JP, MacKeel DW ve ark. Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397–405.
43. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S ve ark. Mild Cognitive Impairment predicts dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411–6.
44. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT ve ark. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1385- 1389.

45. Wechsler D, Wechsler Memory Scale - Third Edition. The Psychological Corporation: San Antonio, TX, 1997
46. Mitropoulou V, Harvey PD, Zegarelli G, New AS ve ark. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. *Am J Psychiatry* 2005;162:1896-1903.
47. Trenerry MR, Crosson B ve DeBoe J. Stroop Neuropsychological Screening Test: Manual. Psychological Assessment Resources; Odessa, FL, 1989
48. Semel E, Wiig EH, Secord WA. Clinical Evaluation of Language Fundamentals—Third Edition. The Psychological Corporation: San Antonio, TX. 1995
49. Balthazar MLF, Martinelli JE, Cendes F, Damasceno BP. Lexical semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3-A); 619-622
50. Nordlund A, Rolstad S, Hellström P, Sjögren M ve ark. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76; 1485-1490.
51. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC ve ark. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58; 1985 – 1992.
52. Yesavage JA, O'Hara R, Kraemer H ve ark. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2002;36:281-286.
53. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg J, Sweet RA, Gach HM, DeKosky ST. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol.* 2007; 64; 416-420
54. Small BJ, Graves AB, McEvoy CL, Crawford FC, Mullan M, Mortimer JA. Is APOE-epsilon4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology.* 2000;54:2082-2088.

55. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA*. 1999;282:40-46.
56. Small GW, Chen ST, Komo S, Ercoli L ve ark. Memory self-appraisal in middleaged and older adults with the apolipoprotein E-4 allele. *Am J Psychiatry* 1999;156:1035-1038.
57. Caselli RJ, Graff-Radford NR, Reiman EM, Weaver A ve ark. Preclinical memory decline in cognitively normal apolipoprotein E-epsilon4 homozygotes *Neurology* 1999;53:201-207.
58. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C ve ark. Elevation of microtubuleassociated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:788-793.
59. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Elevated levels of tau and ubiquitin in brain and cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(suppl1):289-296.
60. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P ve ark. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A β 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*. 2003;(suppl 179):47-51.
61. Golomb J, Kluger A, Ferris SH. Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6: 351-367.
62. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18: 351-357.
63. Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP ve ark. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56:713-718.
64. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45: 358-368.
65. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders ve ark. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:1168-1174.

66. Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1395-1402.

EK-1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 18.02.2008/ 67

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Yardı. Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Doğr. Gör. Uzm. Dr. Ahmet Can BİLGİN
Doç. Dr. Mustafa Karslı

Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI

Etik Kurul Sekreteri
Latice İGCI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 14 Şubat 2008 tarih ve 11/04/2008 no.lu toplantısında; 14/2008 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Görsev YENER'in proje yöneticisi, Pınar KOCA'nın sorumlusu olduğu "Dikkat süreçlerindeki bozulmanın diğer bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesi: 6 yıllık boylamsal çalışma" isimli projede; kontrol grubu için Bilgilendirilmiş Onam Formu(BOF) hazırlanmasından sonra projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr.Taner ÇAMSARI
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Dikkat bozukluğu, nörolojik hastalıkların pek çoğunda görülen bilişsel bozulmalara eşlik etmektedir. Dikkatin genellikle diğer bilişsel bozukluklara eşlik ettiği bilinmekle birlikte yalnız dikkat süreçlerinde bozulma olup, bellek süreçleri ve diğer bilişsel işlevleri salim olan hastaların ilerleyen yıllarda nasıl bir etkilenme gösterdiklerine dair bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, öznel unutkanlık şikayeti ile hastaneye başvuran ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda dikkat süreçlerinde bozulmanın dışında herhangi bir bilişsel bozulmasının olmadığı belirlenen hastaların aradan uzun zaman geçtikten sonra diğer bilişsel alanlarda etkilenmeleri olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya katılan hastalara 6 yıl önce uygulanmış olan nöropsikolojik testler yeniden uygulanacak, bunun dışında herhangi bir tetkik ya da test uygulaması yapılmayacaktır. Testler Nöroloji Anabilim Dalı nöropsikoloji Laboratuvarı'nda psikolog Pınar Koca tarafından yapılacaktır. Bilişsel işlevlerinde bozulma olduğu belirlenen hastalar, Nöroloji Anabilim Dalı'nın demans polikliniğine yönlendirileceklerdir.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Çalışmaya bir kez, bir saat süreyle katılmanız beklenmektedir. Uygulamanın gönüllü üzerinde herhangi bir risk ya da rahatsızlık yaratma olasılığı bulunmamaktadır. Gönüllü bu çalışmada, olası bir bilişsel hastalığa ilişkin erken tanının sağlanması konusunda yarar sağlayacaktır. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Çalışmada yaklaşık olarak 50 (elli) gönüllünün yer alması planlanmaktadır.

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

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

Hastanın;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tel:

Hasta yakınının telefonu:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Arastırma Yapan Arastırmacının

Adı: Pınar

Soyadı: Kurt

Tel: 0232 412 40 77

0505 525 17 75

Tarih:

İmza:

EK-3 (Int J Geriatric Psychiatry'e değerlendirilmek üzere gönderildi)

**CAN IMPAIRED DIGIT SPAN TELL ABOUT THE
NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS IN INCOMING 6 YEARS IN
PATIENTS WITH SUBJECTIVE MEMORY COMPLAINT?**

Pınar Kurt^{1,2}, Görsev Yener^{1,2}, Meral Oęuz³

¹Neurology Department, Neuropsychology Laboratory Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

²Department of Neurosciences, Health Sciences Institute, Dokuz Eylul University, Izmir,
Turkey

³Psychiatry Department, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Abstract

Background: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type (MCI MCDT) is defined as impairments in at least 1 cognitive domain other than memory, or abnormal results in one test of at least 2 separate domains without sufficient severity or loss of instrumental activities of daily living (IADLs) to constitute dementia.

Objective: The aim of this study is to assess whether impaired Digit Span (DS) subtest of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), can be alerting for wider decline in other cognitive domains to constitute MCI MCDT in incoming years.

Method: We evaluated twenty-eight subjects (9 men and 19 women; mean age 59.7±9.9 with a range of 37-77 years, mean education 10.0±4.1 with a range of 5-15 years) with impaired attention in which DS scores were one standard deviation (SD) below of age and education specific standards but preserved memory and executive functions and sixteen subjects (5 men, 11 women, mean age 57.6±8.1 with a range of 44-69 years, mean education 10.1±4.3 with a range of 5-15 years) with intact cognitive function in all domains. The neuropsychological evaluation included DS, visual reproduction and associate learning subscales of WMS-R, Verbal Memory Processes Test, Stroop Test and Category Fluency Test. Both groups were reassessed after 6.6±1.1 years with the same neuropsychological test battery. Wilcoxon test was used to compare re-evaluation of neuropsychological measures in both groups.

Results: In longitudinal assessment, comparing to control group, impaired DS group showed significant decreased scores of the highest verbal learning (p=0.001), verbal total learning (p=0.02) and animal list of category verbal fluency (p=0.011)

Conclusion: Impaired DS scores can predict wider cognitive decline in upcoming years

Key words: Mild cognitive impairment multiple cognitive domain type; digit span; neuropsychological assessment; verbal memory; category verbal fluency

Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional stage which describe a group of elderly with cognitive impairment involving memory but not reaching the criteria for dementia. Subjective memory complaints (SMC), which may extend exclusively to dementia in upcoming years, are common in MCI patients and approximately 80% of the persons characterized as having MCI convert to dementia in following 6 years (Hanninen et al., 1996; Braekhus et al., 1998; Palmer et al., 2003; Petersen et al., 2001). Lopez at al. used a classification for MCI cases who had either memory domain impairment or non-memory impairment in single or multiple domains. The MCI-MCDT (multiple cognitive domain type) is defined as impairments in at least 1 cognitive domain other than memory, or abnormal results in one test of at least 2 separate domains without sufficient severity or loss of instrumental activities of daily living (IADLs) to constitute dementia (Petersen et al., 1999; Lopez et al., 2007). Subjects with MCI memory domain type may progress to AD, while subjects with MCI-MCDT may also progress to AD but they could also progress to other types such as vascular or frontotemporal dementia (Petersen et al., 2001 Tabert et al., 2006;).

Several population studies have reported that MCI MCDT constitute larger proportion than MCI memory domain type. Both MCI memory domain type and MCI-MCDT had similar rates of conversion to dementia . This means MCI could possibly exist in a single non-memory cognitive domain and the absence of a memory deficit does not alleviate the risk of converting to dementia (Lopez et al., 2006; Lopez et al., 2007). Even though there are many studies for MCI patients converting to dementia there are not enough data for those in risk for developing MCI. In the present study we focused on patients of SMC with or without impaired Digit Span only among a brief battery of neuropsychological assessment including new learning, delayed recall, attention and executive functions.

The Digit Span (DS) test in the attention/concentration index of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) is one of the tests which have been defined as measure of auditory attention (Johnstone, Erdal and Stadler, 1995; Lezak, 1995). Previous studies on DS showed

contradictory results. Some reported no difference between MCI and normals (Elias et al., 2000; Backmann et al., 2001). Whereas some observed worse DS scores on MCI (Lopez 2007; Balthazar et al., 2007) In a retrospective study of 48 patients Bozoki et al. (2001) reported that 29% of amnesic MCI patients who developed AD over 2 years had impaired attention tested by forward digit span (DF) at the baseline. Therefore DS could be considered as a sensitive measure of attentional impairment which seems to be present in a high proportion of patients with MCI.

Even though, it is possible to visualize the accumulating pathology of AD in presymptomatic phase by positron emission tomography (PET) (Dubois et al, 2007) or MRI (Thompson et al., 2006) or regional cerebral blood flow (rCBF) in MCI patients (Ralph et al., 2003); the neuropsychological evaluation is still the most common and inexpensive method for predicting upcoming cognitive impairment. There is no longitudinal study published about the SMC patients with low DS scores and with intact memory and executive functions. The importance of DS is generally overlooked and as an easy and non-time-consuming-test, DS was not explored for its predictive value for developing MCI-MCDT.

In this study, we hypothesized that impaired DS can be alerting for wider impairment in neuropsychological tests that corresponds to MCI in future.

Method

This is a case series study focusing on the neuropsychological test scores of subjects with SMC. The group was further divided into two groups depending on their retrospective neuropsychological performance: a) those with normal scores in all domains tested (NDS) and b) those with only impaired DS score among all domains tested (IDS). After a mean of 6.6 years 105 subjects who fulfilled these criteria were invited to the study by a phone call. Sixty two subjects from (IDS) group and forty three subjects from (NDS) group were included in the study. From those 28 patients of (IDS) group, (2 died, 2 developed AD who were unable to do neuropsychological testing, 5 refused to participate, 25 unattainable or moved) and 16 patients of (NDS) group, (1 died, 9 refused to participate, 17 unattainable or moved) underwent neuropsychological reassessment after 6.6 standard deviation (SD)=1.1 years.

Participants

We evaluated a series of outpatients with SMC who were referred to the neuropsychology unit, department of neurology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey, from 1998 to 2002. We screened a total of 480 outpatients who had undergone neuropsychological evaluation besides having had an extensive neurological examination and screening for dementia. None of these patients had diagnosis of dementia, major depression or psychotic symptoms. Among them, sixty two subjects had only impaired digit span score (IDS group), defined as at least one standard deviation below of age and education specific standards while other neuropsychological tests were within normal limits. The forty three subjects were normal in all cognitive domains and are classified as normal digit span group (NDS group). The remaining 375 patients were excluded because of having impairment in more than one cognitive domain at the initial assessment. Both groups, (IDS), (NDS), had SMC with normal activities of daily living (ADL) and instrumental ADL (IADL).

The local ethics committee approved the study. Written informed consent was obtained from all participants after details of the procedure had been fully explained.

Procedure

All subjects were assessed by the same neuropsychological test battery at the baseline and at the follow-up by two trained neuropsychologists (PK, MO).

The neuropsychological evaluation included DS, visual reproduction and associate learning subscales of WMS-R, Verbal Memory Processes Test, Stroop Test and Category Fluency Test.

Age and education adjusted normative criteria were used to identify the neuropsychological tests scores at the initial.

Digit Span Test

DS consists of eight pairs of random number sequences for DF and seven pairs for DB. The examiner reads aloud each digit at the rate of one per second. In DF, the patient repeats digit sequences in the same order as it is given. For DB task the patient has to repeat sequences in an exactly reversed order. DS was calculated as absolute sum of DF and DB. The test ends when the patient fails a pair of sequences (Wechsler, 1997; Greiffenstein, Baker, & Gola, 1994).

Visual Reproduction

Three geometric figures are presented for ten seconds each. The patient's task is to memorize the figures and draw what they remember from the figure (immediate recall). The patient is required to recall the figures after 30 minutes (delayed recall) (Wechsler 1997; Mitropoulou et al., 2005).

Verbal Memory Processes Test

Verbal memory is assessed by a Turkish verbal learning test [Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)] (Öktem, 1992). A list of 15 words is read aloud by the examiner at the rate of one word per second for maximum ten trials. The patient's task is to remember as many words as he can in each trial (short term recall) and 30 minutes delay (delayed free recall). Recognition trial is used for missing items (recognition).

Stroop Test

The Stroop Test consists of the words red, green and blue printed in incongruent ink. At the first stage the patient has to read the words and subsequently to respond with the color of the ink and not to read the word. Interference time and error points are considered (Trenerry et al., 1989).

Category Fluency Test

In the category fluency test the patient is required to name as many animals as he can within 60 seconds (Semel et al., 1995).

Statistics

The Mann-Whitney U test was used to determine group differences in the DS subtest at the baseline and the Wilcoxon test was used to compare re-evaluation of neuropsychological measures in both groups. A significance level of $p < 0.05$ was used for analyses.

Results

The demographic characteristics of both groups at the follow-up assessment are given at Table 1.

Table 1. Demographic characteristics of Impaired DS (IDS) and Normal DS (NDS) groups

	(NDS)	(IDS)	P value
	N= 16	N= 28	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Age	57.6 \pm 8.1	59.7 \pm 9.9	NS*
Education	10.1 \pm 4.3	10.0 \pm 4.1	NS*
Gender (M/F)	5/11	9/19	NS**

(NDS); patients with intact DS scores, (IDS) patients with impaired DS scores

NS: not significant ($p > 0.05$) *Mann Whitney U test, **Chi-square test

The mean age of 16 (NDS) subjects was 57.6 \pm 8.1 years (women, 31.2% ; men, 68.8%) and the mean education was 10.1 \pm 4.3, with a range of 5-15 years. The mean age of 28 (IDS) subjects was 59.7 \pm 9.9 years (women 32.1%; men 68.9%) and the mean years of education was 10.0 \pm 4.1 with a range of 5-15 years. Group differences in education level and age were analysed by Mann Whitney U test and sex were analysed by chi square test. There were no differences between groups by age, education and gender.

Table 2 shows baseline neuropsychological test scores of the two groups. Mann Whitney U test was used to compare group differences at the initial assessment. (IDS) group had scores at least 1 standard deviation below than those of (NDS) on the DS test at the baseline of the study.

Table 2. The means (SD) of baseline neuropsychological test scores of the subjects normal DS (NDS) and impaired DS (IDS)

	(NDS)	(IDS)	
	N= 16	N= 28	P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Memory			
<i>Verbal Memory</i>			
Immediate memory	5.0 ±1.1	5.5±1.3	NS
Highest learning	14.0±1.1	13.9±0.9	NS
Total learning score	111.4±13.3	110.1±9.8	NS
Recall	11.9±1.5	12.0±1.3	NS
Recognition	14.9±0.2	14.7±0.4	NS
<i>Visual Memory</i>			
Visual short term memory	10.2±2.2	9.6±2.5	NS
Visual long term memory	9.7±2.7	9.0±2.5	NS
Attention			
Digits forward	5.5±0.7	4.8±0.8*	0.009
Digits backward	4.6±0.5	3.0±0.7*	0.000
Digits forward + backward	12.5±2.6	9.1±2.2*	0.000
Executive Functions			
<i>Stroop Test</i>			
Stroop time difference	53.2±13.1	47.2±13.9	NS
Stroop error	0	0.4±0.8	NS
<i>Category Verbal Fluency</i>			
List of animals	21.4±4.1	23.3±4.4	NS
List of fruit-person pair	8.1±1.5	8.1±1.9	NS

*p<0.05 (Mann Whitney U test)

DS average rates of IDS were 4.8±0.8 for DF, 3.0±0.7 for DB and 9.1±2.2 for DF+DB whereas NDS groups' were 5.5±0.7 for DF, 4.6±0.5 for DB and 12.5±2.6 for DF+DB (Table 2). They did not differ on other given tests of verbal memory, visual memory and executive functions (p>0.05). A comparison of the two groups neuropsychological test scores using Mann Whitney U test showed a significant difference between two groups (p<0.05) in the DS subtests only; i.e. DF, DB and DF+DB.

The differences of neuropsychological reassessment test scores of both groups after 6.6±1.1 years were analyzed by Wilcoxon test (Table 3).

Table 3. The means (SD) of neuropsychological test scores and their changes after 6.6 years in the NDS subjects and IDS subjects

	(NDS)			(IDS)		
	N=16			N=28		
	Baseline	Follow-up	P value	Baseline	Follow-up	P value
Memory						
<i>Verbal Memory</i>						
Immediate memory	5.0 ±1.1	5.3±1.0	NS	5.5±1.3	5.3±1.7	NS
Highest learning	14.0±1.1	13.3±1.7	NS	13.9±0.9	12.5±2.2	0.001
Total learning score	111.4±13.3	105.9±17.8	NS	110.1±9.8	97.3±20.5	0.002
Recall	11.9±1.5	11.5±3.6	NS	12.0±1.3	11.8±2.9	NS
Recognition	14.9±0.2	14.9±0.2	NS	14.7±0.4	14.4±1.5	NS
<i>Visual Memory</i>						
Visual short term memory	10.2±2.2	9.9±2.6	NS	9.6±2.5	8.7±3.2	NS
Visual long term memory	9.7±2.7	8.8±3.0	NS	9.0±2.5	8.7±3.0	NS
Attention						
Digits forward	5.5±0.7	5.1±0.6	NS	4.8±0.8	4.6±0.8	NS
Digits backward	4.6±0.5	4.0±0.9	NS	3.0±0.7	3.2±0.9	NS
Digits forward + backward	12.5±2.6	10.7±1.7	0.008	9.1±2.2	8.5±2.2	NS
Executive Functions						
<i>Stroop Test</i>						
Stroop time difference	53.2±13.1	54.5±15.8	NS	47.2±13.9	50.6±16.5	NS
Stroop error	0	0.5±1.0	NS	0.4±0.8	1.2±2.4	NS
<i>Category Verbal Fluency</i>						
List of animals	21.4±4.1	20.7±4.9	NS	23.3±4.4	20.4±6.5	0.011
List of fruit-person pair	8.1±1.5	8.2±1.7	NS	8.1±1.9	8.1±2.0	NS

*p<0.05 (Wilcoxon test)

In longitudinal assessment, decrease in the highest verbal learning (IDS=13.9 versus 12.5, NDS = 14 versus 13.3; p<0.05) and verbal total learning (IDS=110 versus 97.3, NDS=111.4 versus 105.9; p<0.05) scores of verbal memory processes test and animal list (IDS=23.3 versus 20.4, NDS=21.4 versus 20.7; p<0.05) of executive function tests was observed in IDS compared to NDS group.

Another important result was a decrease in DS scores in the NDS group. The IDS group, however, did not show a further decrease in this domain, while the changes were extended to the other areas (Table 3).

Discussion

Previous work has been focused on mainly MCI patients who develop dementia while conversion from SMC to MCI has been overlooked. Our work aims to find a clue in the neuropsychological profile of SMC subjects for converting to MCI, especially MCI MCDT.

Our results indicate that impaired digit span (DS) scores in SMC subjects can predict wider cognitive decline in upcoming years. Also impaired DS may be an important intermediate sign in such a conversion of SMC subjects to MCI MCDT. The decline in the following 6.6 years, was seen in the tests of short-term memory and category verbal fluency.

In a cross-sectional study, both of DF and DB were decreased with increased age (Grégoire and Linden, 1997). DS may be related to many cognitive domains including attention, short term verbal memory and executive functions (Tam and Lam, 2006; Backman, Small and Fratiglioni, 2001).

The SMC has been focus of many studies, since it is one of the main criteria in MCI diagnosis. In a series studying subjects with SMC were classified as having dementia in the following three years at 10% prevalence (Hanninen et al., 1996; Braekhus et al., 1998; Palmer et al., 2003). In the present study, lower DS scores may herald upcoming MCI MCDT. MCI types, either amnestic or MCDT have a similar rate of conversion to dementia (Lopez, 2001).

As MCI being an intermediate step to dementia, we believe impaired DS scores indicate an earlier step for conversion to MCI. Because our SMC subjects who started with normal neuropsychological test scores developed impairment in DS scores only, whereas SMC subject with impaired DS initially, developed a more extensive cognitive impairment in upcoming years.

Low DS scores are observed in some previous studies which intend for diagnosis of preclinical AD or in other terms amnestic MCI (Almkvist, Brane and Johanson, 1996) whereas in other studies there were no significant relation between amnestic MCI and normal groups DS scores (Elias et al., 2000; Backman et al, 2001). However subjects in these studies

differed from ours. We chose subjects only with abnormal DS score out of a neuropsychological battery. Other longitudinal studies chose subjects with impairments in more than one cognitive domain.

Our study is simply based on observing the effect of lower DS scores over 6 years and our results indicate that DS with SMC can be enough to predict wider cognitive decline in domains of short-term memory, and category verbal fluency. Yet we are aware the limitation of our study, having relatively small sample size, thus generalization of our results is limited. Further extensive series will be required for a more definitive result.

References

Almkvist O, Brane G, Johanson A. Neuropsychological assessment of dementia: state of the art. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94 (suppl 168);45-49

Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107 (Suppl. 179); 34-41

Backman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001; 124; 906-102

Balthazar MLF, Martinelli JE, Cendes F, Damasceno BP. Lexical semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3-A); 619-622

Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol.* 2001; 58; 411-416

Braekhus A, Oeksengaard AR, Engedal K, Laake K. Subjective worsening of memory predicts dementia after three years. *Nor J Epidemiol.* 1998; 8; 189-94

Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shergill SS. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild. *Brain* 2005; 128; 418-1427

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jisha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6; 734-46

Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the non-demented elderly: results from the Canadian study on health and aging. *Arch Neurol.* 1995; 52; 612-619

Elias MF, Beiser A, Wolf PA et al. The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol.* 2000; 57; 808-813

GrÉGoire J, Linden MVD. Effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1997; 4; 140 – 149

Greiffenstein, M.F., Gola, T., 7 Baker, W.J. (1995). Validation of malingered amnesic measures with a large clinical sample. *Psychological Assessment*, 6, 218 – 224. Hale JB, Hoepner JA and Fiorello CA. Analyzing digit span components for assessment of attention processes. *Journal of Psychoeducational Assessment* 2002; 20; 128

Hänninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala E-L, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ Sr. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age and Ageing* 1996; 25; 201-205

Johnstone B, Erdal K and Stadler MA. The relationship between the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Attention Index and putative measures of attention *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 1995;2

Lambon-Ralph MA, Patterson K, Graham N, et al: Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* 2003; 126; 2350-2362

Lezak MD, *Neuropsychological Assessment.* (3rd ed.). New York: Oxford University Press, 1995

Linn RT, Wolf PA, Bachman DL et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52; 485-490

Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, DeKosky ST, Breitner J, Lyketsos CG, Jones B, Kavas C, Kuller LH. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77; 159-165

Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg J, Sweet RA, Gach HM, DeKosky ST. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol.* 2007; 64; 416-420

Mitropoulou V, Harvey PD, Zegarelli G, New AS, Silverman JM, Siever LJ. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. *Am J Psychiatry* 2005;162:1896-1903

Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature Review Neuroscience* 2004; 5; 34-41

Öktem-Tanör Ö. Memory impairment in hydrocephalic patients. *Arch Neuropsychiatry (Turkey)* 1993; 30 :281–296

Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326; 245-247

Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer disease, a critical review. *Brain* 1999; 122; 383 - 404

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56; 303–308

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris RJ, Robbins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58; 1985-1992

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GD, Rodgers WL, Steffence DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia in the United States. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148; 427-434

Rapp MA, Reishies FM. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13; 134 – 141

Semel E, Wiig EH, Secord WA. 1995. *Clinical Evaluation of Language Fundamentals—Third Edition*. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.

Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum SH, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63; 916-924

Tam CWC, Lam LCW. Neuropsychological profiles of elderly Chinese people with amnesic and multiple domain mild cognitive impairment. *Hong Kong J Psychiatry* 2006; 16; 21-26

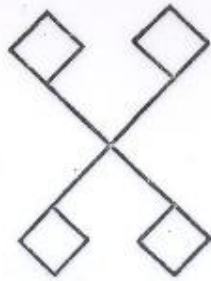
Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, et al. 1989. *Stroop Neuropsychological Screening Test: Manual*. Psychological Assessment Resources; Odessa, FL.

Wechsler D. 1997. *Wechsler Memory Scale - Third Edition*. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.

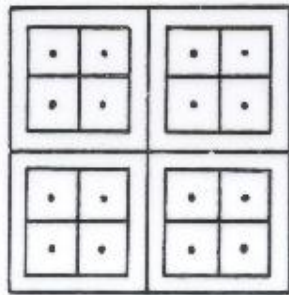
EK – 4

İLERİ SAYI MENZİLİ	+/-	Skor (0, 1veya 2)	GERİ SAYI MENZİLİ	+/-	Skor (0, 1veya 2)
5 8 2			2 4		
6 9 4			5 8		
6 4 3 9			2 8 3		
7 2 8 6			4 1 5		
4 2 7 3 1			3 2 7 9		
7 5 8 3 6			4 9 6 8		
6 1 9 4 7 3			1 5 2 8 6		
3 9 2 4 8 7			6 1 8 4 3		
5 9 1 7 4 2 3			5 3 9 4 1 8		
4 1 7 9 3 8 6			7 2 4 8 5 6		
5 8 1 9 2 6 4 7			8 1 2 9 3 6 5		
3 8 2 9 5 1 7 4			4 7 3 9 1 2 8		
İleri Sayı Menzili Skoru =					
Geri Sayı Menzili Skoru =					
İleri + Geri Sayı Menzili Skoru =					

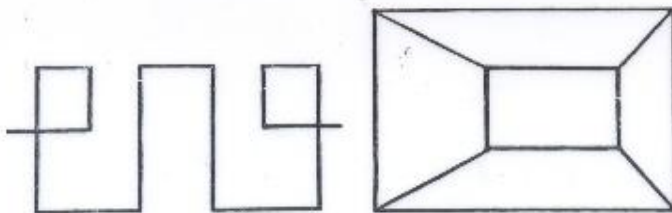
EK-5



Card A
W-M-S I



Card B
W-M-S I



Card C
W-M-S I

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
Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Camli	Balık	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
U															
S															
B															
T															
Top.Hat :															

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

