

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA İŞİTSEL
OLAYA İLİŞKİN OSİLYONLAR VE
VOLÜMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU**

PINAR KURT

TEMEL SİNİRBİLİMLER

DOKTORA TEZİ

İZMİR-2012

TEZ KODU: DEU.HSI.PHD-2008970028

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA İŞİTSEL
OLAYA İLİŞKİN OSİLASYONLAR VE
VOLÜMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU**

TEMEL SİNİRBİLİMLER

DOKTORA TEZİ

PINAR KURT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Görsev YENER

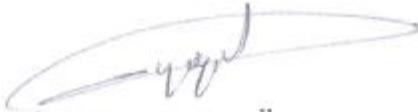
TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2008970028

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Doktora programı öğrencisi Pınar Kurt. **HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN OSİLASYONLAR VE VOLÜMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU** konulu Doktora tezini 22.06.2012 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



Prof. Dr. Görsev YENER

BAŞKAN



Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

ÜYE



Prof. Dr. Gülden AKDAL

ÜYE



Prof. Dr. Şermin GENÇ

ÜYE



Doç. Dr. Bahar GÜNTEKİN

ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1.Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	3
1.3. Araştırmanın Hipotezi.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemelerine Genel Bakış.....	4
2.1.1. Spontan Elektroensefalografi.....	4
2.1.2. Uyarılmış Potansiyeller	5
2.1.3. Olaya-İlişkin Osilasyonlar	6
Osilasyonel Nöral Topluluklar Kuramı ve İlkeleri.....	7
2.2. Hafif Kognitif Bozukluk	9
2.2.1. Tanımı ve tanı ölçütleri.....	9
2.2.2. Alzheimer Hastalığı'na Bağlı Hafif Kognitif Bozukluk Etiyolojisi.....	13
2.2.3. Hafif Kognitif Bozuklukta Biyobelirteçler	13
2.2.4. Hafif Kognitif Bozuklukta Nörogörüntüleme.....	14
2.2.5. Hafif Kognitif Bozuklukta Elektrofizyolojik İncelemeler.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırmanın Tipi.....	18
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	18
3.2. Araştırmanın Örnekleme.....	18
3.2.1. HKB Hastalarının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	18
3.2.2. Sağlıklı Gönüllülerin Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	19
3.3. Veri Toplama Araçları	20
3.3.1. Klinik Değerlendirme	20
3.3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme	20
3.3.2.1. <i>Epizodik Bellek</i>	21
3.3.2.2. <i>Sözel olmayan bellek</i>	21
3.3.2.3. <i>Dikkat</i>	21
3.3.2.4. <i>Yürütücü işlevler</i>	22
3.3.2.5. <i>Klinik Demans Evreleme Ölçeği</i>	22
3.3.3. Elektrofizyolojik Ölçümler	22
3.3.3.1. <i>Uyaran ve Paradigma</i>	22
3.3.3.2. <i>Elektrofizyolojik Kayıtlama</i>	23
3.3.3.3. <i>Güç Spektrumu ve Dijital Filtreleme</i>	23
3.3.4. MRG Ölçümleri	28
3.4. Araştırma Planı	29
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	29
3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları	30
3.7. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR	31

4.1. Elektrofizyolojik bulgular	31
4.1.1. Delta (0.5-2.2Hz) frekans aralığı	31
4.1.2. Teta (4-7Hz) frekans aralığı.....	34
4.1.3. Alfa (8-13Hz) frekans aralığı.....	34
4.1.4. Beta (15-30Hz) frekans aralığı.....	34
4.1.5. Gama (28-48Hz) frekans aralığı.....	35
4.2. MRG Volüm ile OİO Korelasyon Bulguları	36
4.2.1. Volümetrik MRG Grup Karşılaştırması	36
4.2.2. MRG Volüm Ölçümleri ile Beta Osilatuar Yanıtları Arasındaki Korelasyon...	36
4.2.6. MRG Volüm Ölçümleri ile Gama (28-48 Hz) Osilatuar Yanıtları Arasındaki Korelasyon.....	39
4.2.7. Volümetrik MRG Ölçümleri ile Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtlarının Korelasyon Özeti	40
5. TARTIŞMA.....	42
5.1. Kognitif Durumun Belirteci Olarak Beyin Osilatuar Aktivitesi.....	42
5.2. HKB’de Olaya İlişkin Osilasyonlar	45
5.3. Beyin Osilatuar Yanıtlarının Topografik Dağılımı.....	47
5.3.1. Delta Frekans Bandının Topografik Dağılımı	47
5.3.2. Teta Frekans Bandının Topografik Dağılımı	48
5.3.3. Alfa Frekans Bandının Topografik Dağılımı	48
5.3.4. Beta Frekans Bandının Topografik Dağılımı.....	50
5.3.5. Gama Frekans Bandının Topografik Dağılımı	51
5.4. HKB ve Sağlıklı Yaşlıların Volümetrik MRG Karşılaştırması	53
5.5. HKB ve Sağlıklı Yaşlılarda Beynin Osilatuar Yanıtları ile Yapısı Arasındaki İlişki	54
5.5.1. Beta Osilatuar Yanıtı ile Volümetrik Beyin Ölçümü Arasındaki İlişki	54
5.5.2. Gama Osilatuar Yanıtı ile Volümetrik Beyin Ölçümü Arasındaki İlişki	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	57
8. KAYNAKLAR.....	59
[208] Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. Hippocampus. 2009 Nov;19(11):1055-64.	80
9. EKLER.....	82

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1** Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri
- Tablo 2** Dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmeyen olgu sayıları
- Tablo 3** Çalışmaya katılan olguların demografik ve nöropsikolojik özellikleri
- Tablo 4** Araştırma Takvimi
- Tablo 5** İşitsel delta (0.5-2.2 Hz) osilatuar aktivitesinin sağlıklı kontrollerde ve HKB hastalarında maksimum tepe amplitüd ölçümlerinin ortalama, standart deviasyon ve p değerleri
- Tablo 6** Sağlıklı kontroller ve HKB hastalarının volümetrik MRG değerleri karşılaştırması
- Tablo 7** İşitsel Olaya İlişkin Beta (15-30Hz) Osilatuar Yanıtları Tepe Amplitüd Değerleri ile vMRG Volüm Değerleri Korelasyon Tablosu
- Tablo 8** İşitsel Olaya İlişkin Gama (28-48Hz) Osilatuar Yanıtları Tepe Amplitüd Değerleri ile vMRG Volüm Değerleri Korelasyon Tablosu
- Tablo 9** İşitsel Olaya İlişkin Osilasyon Yanıtları ile vMR Ölçümleri Korelasyon Sonuç Tablosu

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1** Güç spektrumu ölçüm örneği
- Şekil 2** Delta tepe amplitüd ölçüm örneği
- Şekil 3** OİP epoklarının zaman ve frekans alanı analiz şeması
- Şekil 4** Sağlıklı kontrol ve HKB gruplarında, tüm beyin volümü ölçümünü gösteren örnek kesitler
- Şekil 5A** Delta (0.5–2.2 Hz) frekans aralığının F₃, F_z, F₄, C_z, C₄, P_z elektrot bölgelerinin averaj ortalamalarının histogramı
- Şekil 5B** Sağlıklı kontrol (n=21) ve HKB (n=22) olgularının delta (0.5 – 2.2 Hz) osilatuar yanıtların genel ortalamaları (grand averages)
- Şekil 6** Tüm Olguların TP₈ ve C₃ Elektrotlarından Kaydedilen İşitsel Beta (15-30 Hz) Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sol Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği
- Şekil 7** Tüm Olguların C₃ Elektrodundan Kaydedilen İşitsel Beta (15-30 Hz) Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sağ Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği
- Şekil 8** Tüm Olguların F₃ Elektrodundan Kaydedilen İşitsel Gama (28-48 Hz) Olaya- İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sol Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği

KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

CDR: Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği

GDS: Geriatrik Depresyon Ölçeği

HFD: Hızlı Fourier dönüşümü

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Hz: Hertz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ms: milisaniye

Oddball paradigması: P300 kayıtlaması için kullanılan, seyrek aralıklarla verilen hedef uyararı ve ondan farklı standart uyarandan içeren paradigma

OİP: Olaya İlişkin Potansiyeller

OİO: Olaya İlişkin Osilasyonlar

PET: Positron Emisyon Tomografisi

SD: Standart Deviasyon

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

UP: Uyarılmış Potansiyeller

vMRG: volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Semboller

α : alfa

β : beta

δ : delta

θ : teta

γ : gama

μV : mikrovolt

Terimlerin İngilizce Karşılıkları

ANOVA: Analysis of Variance

Basit-bağlanma: Simple-binding

Çalışma belleği: Working memory

Genel ortalama: Grand average

Hafif Kognitif Bozukluk: Mild Cognitive Impairment

Hızlı Fourier dönüşümü: Fast Fourier Transformation, FFT

İndüklenmiş: Induced

Klinik Demans Evreleme Ölçeği: Clinical Dementia Rating Scale

Korelasyon katsayısı: Correlation coefficient

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

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

Özne ortalaması: Subject average

SPECT: Single photon emission tomography

Süper-bağlanma: Super-binding

Süper-sinerji: Super-synergy

“Tüm Beyin İşlev” teorisi: “Whole Brain Work” theory

Uyarılmış: Evoked

Uyarılmış Potansiyeller (UP): Evoked Potential (EP)

Teşekkür

Bundan yedi yıl önce akışı değişen meslek yaşamıma, bu süre içerisinde yüksek lisans ve doktora öğrenciliğim eşlik etti. Öğrencilikte önemli bir aşama olan bu tezi yazmanın, bundan sonra öğreneceklerim için beni cesaretlendirdiğini söylemeliyim. Şanslıyım ki, çok sevdiğim bir alanda çalışıyor, inandığım bir işi yapıyor ve hepsinden önemlisi çok değerli bir bilim insanının yol göstericiliğinde bunları gerçekleştiriyorum. Bilginin, insanda insana dair oluşturduğu tüm iyi şeyleri kişiliğinde taşıyan danışmanım Prof. Dr. Görsev Yener'e, mesleğimde ve öğrenciliğimde, bana her zaman sunduğu koşulsuz destek için müteşekkirim. Beyin osilasyonları konusunda uygulamada ve teorik çalışmalardaki danışmanlıkları ve destekleri için, değerli hocamız Prof. Dr. Erol Başar'a ve Doç. Dr. Bahar Güntekin'e; bu araştırmanın hemen her aşamasında birlikte çalıştığımız ekip arkadaşım Derya Durusu Emek'e; bizden teknik desteklerini esirgemeyen Elif Tülay ve Bilge Turp'a; MR görüntülerinin alınmasını ve ölçümlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Emel Ada ve Araş. Gör. Berrin Çavuşoğlu'na; editörlük desteği için Banu Değirmencioğlu'na; sevgilerini, inançlarını hep hissettiğim anne ve babama ve elbette tez yazma sürecindeki eksik anneliğimi büyük olgunlukla hoşgören biricik kızım Azra'ya çok teşekkür ederim.

Pınar Kurt. Mayıs, 2012, İzmir.

HAFIF KOGNİTİF BOZUKLUKTA İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN OSİLAYONLAR VE VOLÜMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU

ÖZET

Giriş: Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO), kognitif bozuklukların tanımlanmasında kullanışlı bir yöntemdir. Önceki çalışmalar Alzheimer Hastalığı'nda değişen osilatuar yanıtlar olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı aynı eğilimin Hafif Kognitif Bozukluk'ta (HKB) da geçerli olup olmadığını ve osilatuar yanıtlarla volümetrik manyetik rezonans görüntülemenin (vMRG) korelasyon gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Yöntem: Yirmi iki ardışık HKB olgusu (ortalama yaş, 74.0) ile eğitim ve yaş uyumlu sağlıklı yaşlı kontrol (ortalama yaş, 70.3) çalışmaya dahil edildi. Volümetrik ölçümler için, Lezyon İşaretleme ve Volüm Değerlendirmesi (LAVA) yazılımı kullanıldı. EEG kayıtları F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ elektrotlarından kaydedildi. Deneylede klasik işitsel oddball paradigması kullanıldı ve dijital filtreleme ile osilatuar yanıtların maksimum tepe değerleri ölçüldü. İstatistiksel analizler için ANOVA ve Pearson korelasyon analizleri uygulandı.

Sonuçlar: HKB grubunun delta tepe amplitüdlerinde F₃, F_z, F₄, C_z, C₄ ve P_z elektrotlarında belirgin düşüş [$F(1.41) = 4.84, p = 0.033$] saptandı. C₃ elektrot bölgesinden kaydedilen beta osilatuar yanıtlarıyla sağ ve sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde ($r = 0.59, p = 0.005$); TP₈ elektrot bölgesinden kaydedilen beta osilatuar yanıtlarıyla sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde korelasyon ($r=.594, p= 0.034$); F₃ elektrot bölgesinden kaydedilen gama osilatuar yanıtlarıyla sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde korelasyon ($r=.515, p=0.017$) saptandı.

Tartışma: Delta osilatuar yanıtlarının karar verme ile ilgili kognitif süreçlerle ilgili olduğu düşünülmektedir. OİO, HKB'deki erken değişiklikleri saptayabilir ve delta osilatuar yanıtları gelecekteki çalışmalarda aday biyobelirteç olarak incelenebilir. Osilatuar yanıtlarla hipokampal volüm arasında gözlenen korelasyon, yaşlılıkta beliren beyin dinamiği değişikliklerini incelemeye osilatuar beyin yanıtlarının bir yöntem olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: HKB, Olaya İlişkin Osilasyonlar, Delta, Volümetri

AUDITORY EVENT RELATED OSCILLATIONS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ITS CORRELATION TO VOLUMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING

ABSTRACT

Background: Event-related oscillations (ERO) might be a useful tool for the identification of cognitive deficits. Earlier results showed altered oscillatory responses in Alzheimer's Disease. The aim of this study was to determine whether it prevails for Mild Cognitive Impairment (MCI) and also whether the auditory oscillatory responses, correlate with volumetric magnetic resonance imaging (vMRI) measurements.

Method: Twenty-two consecutive patients with MCI (mean age 74.0 years) and 21 age- and education-matched normal elderly controls (mean age 70.3 years) were participated to the study. The Lesion Annotation and Volume Assessment (LAVA) software was used for volumetric measurements. Auditory oddball paradigm was used in the EEG experiments. The EEG was recorded from F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z and O₂ locations. The maximum peak-to-peak amplitudes for each subject's averaged oscillatory responses were measured. The ANOVA and Pearson correlation were used for statistical analysis.

Results: A significant delta peak-to-peak amplitude decrease in MCI group was seen [$F(1,41) = 4.84, p = 0.033$] for F₃, F_z, F₄, C_z, C₄ and P_z. The results indicate a significant correlation between beta peak-to-peak amplitude at C₃ electrode site and left and right hippocampal volume ($r = 0.59, p = 0.005$); at TP₈ electrode site and left hippocampal volume ($r = 0.465, p = 0.034$), also significant correlation was found between gamma peak-to-peak amplitude at F₃ electrode site and left hippocampal volume ($r = 0.515, p = 0.017$).

Conclusions: Delta oscillatory responses are considered to be related to decision making. ERO can detect early changes in MCI and delta oscillatory responses can be investigated as a candidate biomarker in future studies. The correlation between oscillatory responses and hippocampal volume might reflect the changing dynamics of the brain by aging.

Keywords: MCI, Event-Related Oscillations, Delta, Volumetry

HAFIF KOGNİTİF BOZUKLUKTA İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN OSİLASYONLAR VE VOLÜMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE KORELASYONU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Türkiye’de ve tüm dünyada yaşlılık oranı gittikçe artmaktadır. Birleşmiş Milletler’in 2006 yılındaki raporuna göre dünya genelinde yaşlılık oranı %7.6 iken, Türkiye’de bu oranın 2015 yılında %11.4’e ulaşacağı bildirilmiştir [1]. Yaşlanmayla birlikte görülen en önemli hastalıklardan biri, öznel bellek yakınmasının yanı sıra, günlük yaşam işlevlerinde ve bellek, yönelim, planlama, lisan, öğrenme, hesaplama, anlama, yargılama gibi yüksek kortikal işlevlerdeki bozulma ile kendini gösteren demanstır. Dünyada her yıl 4.3 milyon yeni demans olgusunun görüleceği ve 2040 yılında, dünyadaki demans popülasyonunun 81.1 milyona ulaşacağı öngörülmüştür [2]. Demansın en yaygın nedeninin Alzheimer Hastalığı (AH) olduğu bilinmektedir [3].

AH, uzun bir hastalık dönemi olması ve dolayısıyla, hastanın ve ona bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, hastalık için henüz etkin bir tedavi yönteminin bulunmayışı nedenleriyle maliyeti yüksek bir hastalıktır [4]. Son yirmi yıldır, AH’nin erken evrelerinde beliren biyolojik ve nöropsikolojik öncüller belirlenmeye çalışılmaktadır.

Normal yaşlanmadan AH’ye uzanan süreç, kognitif değişiklikler açısından bir süreklilik izler ve Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) bu süreçte bir ara aşamadır [5]. HKB hastaları, henüz demans tanısı almak için gerekli klinik kriterleri karşılamıyor olsalar da, dahil oldukları yaş grubuna oranla belirgin bellek kaybı sergilemektedirler [6]. HKB’de, epizodik bellekteki bozulma ön plandadır ve demansa dönüşme riski her yıl yaklaşık %15 civarındadır [7,8].

HKB tanısında, volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (vMRG) gibi yapısal; 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 hiçbiri tek başına hastalığın erken tanısını belirlemede yeterli değildir. Bu nedenle bu yöntemlerin kombine kullanımı önem kazanmaktadır.

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 [9]. 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. Tepe amplitüd ölçümü, her bir uyaran sonunda elde edilen tek süpürümler arasındaki uyumun araştırıldığı faz kilitlenmesi ve koheransın varlığı osilasyonların incelenme yöntemleridir. Yener ve ark.'nın [10,11] asetilkolinesteraz inhibitörü tedavisi alan ve almayan iki AH grubu ile sağlıklı bireylerin *oddball* paradigmasına verilen tepkileri karşılaştırdıkları çalışmada, delta osilasyon yanıtlarında, tedaviden bağımsız olarak hasta gruplarının her ikisinde de, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptanmıştır. Buna benzer şekilde AH'de delta osilatuar yanıtlarındaki değişiklikler diğer çalışmalarda da gösterilmiştir [12,13]. Olaya ilişkin teta osilasyonları, AH'de frontal alanda düşük faz kilitlenmesi gösterirken, tedavi alan hastalarda sağlıklı kontrollerinkine benzer şekilde daha yüksek faz kilitlenmesi gözlenmiştir [14].

AH ve normal yaşlanmada farklılaşan kognitif değişiklikler, aynı farklılaşmayı serebral hacim ölçümlerinde de göstermektedir. Normal bireylerde pariyetal ve temporal alanlara göre frontal alanda daha fazla atrofi gözlenirken [15,16]; HKB'de medial temporal lob atrofisi ve hastalığın seyri ilerledikçe de, ekstramedial temporal, pariyetal ve frontal alanlara yayılan atrofi gözlenmiştir [17]. Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların görüntülenmesinde vMRG sıklıkla kullanılmaktadır. AH'nin erken evrelerinde, diğer deyişle HKB'de, vMRG ile yapılan çalışmalarda, hipokampus, entorhinal korteks ve parahipokampal girus gibi medyal temporal lob yapılarında hacim azalması olduğu, amigdala ve hipokampustaki atrofünün bu hastaları ayırt etmede önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir [18].

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, HKB hastalarında olaya ilişkin osilasyonların sağlıklı yaşlılara göre farklılık gösterip göstermediğini ve osilatuar yanıtların vMRG ile ilişkisini incelemektir. Yaşlanmada beliren kognitif değişikliklerde bir ara aşama olarak, HKB nin OİO'yla ve nöropsikolojik değerlendirmeye birlikte incelenmesinin ve beyin osilasyonlarının vMRG ile korelasyonunun araştırılmasının, beyin dinamiklerinin ve nöroanatomik karşılıklarının anlaşılmasında önemli veri sağlayacağı düşünülmektedir.

HKB'ye ilişkin beyin mekanizmalarını anlamak, erken dönem kognitif bozulmanın belirlenmesine ve bu bozulmayı iyileştirmeye yönelik yapılacak çalışmaların öncüsü olması açısından önemlidir. HKB'nin AH'ye dönüşmeden önceki pre-demans durumu olduğu düşünülünce, bu çalışma ile gelişmekte olan nöroprotektif tedavi uygulamaları için adayların bu yolla belirlenmesine çalışılacaktır. Bu projenin sonuçlarının, demansın en erken evre tanısına yardımcı olacağı, ikincil olarak tedavi yöntemlerinin oluşturulmasına kaynak oluşturacağı, böylelikle hastalıkla bozulan yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yolunda ülke ekonomisine ve dünya literatürüne katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

AH'de olaya ilişkin osilasyonlarla ilgili dünya literatüründe az sayıda çalışma vardır. OİO, AH tanı ve tedavisinde önemli bir inceleme yöntemi olmaya adaydır [10,11,14]. Ancak dünya literatüründe, HKB hastalarında OİO ile ilgili henüz bir bulgu yoktur. Ayrıca volumetrik incelemeleri OİO ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu proje kapsamında OİO kullanımının, HKB'nin altında yatan nöral mekanizmaları anlamaya yardımcı bir yöntem olarak literatürdeki bu boşluğu doldurması hedeflenmektedir.

1.3. Araştırmanın Hipotezi

Bu çalışmada HKB olgularıyla sağlıklı kontrollerin OİO aracılığıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada ilk hipotezimiz, HKB'de sağlıklı kontrollere göre tepe ölçümlerinde düşme olacağı; ikinci hipotezimiz, hasta grubunun hipokampal ve tüm beyin volüm değerlerinin sağlıklı kontrollerden düşük olacağı; üçüncü hipotezimiz ise, osilatuar yanıtların vMRG sağ/sol hipokampal volüm ve tüm beyin volümü ile korelasyon göstereceği yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemelerine Genel Bakış

Kognitif değişiklikleri incelemede spontan EEG, duyuşal-uyarılmış potansiyeller, olaya ilişkin potansiyeller ve olaya ilişkin osilasyonlar gibi pek çok strateji kullanılabilir.

2.1.1. Spontan Elektroensefalografi

Beynin elektriksel aktivitesi diğer deyişle elektroensefalogram (EEG), bundan 100 yıl önce Caton (1875) tarafından keşfedilmiş ve Hans Berger 1920’de, insan kafa derisinden EEG kaydı alınabildiğini gösterdikten sonra, beyin fonksiyonlarını incelemede bir yöntem olarak kabul görmeye başlamıştır. Bu kabul esas olarak, 1934 yılında Adrian ve Mathews’un EEG’de, oksipital lobda beliren alfa ritmini gösterdikten sonra gerçekleşmiştir [19].

EEG, zaman içinde kaydedilmiş iki farklı kayıt yeri arasındaki voltaj farkıdır ve kafa derisi üzerindeki çok sayıdaki elektrodun kaydettiği bir dizi alan potansiyelini gösterir. Bu potansiyel, glial hücrelerin de ufak bir katkısıyla nöron topluluklarının elektriksel aktivitelerinin toplamından oluşmaktadır [20,21]. Nöronlar, karakteristik içsel elektriksel özellikleri sonucu uyarılabilir hücrelerdir ve onların aktiviteleri elektriksel ve manyetik alanlar üretir. Korteksin V. tabakasında yerleşmiş olan piramidal hücreler, soma ve dendritleri arasındaki elektriksel dipol yapısının olması ve dendritlerinin korteks yüzeyine dik uzanması gibi nedenlerle EEG’nin oluşumuna en fazla katkıda bulunan hücre gruplarıdır [20].

Nöronların uyarılması, zaman-bağımlı elektriksel akımların oluşmasına neden olur. Bunlar hücre membran düzeyindeki iyonik akımlar, diğer bir deyişle transmembran akımlardır. Nöral aktivasyon, (i) aksiyon potansiyelinde meydana gelen nöral membran hızlı depolarizasyonu ve (ii) sinaptik aktivasyona bağılı olarak gerçekleşen membran potansiyelindeki daha yavaş değişiklikler olmak üzere ikiye ayrılabilir. EEG, ikinci türdeki

aktivasyondan; piramidal hücrelerin ürettiği inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) ve eksitator postsinaptik potansiyellerden (EPSP) meydana gelir [21].

İnsan EEG'si amplitüdü 20-300 μ V, frekansı 1-30 Hz aralığında olan aktiviteyi gösterir. Görülebilir bir EEG için, minimum 6cm² lik kortikal alanda yaklaşık 108 nöronun senkronize aktivitesi gereklidir. Çok sayıda nöron grubunun eş zamanlı aktivasyonu ile oluşan EEG saçlı deriden kaydedildiğinde, nöron ve elektrot arasındaki uzaklık sinyalin genliğinin düşük olmasına neden olur. Bu nedenle sinyal, şiddeti artırılarak kaydedilir ve sayısallaştırılarak bilgisayarın hafızasında saklanır [19-21].

Yener ve ark. [22], AH ve frontotemporal demans (FTD) hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun spontan EEG aktivitelerini inceledikleri araştırmalarında, temporal bölgede beta-2, parietal bölgede teta, alfa ve beta-2 frekans bantlarının güç spektrumu değerlerinin demansların ayırıcı tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Bu parametreler kullanıldığında, AH ve FTD hastalarının ayrımları %84.6, FTD hastalarıyla sağlıklı kontrollerin ayrımları ise %100 doğruluk oranıyla saptanmıştır.

2.1.2. Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış Potansiyeller (UP), ilk kez 1939' da P. A. Davis'in, uyanık bir insanın EEG'sinde, sese karşı verilen yanıtlardaki değişikliği keşfetmeleriyle araştırılmaya başlanmıştır. P. A. Davis ve arkadaşları aynı yıl, aynı olayın uyuyan insanda da meydana geldiğini göstermişlerdir [23].

Farklı frekans aralıklarında ritmik aktivite üreten jeneratörler topluluğunun biraradaki aktivitesinden oluşan EEG'de, beyin istirahat halindeyken, rastlantısal salınımlar izlenir. Duyusal bir uyarının verilmesiyle bu jeneratörler biraraya 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 edilir [23].

Yener ve ark. [24], 35 cd/cm²'lik luminansa sahip uyarın ekranında 60 uyarı sinyalinin 3 ile 7 saniye arasında değişen random aralıklarla sunulduğu uyarın paradigmasını kullanarak, AH ve sağlıklı gönüllülerin görsel uyarılmış potansiyellere verdikleri yanıtları karşılaştırmışlardır. İlaç almayan AH grubunda, sağ primer görsel alanda (O₂) ve *dorsal stream* alanlarında (P₃, P₄) görsel uyarılmış potansiyellerde artmış teta yanıtı gözlenmiştir.

2.1.3. Olaya-İlişkin Osilasyonlar

“EEG farklı frekans aralıklarında ritmik aktivite üreten jeneratörler topluluğunun aktivitesinden oluşmaktadır. Bu osilatörlerin aktivitesi, genellikle rastgele bir yol izler. Ancak, duyusal bir uyarının verilmesinin ardından bu jeneratörler bir araya gelerek birbirleriyle uyumlu bir şekilde hareket etmeye başlar. EEG aktivitesindeki bu senkronizasyon ve güçlenme, “uyarılmış” ya da “indüklenmiş” ritimleri ortaya çıkarır. Nöral toplulukların bir aradaki yanıtını temsil eden uyarılmış potansiyeller, dağınık durumdan düzenli duruma geçiş olarak kabul edilmiştir. Olaya ilişkin potansiyeller, beynin doğal frekansları olan delta: 0.5–3.5 Hz, teta: 3.5–7 Hz, alfa: 8–13 Hz, beta: 18–30 Hz ve gama: 30–70 Hz frekans aralıklarındaki uyarılmış EEG osilasyonlarının süperpozisyonunu gösterir” [25-33]

Tüm beyinde seçici olarak dağılmış osilasyonel nöron toplulukları, duyusal-kognitif uyarılar ile aktive olurlar. OİP'nin açağa çıkarılması için kullanılan en yaygın uyarılardan biri “*oddball*” paradigmasıdır. “*oddball*” paradigması, standart ve hedef uyarıların (örn.; 1500 Hz ve 1600 Hz tonlarında iki farklı ses) düzensiz aralıklarla verildiği ve denemeye katılan kişiden hedef uyarıların saymasının istendiği bir düzenektir. Bu paradigma dikkat ve çalışma belleği süreçlerinin aktivasyonunu gerektirir [34].

OİO'da, tek bir frekans değil, birden çok frekans bileşeni vardır; (*delta*: 0.5–3.5 Hz, *teta*: 3.5–7 Hz, *alfa*: 8–13 Hz, *beta* 15-28 Hz, ve *gama*: 30–70 Hz). Her bir frekans dilimi, beynin birden çok fonksiyonunu temsil eder. OİP'nin frekans bileşenleri, olayla ilişkisi, topografik dağılımı ve fizyolojik ölçümün tipine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [35]. Delta yanıtı görsel *oddball* paradigmasında basit duyusal UP'ye göre %200

artmaktadır [36]. İşitsel oddball deneylerinde delta yanıtı %600 artarken teta yanıtı %200 artmaktadır [37].

Farklı frekans aralıklarındaki olaya ilişkin osilasyonların beyindeki farklı kognitif işlevleri temsil ettiği söylenebilir. *Oddball* paradigması ile açığa çıkan delta (0.5-3.5 Hz) yanıtlarının sinyal tarama ve karar verme fonksiyonları ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Görsel uyaran sonrası açığa çıkan en yüksek genlikli delta yanıtları, parietal bölgede gözlenirken; işitsel uyaran sonrası en yüksek genliğe sahip delta yanıtlarının frontal ve santral bölgelerde açığa çıktığı gözlenmiştir [31,38,39]. Kortiko-hipokampal döngüden kaynak aldığı ve hipokampo-fronto-parietal sistemin işleyişini yansıttığı düşünülen olaya ilişkin teta (4-7 Hz) osilasyonları odaklanmış dikkat ve kısa süreli bellek süreçleriyle ilişkili görevlerde özellikle frontal alanda yüksek genliğe ulaşmaktadır [37,40,41]. Alfa (8-13 Hz) osilasyon yanıtları basit bellek görevlerinde artıp görev zorluğu arttıkça azalmaktadır [42-43]. Beta osilasyon yanıtlarının deneysel çalışmalarda dikkat ve yüz tanıma ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. Pesonen ve ark. [44], işitsel bellek ile ilgili yaptığı bir çalışmada, teta ve alfada (7-12 Hz) bellek yükü ile orantılı artış ve betada azalma gözlemlemiştir. Gama frekans bandının modaliteden bağımsız olarak, bilginin kodlanması, tutulması ve geri çağrılmasında meydana geldiği bildirilmiştir [45].

Osilasyonel Nöral Topluluklar Kuramı ve İlkeleri

“Osilasyonel Nöral Topluluklar” ya da “Tüm Beyin İşlev” kuramına göre, beyin, birbiriyle ilişkili, süper-sinerji, süper-bağlanma, dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın karşılıklı etkileşen işlevlerine sahip mekanizmaların entegrasyonunu sağlar ve bu mekanizmalar, beynin gerçek yanıtları olan nöral toplulukların osilatuar aktivitesine dayanır. Delta, teta, alfa, beta ve gama gibi farklı frekans bantlarından oluşan ve beynin gerçek yanıtları olan osilasyonlar, özellikle kognitif işlevlerin entegrasyonunda temel unsurdur [25,36,46].

Beynin bir bütün olarak işleyişini sağlayan mekanizmalar, temel yapılardan entegratif süreçlere uzanan üç düzeye sahiptir [25,36,46].

“Tek Hücreden Nöron Gruplarının Osilasyon Dinamiğine Geçiş

1. Nöron, beynin temel yapıtaşı ve sinyal üreten elemanıdır.
2. Nöronların birbirine benzeyen duysal ve kognitif uyarılarla uyarılabilme özellikleri vardır. Serebral korteks, hipokampus ve serebrumda farklı nöron yapıları olmasına rağmen, ilgili nöron grupları aynı frekans aralıklarında ayarlanabilme (tuning) özelliği taşır (36-41). 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 [47,48].
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 [49,50].
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 [51,52].
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 uyarı ile elde edilen osilasyonların sayısı ve parametreler topluluğu, uyarının karmaşıklığı arttıkça veya uyarının tanımlanması zorlaştıkça artar.

Nöral Grupların Süper-Sinerjisi

8. “Basit bağlanma” (simple binding) hipotezine göre kortikal sütunlardaki hücreler arasında zamansal koherans bulunur [53,54].
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 Kanunu”na uymazlar [55-59].
10. Süperpozisyon ilkesine göre entegratif beyin işlevleri çoklu osilasyonların birleşik hareketi ile elde edilir.

11. Beynin yanıtlılığı, nöron ağları arasındaki elektriksel işlemi kolaylaştırarak, beyinde rezonans meydana getirir [60,61]. Bu, nöron grupları arasında genel ayarlama işlemi olarak yorumlanabilir [62].

12. Beynin paralel çalışma özelliği, beyin yapılarındaki/nöron gruplarındaki mekansal koherans ile ortaya çıkar [25, 63-65].

13. Beyindeki entropi değişiklikleri, osilasyon aktivitesinin beyin işlevlerinde kontrol edici bir etmen olduğunu gösterir [66-69].

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 [48].

Dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın entegrasyonu

15. Beyin işlevleri bellek işlevlerinden ayrılamaz [70-71]. 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 [52]’.

Osilasyonel nöral topluluklar kuramının ilkeleri bu tez için önem taşımaktadır. Bu tezin temel amacı, bellek işlevlerinde hafif düzeyde bozulma izlenen HKB olgularında farklı (hedef) uyarı algılama ve zihinden sayma gerektiren kognitif görev sırasında, beyin dinamiklerinin sağlıklı kontrollerden nasıl farklılık gösterdiğini belirlemektir.

2.2. Hafif Kognitif Bozukluk

2.2.1. Tanımı ve tanı ölçütleri

Alzheimer Hastalığı’nın patofizyolojik süreci, hastalığın klinik görünümünden yıllar önce başlamaktadır [72]. AH patofizyolojisine sahip olup, henüz demans tanısı almamış olan ancak klinik açıdan da farklılaşan bir grubu tanımlama gereği doğmuş ve günlük yaşam işlevleri korunan, ancak kognitif işlevlerinde izole bir bozulmanın gözlemlendiği bu ara aşama, Hafif Kognitif Bozukluk, olarak adlandırılmıştır [6, 73]. HKB prevalansı %1-30

arasında değişiklik gösterirken, demansa dönüşme riski yıllık olarak %1-72 arasında değişmektedir [74]. HKB tanısı almış olan hastaların tanıyı izleyen ilk bir yıl içinde %1 ila %25'inin AH geliştirme riski taşıdıkları; iki yıl içinde %24'ünün, üç yıl içinde %20'sinin ve dört buçuk yıl içinde %55'inin AH geliştirdikleri belirtilmiştir [75, 76]. Bununla birlikte, HKB tanısı almış olan kişilerin %10-40'ının kognitif işlevlerinin normale döndüğü de bildirilmektedir [74].

Petersen ve ark. tarafından [6], 1998-1999 yıllarında yapılan, Kanada Sağlık Araştırması (CHS) verilerine dayanarak oluşturulan HKB tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

Öznel bellek yakınması (tercihen hasta yakını tarafından doğrulanan)
Sözel olan ya da olmayan nesnel bellek bozukluğu*
Normal genel kognitif işlev
Günlük yaşam işlevlerinin salimliği
Demans olmaması

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

AH'nin HKB aşamasında epizodik bellek testlerinde bozulma ön plandayken, yönetici işlevler, dil, praksi ve dikkat gibi diğer kognitif işlevler genellikle salim kalmaktadır [7,76]. Ne var ki, epizodik bellekteki bozulma, her zaman AH ile sonuçlanmayabileceği gibi, bellek dışındaki diğer kognitif işlevlerdeki bozulmalar da AH'nin erken habercisi olabilmektedir. 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 [7,76].

Petersen ve ark. kendilerinden sonra yapılan çalışmalarla da desteklendiği gibi, sözel epizodik belleklerinde bozulma olan HKB hastalarının %48'inin 4 yıl içerisinde, olası AH'ye dönüştüğünü; adlandırma, yönetici işlevler vb. diğer kognitif alanlarda ise normal bireylerle aynı performansı gösterdiklerini belirtmişlerdir [77].

Ne var ki, daha sonra yapılan çalışmalar, bu kriterleri karşılayan kişilerin ilerleyen yıllarda AH dışındaki diğer demans türlerine de dönüşme riski taşıdığını ortaya koymuştur [78]. Bu nedenle HKB tanımı alt gruplara ayrılmıştır [78].

Kognitif işlevlerdeki bu bozulma yalnızca epizodik bellekteki bozulmayla sınırlıysa ***amnestik hafif kognitif bozukluk-tek alan*** (*amnesic mild cognitive impairment-single domain*), epizodik bellekteki bozulmaya yürütücü işlevler, dikkat, görsel-mekansal işlevler, lisan becerileri gibi diğer kognitif alanlardan biri veya birkaçı da eşlik ediyorsa ***amnestik hafif kognitif bozukluk-çoklu alan*** (*amnesic mild cognitive impairment-multiple domains*) olarak adlandırılmaktadır [78]. Epizodik bellek sağlamken, diğer kognitif alanlardan yalnızca birinde bozulma varsa ***amnestik olmayan hafif kognitif bozukluk-tek alan*** (*non amnesic mild cognitive impairment-single domain*), birden fazla kognitif alan etkilenmişse ***amnestik olmayan hafif kognitif bozukluk-çoklu alan*** (*non amnesic mild cognitive impairment-multiple domains*) adını almaktadır [77,79].

The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIAAA) yakın zamanda Alzheimer tipi demans kriterlerini yeniden oluşturmak için bu alanda çalışan araştırmacılarla bir dizi toplantı yapmıştır. Bu çalışmalarda AH'nin erken evresi olan HKB'nin biyobelirteçler ışığında klinik tanısını belirlemek için üç düzey önerilmiştir:

(i) "Nörodejeneratif etiolojisi olan HKB": Genel klinik görünümü Alzheimer tipi demansa yüksek oranda dönüşme riski olan, fakat AH patolojisinin altında yatan biyobelirteç kanıtlarının olmadığı ya da belirsiz olduğu durumdaki bireyler,

(ii) "Alzheimer tipi HKB": yukarıdaki kriterleri karşılayan ve buna ek olarak AH patolojisindeki topografik biyobelirteçlerden bir ya da birkaçına sahip olanlar (örneğin; MRG'de medyal temporal lob atrofisi ya da *fluorodeoxyglucose positron emission tomography* (FDG-PET)'de temporomedyal metabolizmada azalma),

(iii) "Prodromal Alzheimer demansı": Yukarıdaki kriterlerle beraber AH'nin moleküler nöropatolojisine sahip bireyler (PET'te intraserebral amiloidin moleküler görüntüsü ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinin tipik AH paternini yansıtması). İkinci öneri (BOS), AH'nin patolojik sürecinin, yapısal ve fonksiyonel

nörogörüntüleme yöntemleriyle belirlenen topografik kanıtını gerektirmemekle birlikte bu yöntemlerle desteklenmesi önerilmektedir [80].

AH ile ilgili çalışma grupları oluşturarak, hastalığın prelinik ve klinik dönem özelliklerinin kriterlerini oluşturmaya çalışan NIAAA, amnestik HKB'yi, "AH'ye bağlı HKB" olarak adlandırmıştır [81]. HKB tanısı, AH'de de olduğu gibi, laboratuvar testleriyle değil, klinisyenin yargısıyla konulmaktadır. Bu nedenle HKB için, klinik, kognitif ve işlevsel bir kriter tanımlanmıştır [6,79, 81]. Yine AH'ye benzer şekilde, HKB'de de, farklı patofizyolojik süreçler birarada bulunabilir. Dubois ve ark. [18], bu gruptaki kişilerin en belirgin olarak ilerleyici kognitif bozulmayla tanınabileceğini belirtmişlerdir. NIAAA grubunun HKB tanısına yönelik önerileri şöyledir:

a) Bir ya da daha fazla kognitif alanda bozulma

Hasta, bir ya da daha fazla kognitif alanda, dahil olduğu yaş ve eğitim grubundan beklenenden daha düşük performans sergilemelidir. Söz konusu kognitif alanlar, bellek, yürütücü işlevler, dikkat, lisan becerileri ya da vızıospasyal işlevleri içerebilir. Bunlardan HKB'de en belirgin olanı epizodik bellekteki bozulmadır.

b) Günlük yaşam işlevlerinin korunması

HKB hastaları, faturaların ödenmesi, yemek hazırlama, alışveriş yapma gibi günlük yaşam işlevlerinde, geçmiştekine oranla hafif güçlükler sergileyebilir. Ne var ki, bu işlevleri halen sürdürebilmektedirler.

c) Demansın olmaması

Hastada gözlenen kognitif değişiklikler, sosyal ya da iş yaşamında bozulmaya neden olacak düzeyde olmamalıdır. HKB tanısı, kişinin, tercihen yakınının bilgisine de başvurularak, daha önceki yıllardaki işlevselliği ve kognitif durumu göz önünde bulundurularak konmalıdır [81].

Yukarıdaki kriterleri karşılıyor olsa da, HKB'nin AH patolojisi dışında da pek çok nedene bağlı olarak gelişebileceği bilinmektedir. Bu gruptaki hastaların önemli bir kısmı AH'ye dönüşmektedir, ancak yıllarca aynı kalan hatta ilerleyen aylarda kognisyonlarında

düzelme olan HKB hastaları olduğu bildirilmiştir [82]. Bu tezde, yukarıdaki kriterler doğrultusunda nöropsikolojik test profiline göre, AH'ye bağlı HKB olduğu düşünülen olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

2.2.2. Alzheimer Hastalığı'na Bağlı Hafif Kognitif Bozukluk Etiyolojisi

HKB hastasının klinik ve kognitif sendromunun AH ile uyumlu olduğu görüldükten sonra, buna yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Klinik öyküyle birlikte nörogörüntüleme, laboratuvar incelemeleri ve nöropsikolojik testlerle sendromun dejeneratif, vasküler, depresif, travmatik nedenlere bağlı olup olmadığı araştırılmalıdır [81]. Halüsinasyonların, hızlı göz hareketleri uyku bozuklukluğunun Lewy cisimcikli demans, davranışsal ve lisan bozukluklarının gözlendiği frontotemporal demans, prion hastalığı ya da metabolik bozukluklar dışlanmalıdır. Yaşlılıkla birlikte artan vasküler patoloji nedeniyle, HKB hastalarında gözlenen vasküler değişiklikler tanıda güçlük yaratabilmektedir. Bu araştırmada klinik muayene, laboratuvar incelemeleri ve MR görüntüleri ile AH dışı etiyolojilerin varlığı dışlanmıştır.

Tanıda göz önünde bulundurulması gereken önemli unsurlardan biri, genetik mutasyonların varlığıdır. AH'nin bilinen otozomal dominant formları olan APP, PS1, PS2 genlerinin varlığı, HKB'nin büyük olasılıkla AH tipi demansa dönüşeceğini göstermektedir. Bu olgulardan büyük kısmı 65 yaş öncesinde AH geliştirmektedirler. Yine de bu hastaların ne kadar sürede AH'ye dönüşeceği tam olarak bilinmemektedir [83]. Buna ek olarak apolipoprotein E (APOE) genindeki e4 allellerinden bir ya da ikisinin varlığı, HKB'nin geç başlangıçlı AH'ye dönüşümünde risk faktörü olarak kabul edilmiştir [84].

2.2.3. Hafif Kognitif Bozuklukta Biyobelirteçler

HKB hastalarında biyobelirteç kullanımında birbiriyle ilişkili olan iki temel konu önem taşımaktadır: (i) etkili tedavi yöntemlerinin uygulanması söz konusu olduğunda, doğru tedavi yönteminin seçilebilmesi için, HKB hastasında gözlenen klinik sendromun altında yatan etiyolojinin anlaşılması, (ii) HKB hastasının kognitif ve işlevsel olarak daha ileri düzeyde HKB'ye ya da demansa dönüşme olasılığını ve süresini tanımlaması.

Biyobelirteçler farklı sınıflara ayrılmaktadır. Bazı biyobelirteçler, AH sürecinde beyinde biriken amiloid beta ve tau gibi anahtar proteinlerin varlığını doğrudan gösterirken, diğer biyobelirteçler nöral hasarı dolaylı olarak göstermekte, ancak anormalliğin bölgesel paternini yansıtabilmektedir [81]. AH'de nöral hasarla ilişkili olan güncel patolojik kriter, plaklardaki amiloid beta ($A\beta$) ve nörofibriler yumaklardaki tau birikimidir. Beyindeki amiloid beta birikimi hem BOS $A\beta_{42}$ düzeylerinde hem PET ölçümlerinde gözlenebilir [85,86]. Nöron ve sinapslardaki hasar da, BOS'ta hem total tau hem de fosforile-tau (f-tau) düzeylerinde izlenebilir. BOS'taki düşük $A\beta_{42}$ ve yüksek f-tau düzeyleri AH'ye dönüşme olasılığı yüksek olan HKB hastalarında gözlenmektedir [81]. Nöral hasar ölçümleri, MRG, PET ve SPECT aracılığıyla elde edilen beyin atrofisi, hipometabolizma ya da hipoperfüzyon ölçümlerini içerir [87,88]. Üçüncü grup biyobelirteçler ise hücre ölümü, sinaptik hasar, oksidatif stress ya da enflamasyon gibi AH'deki biyokimyasal değişiklikleri yansıtır.

HKB'de tüm bu biyobelirteçler kullanılıyor olsa da, bu yöntemlerin tekli kullanımı birtakım kısıtlılıklar içermektedir. Sözü edilen yöntemlerin validasyonu genellikle sınırlıdır ve yöntemlerin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. HKB ve AH'de kognisyondaki bozulmaya bağlı olarak beliren beyin dinamiği değişikliklerini inceleyen elektrofizyolojik çalışmaların sayısındaki artış, bu yöntemlerin biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair kanıtlar sunmaktadır. Ne var ki, literatürde gösterilen bu kanıtlar henüz rutin klinik uygulamada yer almamaktadır. Bu araştırma, elektrofizyolojik yöntemler arasında kognisyondaki bozulmanın önemli bir aracı olan olaya ilişkin osilasyonlarla yapısal görüntülemeyi birarada kullanarak literatürdeki bu boşluğun doldurulmasına yönelik sonuçlar sunmayı hedeflemektedir.

2.2.4. Hafif Kognitif Bozuklukta Nörogörüntüleme

Hipokampus, bellekle ilgili kodlama, konsolidasyon ve geri çağırma işlevlerinin ilişkili olduğu primer beyin bölgesidir [89,90]. HKB'deki yapısal değişiklikler, medial temporal lobdaki nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak [91], entorhinal korteks ve/veya hipokampus volümünde azalmayla kendini gösterir [92-97]. Sağlıklı yaşlı bireylerle yapılan MRG çalışmaları, 60-75 yaş arası dönemdeki kişilerin %15'inde, 76-90 yaş arası dönemdeki kişilerin ise %48'inde hipokampal değişikliklerin olabileceğini göstermiştir. Hipokampal değişiklikler, HKB hastalarının %78'inde görülürken; AH hastalarında bu

oran %96'ya çıkmaktadır [98]. HKB hastalarında hipokampal volüm azalması sağlıklı yaşlılara göre %7-11 düzeyindeyken, AH'de %19-39 düzeyindedir [95,97]. Boylamsal çalışmalar, yaşlılıkta BOS hacminin artışıyla, temporal lob atrofisi ve tüm beyin volümünde azalma olduğunu göstermiştir [99]. Kortikal kalınlık ölçümlerinde prefrontal korteks atrofisinin baskın olduğu global incelmeye izlenmiştir [100]. Yaşla bağlantılı olarak hipokampal hacim azalması literatürde farklı bulgularla yer almaktadır. Amigdala, hipokampus ve entorhinal korteksin yaşlılıkta göreceli olarak korunduğunu gösteren bir çalışmaya karşın [16], diğer araştırmalar medial temporal lob yapılarının yaşla birlikte küçüldüğünü göstermiştir [95,99,101,102]. Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık, büyük olasılıkla hipokampal hacmin bireyler arasında oldukça değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Gençler ve yaşlıların hipokampal volümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, gençlerin %25'inin 60-75 yaş arasındakilerle aynı hipokampal hacim ölçülerine sahip oldukları gözlenmiştir [103]. AH'ye dönüşen HKB hastalarında, inferior parietal lob ve precuneus'un da işlevsel olarak etkilendiği gösterilmiştir [104]. Ne var ki, hipokampal ve entorhinal etkiler temel olarak atrofiye bağlıyken, parietal değişikliklerin perfüzyondaki ve glukoz metabolizmasındaki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir [105,106]. Histopatolojik bulgularla tutarlı olarak, amnestik HKB'de ve sonrasında AH'de iki önemli yapının etkilendiği görülmüştür: hipokampal-entorhinal korteks ve ilerleyen dönemlerde limbik talamus [107,108]. Bununla birlikte nöropatolojik çalışmalar otopsi incelemelerinde bazı sağlıklı yaşlılarda da hipokampal atrofisinin gözlemlendiğini göstermiştir [109,110].

Bu çalışmada, literatür verilerine dayanarak HKB'de en belirgin değişikliğin gözlemlendiği hipokampal volüm ile tüm beyin volüm ölçümleri değerlendirilmiştir.

2.2.5. Hafif Kognitif Bozuklukta Elektrofizyolojik İncelemeler

2.2.5.1. Hafif Kognitif Bozukluk ve Spontan EEG

Son yıllarda, AH öncesi evrelere odaklanan ve demansın seyrini EEG ile inceleyen çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Moretti ve ark. [111], HKB alt tiplerinin EEG ile incelendiği çalışmalarında, hastalık süresi daha kısa olan, sağ-sol hipokampal volüm oranı daha fazla olan ve daha düşük bellek performansı gösteren grupta artmış teta/delta güç oranı ve daha yüksek alfa2 bant gücü gözlenirken; total hipokampal volüm azalması daha az olan ve belleği korunan hastalarda daha yüksek alfa3 bant gücüyle, daha yüksek

alfa3/alfa2 güç oranı gözlemlendiğini belirtmişlerdir. HKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre teta ve delta güç spektrumunun daha fazla etkilendiği, HKB hastalarının istirahat EEG'lerinde özellikle santral-temporal ve posterior alanlarda azalmış delta gücü olduğu gözlemlenmiştir. HKB hastalarında azalmış delta gücü, anlık bellekle ilişkili bulunmuştur [112]. Boylamsal çalışmalarda HKB'de, sol temporookcipital bölgede azalmış alfa, artmış teta rölatif güçleri ve frekans ortalamaları ile antero-posterior yerleşimli alfa kaynaklarının kognitif bozulmada en tutarlı veriler olduğu görülmektedir [113]. Dauwels ve ark. (2009), geliştirdikleri senkroni ölçüm modeliyle, HKB hastalarının sağlıklı kontrollerden %83 doğrulukla ayırt edilebileceğini göstermişlerdir.

HKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, AH'dekine benzer şekilde posterior alfa ritminde azalma görülmüştür [115-119]. Bununla birlikte HKB ve sağlıklı kontroller arasında, olasılıkla oldukça erken evre HKB'nin sağlıklı yaşlılardan ayırt edilmesinin güçlüğü nedeniyle, beyin ritminde farklılık olmadığı bildirilmiştir [120]. Babiloni ve ark. [121], amnestik HKB'de sağlıklı kontrollere göre delta frekans amplitüdünde artış, oksipital alfa ritminde azalma, non-amnestik HKB'ye göre oksipital teta amplitüdünde artış ve santal alfa ritminde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Kortikal EEG ritmiyle hipokampal volüm arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda dominant alfa ritmiyle hipokampal volüm arasında korelasyon bildirilmiştir [122,123].

2.2.5.2. Hafif Kognitif Bozukluk ve Olaya İlişkin Potansiyeller

Olaya ilişkin potansiyeller demansiyel hastalıkları incelemede son zamanlarda sıkça kullanılan yöntemlerden biridir. Bu potansiyeller primer ve sekonder duyuşal kortikal sistemleri (P50, N100, P200), ve kortikal asosiasyon sistemlerini (N200 ve P300) yansıtır [124]. OİP'nin majör dalgaları (N200, P300 ve yavaş dalga) arasında P300 bileşeni tanıma, uyarının kategorize edilmesi, beklenti ya da kısa süreli bellek gibi zihinsel süreçlerle ilişkilidir [125,126]. Normal yaşlanmada [127,128] ve nörolojik hastalıklarda [129], OİP değişiklikleri bildirilmiştir. HKB'de erken duyuşal P50'de amplitüd artışı, ve geç kognitif P300 yanıtında latansta gecikme olduğu gösterilmiştir [130,131]. Benzer sonuçlar AH'de de gözlemlenmiştir [132,133]. HKB hastalarında, OİP'de epizodik bellek kodlanmasıyla ilişkili olduğu bildirilen P600 bileşeninde düşüş izlenmiştir [112].

AH grubunda, HKB ve sağlıklı kontrollere göre uzamış N200, P200 ve P300 yanıtları [134,113] gözlenirken; P300 amplitüdlerinde düşüş gözlenmektedir [131]. HKB hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında P300 latansında gecikme gözlenmiş ancak P300 amplitüdünde fark gözlenmemiştir. N200 latansının 287 ms kesme değeri ile AH'ye dönüşecek HKB hastalarını öngörme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir [135].

Golob ve ark. [124], HKB alt gruplarının işitsel uyarana verilen OİP yanıtlarını incelediklerinde P50 yanıtının çoklu kognitif alan bozulması olan HKB grubunda tek alan bozulması olan HKB grubuna ve sağlıklı gruba göre daha yüksek amplitüde sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Olaya ilişkin potansiyeller farklı frekans aralıklarındaki osilasyonların üst üste binişmesinden oluşur ve temel bileşenleri delta (0.5-3.5 Hz) ve teta (4-7 Hz)'dir. Farklı frekans aralıklarındaki osilasyonlar, tüm beyin işleyişi içerisinde farklı işlevleri yansıtmakta ve kognitif değişikliklerin incelenmesinde daha ayrıntılı sonuçlar sunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma prospektif açık bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Mart 2010 – Ekim 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi ve Maltepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalları ile İstanbul Kültür Üniversitesi (İKU) Beyin Dinamiği Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Elektrofizyoloji çekimleri DEÜ Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma Merkezi ve İKU'da; MRG çekimleri DEÜ Radyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Örnekleme

Çalışmanın örneklem grubunu, DEÜ Hastanesi ve Maltepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalları'na unutkanlık şikayeti ile başvuran 60 HKB hastası; kontrol grubunu ise, hastaların kan bağı olmayan yakınları ve DEÜ Hastanesi ilan panolarında yapılan duyurular aracılığıyla kendilerine ulaşılan 30 sağlıklı gönüllü birey oluşturdu. Her iki gruptan çalışmaya dahil edilemeyen olgu sayısı, dışlama kriterleri ile birlikte Tablo 2'de gösterilmektedir.

DEÜ Hastanesi ve Maltepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalları'na unutkanlık şikayeti ile başvuran ardışık 22 HKB hastası (DEÜ: n=17, Maltepe Üniversitesi: n=5; yaş ortalaması: 74.0, yaş aralığı 60-83) ile yaş-egitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 21 sağlıklı kontrol olgusu (yaş ortalaması: 70.3, yaş aralığı: 62-85) dahil edildi. HKB grubunda eğitim yılı ortalaması 9.1 yıl iken; kontrol grubunda 9.3 yıldır (p=0.91) (Tablo 3).

3.2.1. HKB Hastalarının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Petersen Kriterleri (Tablo1) 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 edildi.

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 dışlandı.

3.2.2. Sağlıklı Gönüllülerin Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Kognitif açıdan sağlıklı olan olguların epizodik bellek skorları normatif veriler doğrultusunda salimdi ve Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) [136] skoru 0 (sıfır) idi.

Depresif komorbiditenin karıştırıcı etkisini önlemek amacıyla her iki gruptan, öz bildirime dayalı bir ölçek olan, Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden (*Geriatric Depression Scale, GDS*) [137] ,11 üzeri puan alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Olgulardan hiçbiri kafa travması, diğer herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik rahatsızlık öyküsü bildirmezken; tümü, işitme düzeylerinin de normal olduğunu belirtmişlerdir.

Tablo 2. Dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmeyen olgu sayıları

Dışlama Kriteri	Sağlıklı Gönüllü	HKB
Depresyon (GDS>11)	2	14
Artefaklı EEG, yetersiz epok sayısı	3	8
Araştırmayı sürdürmekten vazgeçenler	3	2
NPD'si sınırda olup 1 yıl sonra tekrar değerlendirmeye çağrılacak olanlar	-	9
Diğer nörolojik rahatsızlığı olanlar (LCD, Huntington Kore, SVO, MR'da beyaz cevher değişikliği, ensefalopati vb.)	1	5
Toplam	9	38

Tablo 3. Çalışmaya katılan olguların demografik ve nöropsikolojik özellikleri

	Kontrol (N=21) Ort. (SD)	HKB (N=22) Ort. (SD)	<i>p</i>
Yaş (SD)	70.3 (6.5)	74.0 (7.0)	0.08 ^a
Eğitim (SD)	9.3 (5.0)	9.1 (5.1)	0.91 ^a
Cinsiyet (E/K)	8/13	13/9	0.17 ^b
MMDT	28.7 (1.9)	24.9 (3.0)	0.000 ^a
ÖSBST (kısa süreli)	104.5 (13.2)	68.7 (13.2)	0.000 ^a
ÖSBST (serbest hatırlama)	12.4 (1.7)	4.8 (3.2)	0.000 ^a
ÖSBST (tanıma)	14.8 (0.5)	13.7 (1.3)	0.002 ^a
İleri Sayı Menzili	4.8 (1.1)	4.9 (0.88)	0.65 ^a
Geri Sayı Menzili	3.8 (1.3)	3.3 (0.7)	0.17 ^a
Sözel Akıcılık (hayvan listesi)	21.3 (4.3)	16.7 (4.5)	0.003 ^a
Stroop (sn)	54.7 (14.1)	85.3 (46.8)	0.013 ^a

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

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Klinik Değerlendirme

Tüm olgulara ayrıntılı nörolojik muayene ve kognitif bakı yapıldı. MRG çekimi için onam veren tüm olgulara beyin görüntüleme (MRG) uygulandı. 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) yapıldı.

3.3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Tüm olgulara, konusunda uzman bir nöropsikolog tarafından uygulanan nöropsikolojik değerlendirme bataryasında yer alan testlerden en önemlileri aşağıda tanıtılmaktadır. Epizodik 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 basit dikkat, Sayı Menzili Testi ile değerlendirildi.

3.3.2.1. Epizodik Bellek

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST) [138]

ÖSBST’de, 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 tanıması istenir (tanıma).

3.3.2.2. Sözel olmayan bellek

WMS-R, görsel üretim testi [139]

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 (kısa süreli hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama).

3.3.2.3. Dikkat

WMS-R sayı menzili testi (SMT) [139]

SMT, 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 sonlandırılır. Bu araştırmada İSM ve GSM olmak üzere toplam iki skor göz önünde bulunduruldu.

3.3.2.4. Yürütücü işlevler

Stroop testi, sözel akıcılık testi [140]

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.

3.3.2.5. Klinik Demans Evreleme Ölçeği

Clinical Dementia Rating Scale (CDR) [136]

CDR, kognitif bozukluğun şiddetini ve demansın geldiği evreyi derecelendirmede kullanılan bir ölçektir. Bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım değerlendirmesini içerir. Hasta ve yakınlarıyla ayrı ayrı görüşme yapıldıktan sonra kognitif durum daha ağırlıklı ve öncelikli olmak üzere hekim tarafından sonuçlar değerlendirilir. Bu sonuç doğrultusunda: evre 0- normal yaşlılık evresi, evre 0.5 – kuşku demans, HKB, evre 1: hafif şiddette demans, evre 2: orta şiddette demans, evre 3: ağır evre demansa karşılık gelmektedir.

3.3.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.3.3.1. Uyarın ve Paradigma

Deneilerde klasik işitsel *oddball* paradigması kullanıldı. Oddball paradigmasında ses 80dB şiddetinde, 40/120 oranında beliren hedef uyarın için 1600Hz tonunda ve 80/120 oranında beliren standart uyarın için 1500Hz tonunda verildi. Tonlar arası süre 3 ve 7 sn arasında rastgele aralıklarda değiştirildi. İşitsel uyarın 16ms yükselme 50ms düşme süresiyle 1000ms uzunluğunda iki hoparlörden verildi. Katılımcılardan hedef uyarın tonlarını zihinsel olarak saymaları istendi. Olaya ilişkin osilasyonların açığa çıktığı sürede

HKB’de sağlıklı olgularla kıyaslandığında biraz daha az olmak üzere, tüm katılımcılar hedef uyararı yeterli doğrulukta (hata oranı <% 10) saydılar.

3.3.3.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama

EEG, 10-20 sistemine göre, elastik bir bone üzerine (Easy-cap) yerleştirilmiş olan, F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ Ag/AgCl elektrotlarından kaydedildi. Bağlantılı kulak memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanıldı. Sağ gözden medial üst ve lateral orbital rimden kaydedildi. Tüm elektrot empedansları 10 kΩ’den daha azdı. EEG, 0.01 – 250 Hz band limidi olan BrainAmp 32-kanal DC amplifiyer cihazı ile 500 Hz örnekleme hızında dijital ortama aktarıldı. Artifakt (örn. göz hareketi ya da göz kırpması) içeren epoklar çevrim-dışı olarak temizlendi. Tüm elektrot bölgesi ve deneysel koşul için özne ortalamaları ve genel grup ortalamaları hesaplandı.

3.3.3.3. Güç Spektrumu ve Dijital Filtreleme

Frekans özelliklerinin sayısal değerlendirilmesi Hızlı Fourier dönüşümü [Fast Fourier transform (FFT)] ile yapıldı. 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 Hızlı Fourier dönüşümü (FFT) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu durumda X_n’nin Y_k’sinin Fourier dönüşümü:

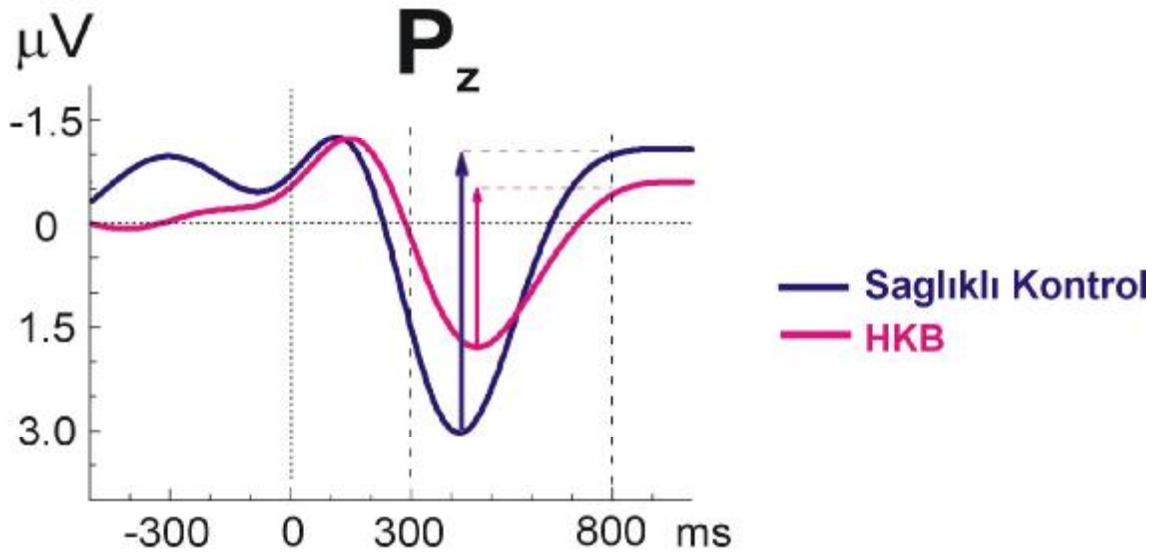
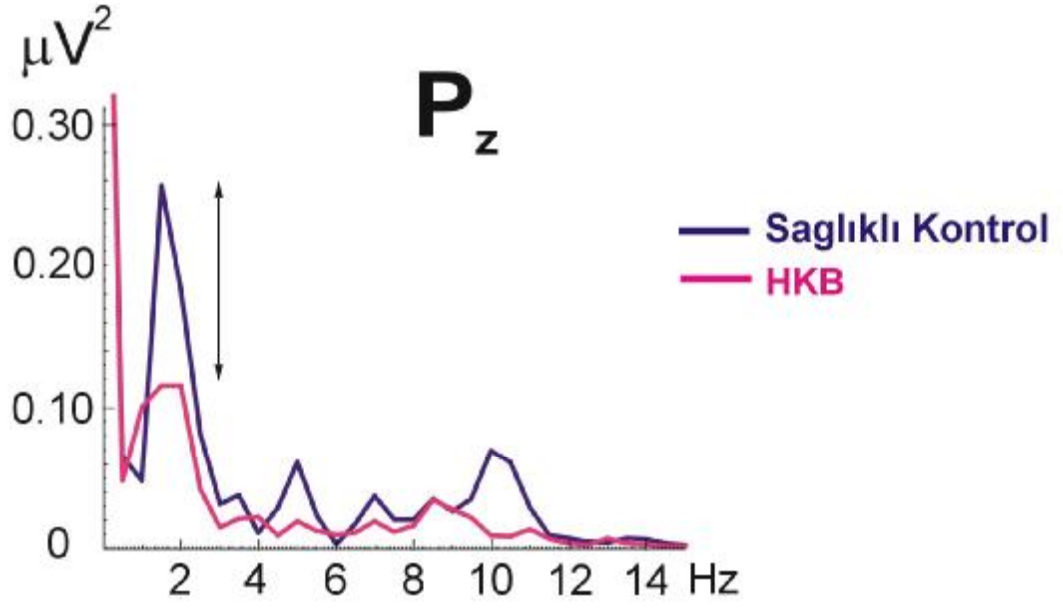
$$Y_k = Y(\omega_k) = \sum_{n=0}^{N-1} X_n \exp(-i2\pi N^{-1}nk); \quad \omega_k = 2\pi kT^{-1}$$

olmaktadır ve bu formülde Y_k=a_k+ib_k geometrik ortalamaları amplitüd spektrumuna karşılık gelen karmaşık Fourier katsayılarıdır.

Güç spektrumuna göre dijital filtreleme için frekans aralıkları delta (0.5-2.2 Hz), teta (4-7Hz), alfa (8-13Hz), beta (15-30Hz) ve gama (28-48Hz) belirlendi. Pek çok OİO çalışmasında konvensiyonel EEG frekans bantları kullanılmaktadır. Ancak uzun süren analizler, bu basit yaklaşımın tercih edilmesinin pek çok hataya sebep olabileceğini göstermiştir (Başar, 1999). Bu nedenle adaptif filtrelemede frekans bantlarının sınırları güç spektrumunun yansıttığı minimum ve maksimum kesme değerlerine göre belirlendi. Her iki grubun tepeden tepeye maksimum amplitüd ölçümleri; teta (4-7Hz) için 0-500 ms, alfa (8-13Hz) için 0-400 ms , beta (15-30Hz) için ve gama (28-48Hz) için 0-300 ms zaman aralıklarında yapıldı. Delta frekans (0.5-2.2 Hz) aralığında ise genel ortalamalarda gözlenen grup farklılıkları nedeniyle her iki grup için 0-300 ms ve 300-800 ms arasında olmak üzere iki farklı zaman penceresinde tepeden tepeye maksimum ölçümleri yapıldı. Tüm frekans aralıkları için özne ortalamalarına dayanarak genel ortalama elde edildi. Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar elektrofizyolojik ölçümlerde AH'de en belirgin farklılığın delta frekans aralığında olduğunu gösterdiği için bu çalışmada da HKB hastaları ve sağlıklı kontrollerin delta frekans yanıtları daha ayrıntılı olarak incelendi.

Filtrelenmiş yanıtların analizleri öncesinde olaya ilişkin güç spektrumu aracılığıyla frekans aralıkları belirlendi (Şekil 3). Olaya ilişkin güç spektrumu FFT ile analiz edildi. Spektrumun değerlendirilmesinde kullanılan pek çok farklı yöntem olmasına karşın Bruns ve ark. (2004) tüm tekniklerin birbirine oldukça yakın sonuçlar verdiğini göstermiştir. Diğer çalışmalarda da dalgacık analizi ile zaman-frekans analizinin denk yöntemler olduğu bildirilmiştir. Analiz başlangıcında güç spektrumu hangi frekans pencerelerinin olaya ilişkin yanıt içerdiğini öngörür. Şekil 1, sağlıklı olguların güç spektrumunun genel ortalaması ile HKB hastalarının güç spektrumunun genel ortalamasının üst üste konulmuş şeklini göstermektedir. Bu şekilde görüldüğü gibi delta tepe noktasının kesme değeri 0.5-2.2 Hz frekans aralığını göstermektedir. Şekil 2, her iki grubun delta frekans aralığında (0.5-2.2 Hz) genel ortalamalarını göstermektedir. Burada da sağlıklı kontrollerle HKB hastaları arasındaki farkın en belirgin olarak 300-800ms aralığında belirdiği; buna bağlı olarak bu zaman aralığının grup farklılığını göstermek için en etkin zaman penceresini yansıttığı görülmektedir.

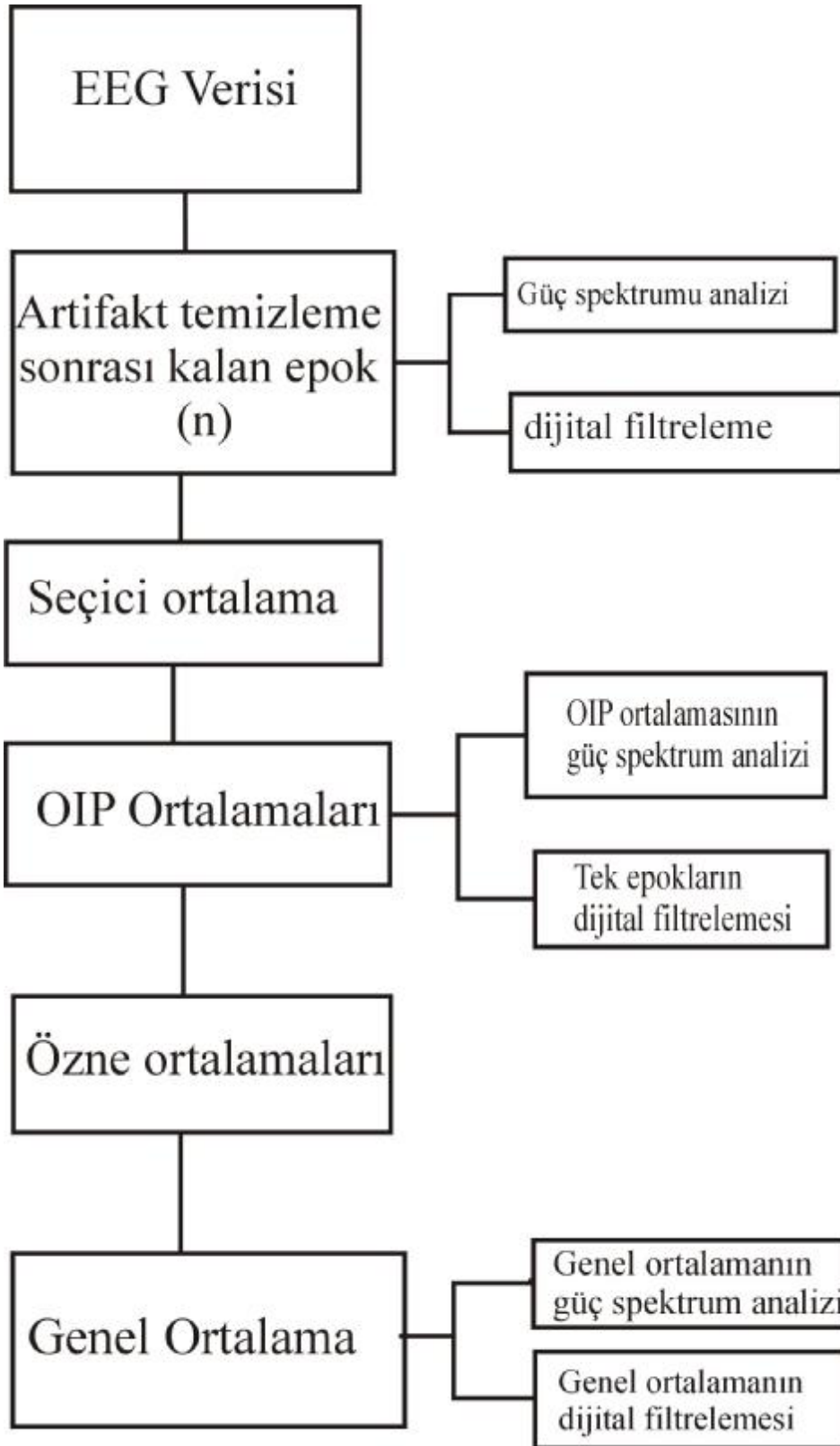
Sekil 1. Güç spektrumu ölçüm örneği



Sekil 2. Delta tepe amplitüd ölçüm örneği

Analizin zaman aralığında yapılması önemlidir. Güç spektrumu zaman koherans bilgisini içermez. Bu, güç spektrumunun uyarana faz-kilitli olan ya da faz-kilitli olmayan yanıtların bir belirteci olmadığı anlamını taşır. Diğer yandan seçici olarak filtrelenmiş olaya ilişkin delta yanıtı (0.5-2.2 Hz) (Şekil 2) zaman ekseninde maksimum delta yanıtını gösterir ve faz-kilitlenmesiyle ilgili bilgi verir [37].

Bu çalışmada zaman penceresi 300-800 ms aralığı olarak seçildi. Fare ve insan beyninden derin elektrot kaydı ile yapılan pek çok çalışma, kortiko-kortikal etkileşimin duysal ve hipokampal-kortikal ağ şebeke aktivasyonundan daha sonra ortaya çıktığını göstermiştir [41,141]. Miller [41], fare beyninden yapılan derin elektrot kayıtlarında hipokampal kortikal döngünün uyarandan 120-200ms sonra aktive olduğunu gözlemiştir. İnsan beyninden yapılan derin elektrot kayıtları ise lateral parietal kortekste kortikal aktivasyonun kognitif tasktan 300 ms sonra belirlediğini göstermiştir [141]. Derin elektrot kayıtlarından elde edilen bu bilgiler ışığında, insanlarda kortiko-kortikal etkileşimin uyarandan 300ms sonra başladığı öngörülebilir.

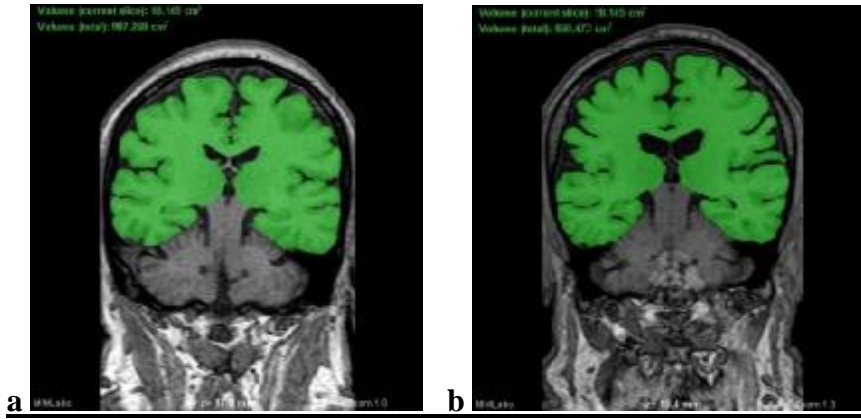


Şekil 3: OİP epoklarının zaman ve frekans alanı analiz şeması (Schürmann ve Başar,1994 [142]; Başar ve ark., 2000'den [143] uyarlanmıştır).

3.3.4. MRG Ölçümleri

MRG, Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla Philips Intera ve 1.5 Tesla Philips Achieva cihazları kullanılarak, Turbo Spin Echo (TSE) T2 ve proton dansite ağırlıklı (TR/TE:2200 /20/120, kesit kalınlığı: 5 mm) aksial, SE T1 ağırlıklı aksial (TR/TE: 650,162/15, kesit kalınlığı: 5 mm), Gradient echo (GRE) üç boyutlu (3B) T1 ağırlıklı aksial (TR/TE:25/4, 6008, kesit kalınlığı: 1,6 mm) planda kesitler ile elde edildi. T2 ağırlıklı kesitlerde matris 512x512, T1 ağırlıklı kesitlerde matris 256x256, FOV (field of view) 23 cm olarak kullanıldı. Tüm MRG'ler, hastaların tedavisine çalışma süresince kör olan uzman bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Sağ ve sol hipokampus, tüm beyin ve kranyum içi volüm ölçümleri 3B T1 ağırlıklı aksial kesitlerden, yarı-otomatik işaretleme ve volüm değerlendirme bilgisayar yazılımı “*Lesion Annotation and Volume Assessment (LAVA) software, Medical Image Mining Laboratories (New York)*” kullanılarak Windows XP işletim sisteminde çalışan kişisel bilgisayarlarda (cm^3) olarak hesaplandı [144].

Hipokampal volüm değerlerinin normalizasyonu için; “Hipokampal volüm/kranyum içi volüm x 1000”, tüm beyin volüm değerlerinin normalizasyonu için; “Tüm beyin volümü/kranyum içi volüm x 1000” formülü uygulandı.



Şekil 4: a) Sağlıklı kontrol b) HKB gruplarında, tüm beyin volümü ölçümünü gösteren örnek kesitler [144].

3.4. Araştırma Planı

Araştırma 2010 yılının mart ayında, olguların klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri, elektrofizyolojik ölçümleri ve volümetrik MR ölçümleri ile başladı. Araştırmaya olgu alımı Ekim 2011 yılına kadar devam etti. Nisan 2010 tarihinden itibaren ara değerlendirmeler yapıldı ve bu süreçte elektrofizyolojik ölçümlerin analizi için Kültür Üniversitesi Beyin Dinamikleri Kognisyon ve Karmaşık Sistemler Araştırma Merkezi'ne üç ziyaret düzenlendi. Osilatuar yanıtların genlik değerlendirmeleri Kasım 2011'de tamamlandı. Ardından istatistiksel analizler yapıldı ve Ocak 2012'den itibaren araştırmanın sonuç raporları ve poster, sözel bildirimler hazırlandı, bir adet makale yayına hazır hale getirildi (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırma Takvimi

İş Paketleri	
Elektrofizyolojik veriler	Mart 2010 – Ekim 2011
Nöropsikolojik testler	Nisan 2010 – Ekim 2011
MRG incelemeleri	Nisan 2010 – Ekim 2011
Elektrofizyolojik verilerin analizi	Haziran 2010 – Kasım 2011
İstatistiksel Analiz	Kasım – Aralık 2011
Raporların ve yayınların hazırlanması	Ocak – Mayıs 2012

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için SPSS kullanıldı. Maksimum tepe amplitüd yanıtları delta (0.5-2.2 Hz), teta (4-7Hz), alfa (8-13Hz), beta (15-30Hz) ve gama (28-48Hz) frekans bantlarında tekrarlayan ANOVA ölçümü ile analiz edildi. Bu analizde olgu grupları (sağlıklı kontrol, HKB) olgular arası faktör (between subjects factor) olarak alındı. Olgu içi faktör olarak (within subjects factor) 3 koronal (sol medial, medial, sağ medial) x 4 anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) elektrot yerleşimi kullanıldı. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş *p* değerleri dikkate alındı. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t- testi ile yapıldı.

Sağlıklı kontroller ile HKB hastaları arasında normalize sağ ve sol hipokampal volüm değerleri ile tüm beyin volüm değerleri açısından fark olup olmadığı Mann Whitney-U testi ile analiz edildi.

Grupların elektrofizyolojik ölçümlerinden elde edilen delta (0.5-2.2 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz) ve gama (28-48 Hz) tepe amplitüd değerleriyle tüm beyin hacim ölçümleri arasındaki ilişkinin düzeyinin belirlenmesi amacıyla, pearson-r korelasyon katsayısının hesaplandığı korelasyon analizi yapıldı.

3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli sınırlılığını volümetrik MR ölçümleri yapılabilen olgu sayısının az olması oluşturmaktadır. HKB grubunda yer alan bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterinde, literatürdekine benzer şekilde sözel epizodik bellek testlerindeki bozulmaya öncelik tanınmış ve görsel bellek testlerindeki bozulma geri planda tutulmuştur. Bu durum, görsel bellekle ilişkili olarak olguların gözardı edilmesinden ötürü, olası sağ hipokampal volüm değişikliklerini incelemeye araştırmanın sonuçlarında kısıtlılığa neden oluşturabilecektir.

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

3.7. Etik Kurul Onayı

Araştırma 2009 yılında “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu” Tarafından 84/2009 protokol no ile onaylanmış; 2012 yılında “Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından tezdeki isim değişikliği kabul edilmiştir. (EK 1).

4. BULGULAR

4.1. Elektrofizyolojik bulgular

4.1.1. Delta (0.5-2.2Hz) frekans aralığı

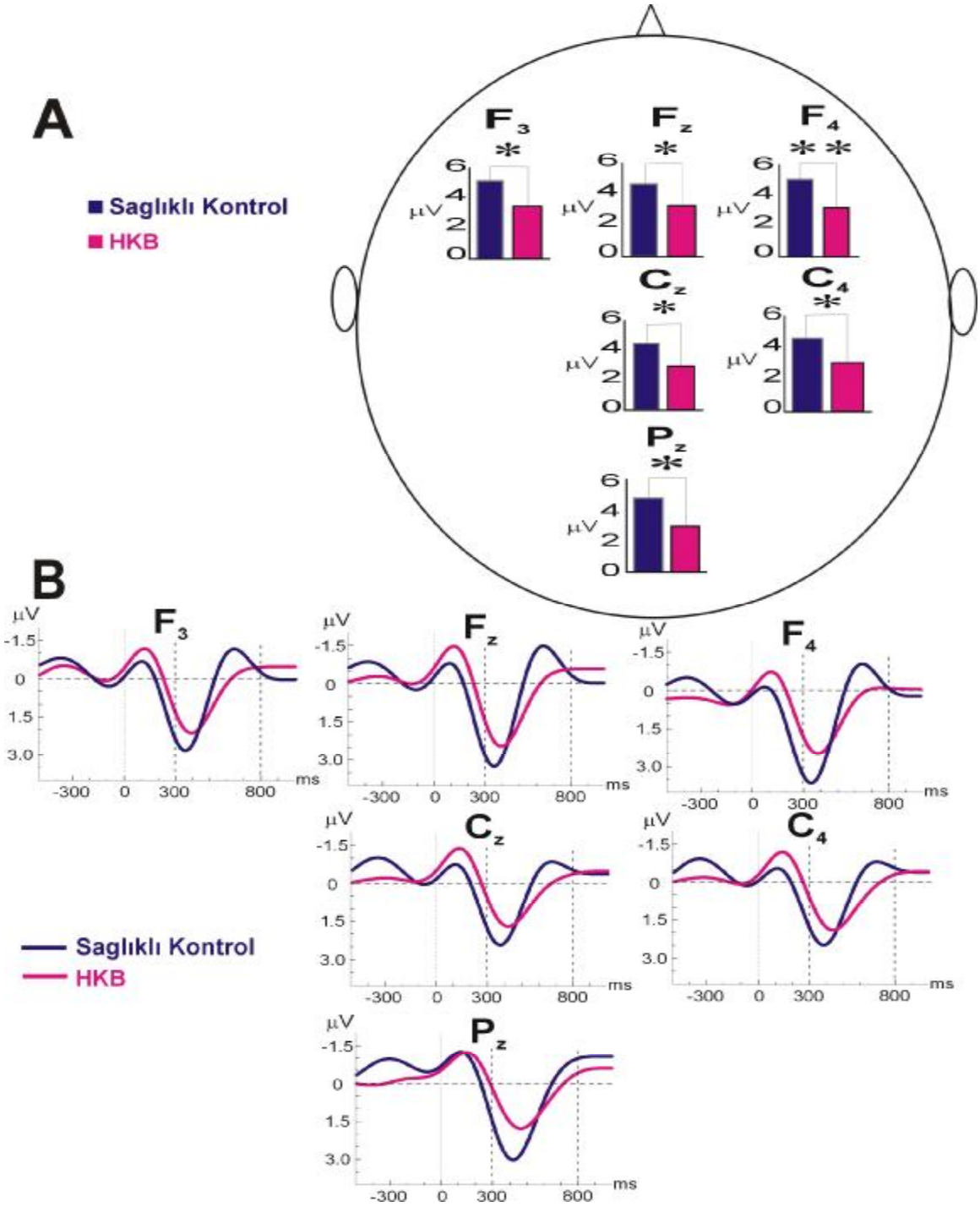
HKB hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasındaki amplitüd farkı frontal ve orta santro-parietal bölgelerde anlamlı bulundu. Tablo 5, frontal bölgelerden elde edilen işitsel delta (0.5-2.2Hz) osilatuar yanıtlarının HKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, %57'ye varan düzeyde düşük olduğunu göstermektedir. Delta yanıtlarının tekrarlayan ANOVA ile analizinde, grup farkının ($F_{1,41} = 4.84$, $p = 0.033$) olduğu belirlendi; HKB hastalarının sağlıklı kontrollere göre F_3 , F_z , F_4 , C_z , C_4 ve P_z (tüm karşılaştırmalar için $p < 0.05$) anlamlı düzeyde daha düşük yanıtlar gösterdiği gözlemlendi (Tablo 5; Şekil 5A ve 5B). ANOVA analizi koronal ($F_{2,08} = 6.95$, $p = 0.001$) ve *anterior-posterior* ($F_{1,97} = 14.26$, $p = 0.000$) karşılaştırmada farklılık olduğunu gösterdi; bağımsız örneklem t-testi sonuçları orta ve sağ elektrot bölgelerindeki delta yanıtlarının sol elektrot bölgelerine göre ve frontal delta yanıtlarının da santral, parietal ve oksipital yerleşimli elektrot bölgelerine göre daha yüksek olduğunu ortaya koydu.

Tablo 5. İşitsel delta (0.5-2.2 Hz) osilatuar aktivitesinin sağlıklı kontrollerde ve HKB hastalarında maksimum tepe amplitüd ölçümlerinin ortalama, standart deviasyon ve *p* değerleri

Lokasyon	Sağlıklı Kontrol (n=21)	HKB (n=22)	<i>p</i> değeri
	Ort. μ V (SD)	Ort. μ V (SD)	
F3	4.94 (2.07)	3.47 (2.17)	0.029*
Fz	5.78 (2.30)	3.87 (2.82)	0.019*
F4	5.54 (2.14)	3.51 (2.23)	0.004**
C3	3.86 (2.25)	2.83 (1.92)	0.114
Cz	4.81 (2.65)	3.17 (2.55)	0.044*
C4	4.72 (2.22)	3.12 (1.92)	0.014*
TP7	2.33 (1.47)	2.04 (1.44)	0.523
TP8	3.62 (1.71)	2.70 (1.39)	0.058
P3	4.16 (2.81)	3.04 (2.21)	0.149
Pz	4.92 (3.08)	3.04 (2.34)	0.03*
P4	5.05 (3.01)	3.66 (2.33)	0.104
O1	3.99 (2.64)	2.81 (1.96)	0.099
Oz	3.85 (2.65)	3.01 (2.01)	0.246
O2	3.85 (2.43)	3.08 (1.98)	0.261

“*” $p < 0.05$, “**” $p < 0.001$

Kontrol grubunun tepeden tepeye amplitüd ortalamalarının F₃, F_z ve F₄ elektrot bölgeleri için sırasıyla **4.94 (2.07)**, **5.78 (2.30)** ve **5.54 (2.14)** μ V iken; HKB hastalarında bu değerlerin söz konusu yerleşimlerde **3.47 (2.17)**, **3.87 (2.82)** ve **3.51 (2.23)** μ V olduğu izlenmektedir (Tablo 5).



Şekil 5A. Delta (0.5–2.2 Hz) frekans aralığının F₃, F_z, F₄, C_z, C₄, P_z elektrot bölgelerinin averaj ortalamalarının histogramı

“*” $p < 0.05$; “***” $p < 0.01$

Şekil 5B. Sağlıklı kontrol (n=21) ve HKB (n=22) olgularının delta (0.5 – 2.2 Hz) osilatuar yanıtların genel ortalamaları (*grand averages*)

Şekil 5B tüm anlamlı bulguları topolojik bir haritada göstermektedir. Delta yanıtı F_3 , F_z , F_4 , C_z , C_4 ve P_z elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollerde HKB hastalarına göre daha yüksek değerlere sahiptir. HKB hastalarının delta yanıtındaki düşüş F_3 'te % 47, F_z 'de, % 49, F_4 'te %57 oranında iken; C_z ve C_4 'ün her ikisinde de %51 oranında ve P_z 'de %62 oranındadır. Oksipital ve temporo-parietal elektrot bölgelerinde iki grup arasında fark gözlenmedi (Tablo 5).

4.1.2. Teta (4-7Hz) frekans aralığı

Maksimum tepeden tepeye teta yanıtları uyarandan sonraki 0-500 ms zaman aralığında incelendi. Teta frekans aralığında (4-7 Hz) HKB hastaları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmadı. Grup farkından bağımsız olarak teta yanıtları ANOVA analizi sonuçları anterior-posterior elektrot alanları için farklılık gösterdi ($F_{2,08} = 20.68$, $p = 0.000$); frontal ve santral teta yanıtları parietal ve oksipital teta yanıtlarından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

4.1.3. Alfa (8-13Hz) frekans aralığı

Alfa frekans aralığında maksimum tepeden tepeye amplitüd ölçümü uyarandan sonraki 0-400ms zaman penceresinde yapıldı. Alfa frekans aralığında (8-13 Hz) HKB hastaları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmadı. Alfa yanıtlarında ANOVA analizi gruplardan bağımsız olarak koronal ($F_{1,69} = 3.824$, $p = 0.03$) ve anterior-posterior ($F_{2,04} = 7.144$, $p = 0.001$) elektrot alanları için farklılık gösterdi. Orta hattan kaydedilen alfa yanıtlarının sağ alanda kaydedilen alfa yanıtlarından daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Santral bölgeden kaydedilen alfa yanıtlarının frontal bölgedekinden; frontal bölgeden kaydedilen alfa yanıtlarının parietal bölgedekinden ve parietal bölgeden kaydedilen alfa yanıtlarının oksipital bölgedekinden daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

4.1.4. Beta (15-30Hz) frekans aralığı

Beta frekans aralığında maksimum tepeden tepeye amplitüd ölçümü uyarandan sonraki 0-300ms zaman penceresinde yapıldı. Beta frekans aralığında (15-30 Hz) HKB hastaları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmadı. Beta yanıtlarında ANOVA analizi gruplardan bağımsız olarak koronal ($F_{3,74} = 3.711$, $p = 0.035$) ve anterior-posterior ($F_{1,57} =$

29.09, $p = 0.000$) elektrot alanları için farklılık gösterdi. Beynin sol bölgesinden kaydedilen beta yanıtlarının orta ve sağ bölgeden kaydedilen beta yanıtlarına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Frontal beta yanıtlarının santral bölgedekinden; santral beta yanıtlarının parietal bölgedekinden ve parietal beta yanıtlarının da oksipital bölgeden kaydedilen beta yanıtlarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

4.1.5. Gama (28-48Hz) frekans aralığı

Gama frekans aralığında maksimum tepeden tepeye amplitüd ölçümü uyarandan sonraki 0-300ms zaman penceresinde yapıldı. Gama frekans aralığında (28-48 Hz) HKB hastaları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmadı. Gama yanıtlarında ANOVA analizi gruplardan bağımsız olarak koronal ($F_{1,441} = 7.358$, $p = 0.004$) ve anterior-posterior ($F_{1,818} = 25.966$, $p = 0.000$) elektrot alanları için farklılık gösterdi. Beynin sağ ve sol bölgesinden kaydedilen gama yanıtlarının orta hattan kaydedilen gama yanıtlarına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Frontal gama yanıtlarının santral bölgedekinden; santral gama yanıtlarının parietal bölgedekinden ve parietal gama yanıtlarının da oksipital bölgeden kaydedilen gama yanıtlarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

4.2. MRG Volüm ile OİO Korelasyon Bulguları

4.2.1. Volümetrik MRG Grup Karşılaştırması

Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel analizde HKB olgularıyla (n=11) sağlıklı kontroller (n=10) arasında normalize edilmiş sol hipokampal volüm ile toplam beyin volümü açısından anlamlı fark bulundu. Gruplar sağ hipokampal volüm açısından farklılık göstermedi. (Tablo 6). HKB hastalarında sol hipokampal volüm sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında % 14 oranında küçülme gösterirken; tüm beyin volümünde %7 oranında küçülme gözlemlendi.

Tablo 6. Sağlıklı kontroller ve HKB hastalarının volümetrik MRG değerleri karşılaştırması

vMRG Ölçüm Alanları	Sağlıklı Kontroller (n=10) Ort. (SD) cm ³	HKB (n=11) Ort. (SD) cm ³	p değeri
Sağ hipokampus	1.61 (.30)	1.40 (.25)	0.16
Sol hipokampus	1.61 (.27)	1.39 (.23)	0.04*
Tüm beyin	676.97 (21.13)	626.75 (29.19)	0.001**

*p<0.05; **p<0.005; Ort.: ortalama; SD: standart deviasyon; r: Pearson korelasyon katsayısı

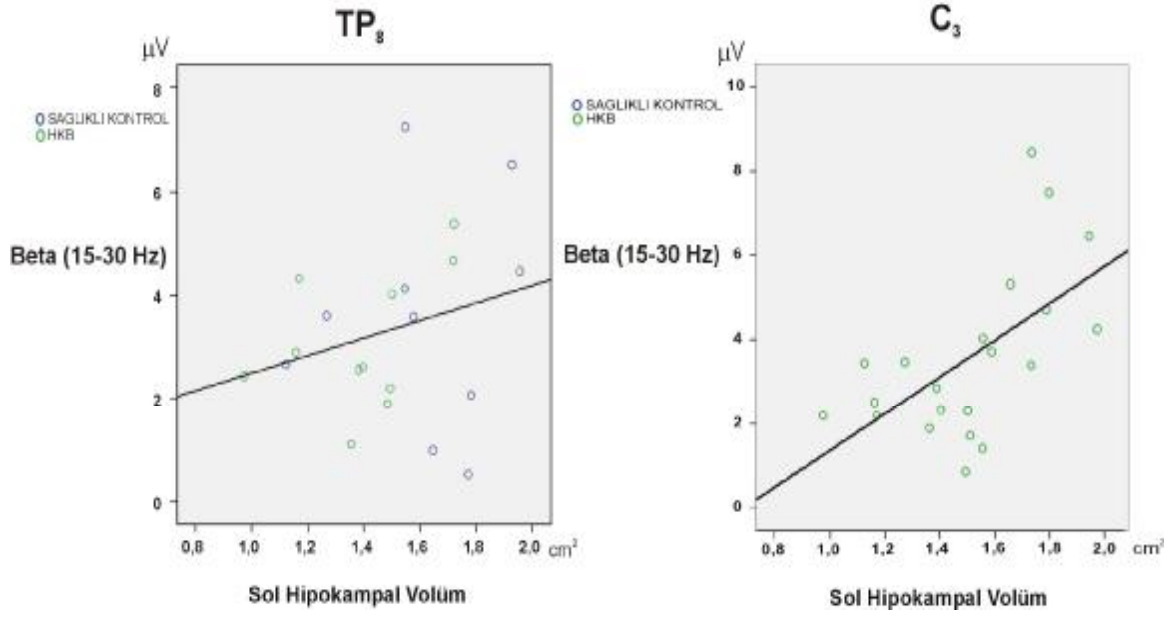
4.2.2. MRG Volüm Ölçümleri ile Beta Osilatuar Yanıtları Arasındaki Korelasyon

Her iki grubun birlikte beta (15-30Hz) osilatuar yanıtlarıyla volümetrik MRG hacim ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; C₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları ile sağ hipokampal volüm ile sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde korelasyon (sağ; r =.59, p<0.01; sol;r=.59, p<0.01) olduğu; ayrıca TP₈ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları ile sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde korelasyon (TP₈;r=.46, p<0.05) gözlenmiştir (Tablo 7).

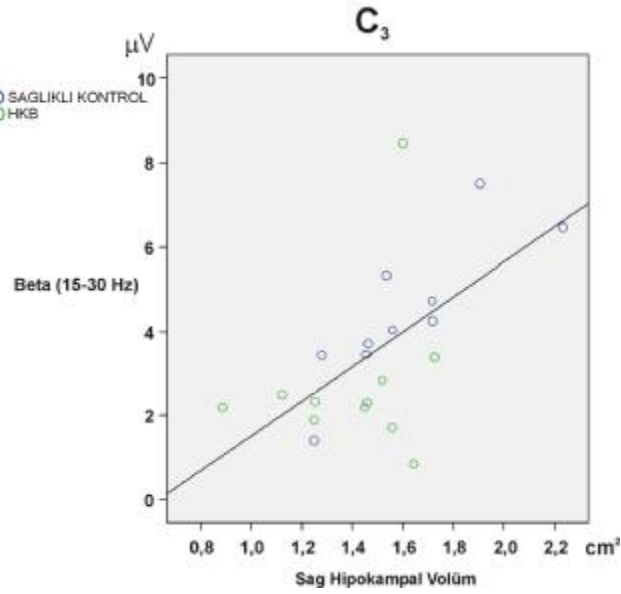
Tablo 7. İşitsel Olaya İlişkin Beta (15-30Hz) Osilatuar Yanıtları Tepe Amplitüd Değerleri ile vMRG Volüm Değerleri Korelasyon Tablosu

Yerleşim	Beta (15-30Hz) Tepe Amplitüd Değerleri n=43 Ort. (SD)	Sağ Hipokampal Volüm ile Korelasyonu n=21 r	Sol Hipokampal Volüm ile Korelasyonu n=21 r	Tüm Beyin Volümü ile Korelasyonu n=21 r
F ₃	3.97 (2.14)	.194	.328	.192
F _z	3.72 (1.61)	.173	.298	.144
F ₄	3.96 (1.70)	.188	.333	.313
C ₃	3.51 (1.60)	.593**	.594**	.291
C _z	3.32 (1.60)	.363	.391	.314
C ₄	3.52 (1.53)	.228	.323	.097
TP ₇	3.05 (1.72)	.357	.427	.005
TP ₈	2.93 (1.50)	.174	.465*	.199
P ₃	4.08 (2.06)	.072	.069	-.306
P _z	4.07 (2.04)	-.222	-.117	-.409
P ₄	3.76 (2.03)	-.058	-.008	-.215
O ₁	3.33 (1.99)	.113	.172	-.259
O _z	3.15 (1.84)	-.012	.075	-.297
O ₂	3.23 (1.84)	-.039	.056	-.351

“**” p<0.05; Ort.: ortalama; SD: standart deviasyon; r: Pearson korelasyon katsayısı



Şekil 6. Tüm Olguların TP₈ ve C₃ Elektrotlarından Kaydedilen İşitsel Beta (15-30 Hz) Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sol Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği



Şekil 7. Tüm Olguların C₃ Elektrodundan Kaydedilen İşitsel Beta (15-30 Hz) Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sağ Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği

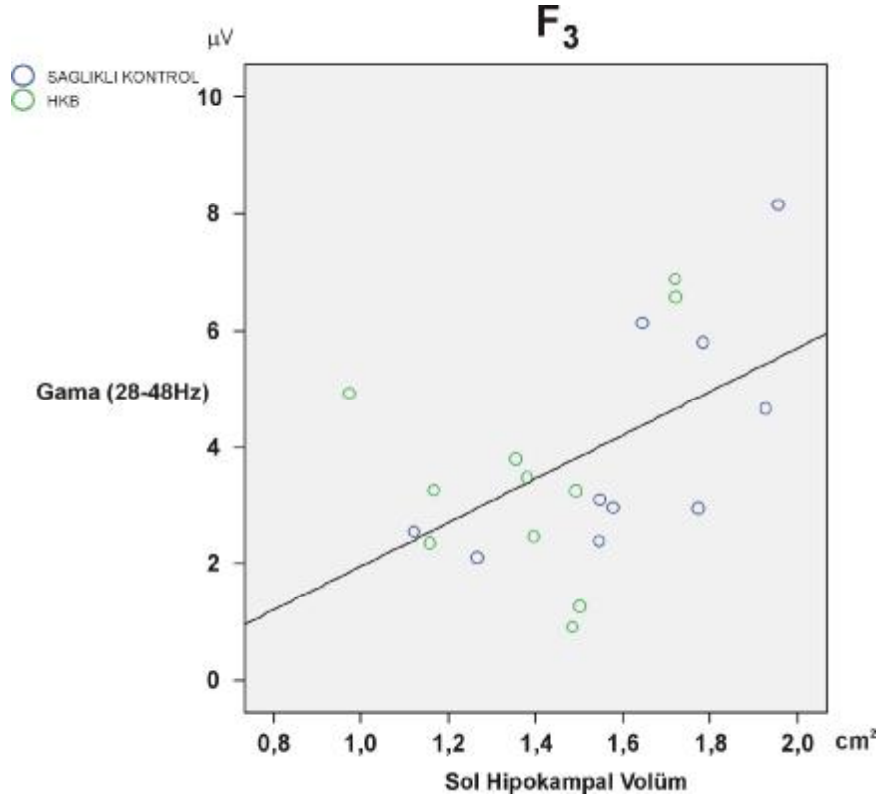
4.2.6. MRG Volüm Ölçümleri ile Gama (28-48 Hz) Osilatuar Yanıtları Arasındaki Korelasyon

Her iki grubun birlikte gama (28-48Hz) osilatuar yanıtlarıyla volümetrik MRG hacim ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; F₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel gama (28-48Hz) osilatuar yanıtları ile sol hipokampal volümü arasında orta düzeyde korelasyon ($r = .51$; $p < 0.05$) olduğu gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8. İşitsel Olaya İlişkin Gama (28-48Hz) Osilatuar Yanıtları Tepe Amplitüd Değerleri ile vMRG Volüm Değerleri Korelasyon Tablosu

Yerleşim	Gama (28-48Hz) Tepe Amplitüd Değerleri n=43 Ort. (SD)	Sağ Hipokampal Volüm ile Korelasyonu n=21 r	Sol Hipokampal Volüm ile Korelasyonu n=21 r	Tüm Beyin Volümü ile Korelasyonu n=21 r
F ₃	3.74 (2.14)	.325	.515*	.284
F _z	2.78 (1.07)	.249	.395	.234
F ₄	3.65 (1.58)	.225	.299	.178
C ₃	3.17 (1.82)	.239	.424	.102
C _z	2.76 (1.27)	.231	.311	.120
C ₄	2.93 (1.55)	-.108	.095	-.084
TP ₇	2.87 (1.66)	.087	.262	-.097
TP ₈	2.91 (2.23)	-.200	.015	-.366
P ₃	2.59 (1.48)	.099	.290	-.050
P _z	2.25 (1.14)	.091	.221	-.022
P ₄	2.29 (1.32)	-.010	.160	-.109
O ₁	2.12 (1.07)	-.111	.053	-.149
O _z	2.11 (1.08)	-.152	.021	-.155
O ₂	2.21 (1.20)	-.136	.024	-.173

“**” $p < 0.05$; Ort.: ortalama; SD: standart deviasyon; r: Pearson korelasyon katsayısı



Şekil 8. Tüm Olguların F₃ Elektrodundan Kaydedilen İşitsel Gama (28-48 Hz) Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtları ile Sol Hipokampal Volümleri Korelasyonu Grafiği

4.2.7. Volümetrik MRG Ölçümleri ile Olaya-İlişkin Osilasyon Yanıtlarının Korelasyon Özeti

Tablo 9, sağlıklı kontroller ve HKB hastalarından oluşan grubun (n=21), vMRG ölçümleri ile OİO yanıtları arasındaki korelasyonun özetini sunmaktadır.

Tablo 9. İşitsel Olaya İlişkin Osilasyon Yanıtları ile vMR Ölçümleri Korelasyon Sonuç Tablosu

	δ (0.5-2.2Hz)	θ (4-7Hz)	α (8-13Hz)	β (15-30Hz)	γ (28-48Hz)
Sağ Hipokampal Normalize Volüm				C₃ r = .59**	
Sol Hipokampal Normalize Volüm				C₃ r = .59** TP₈ r = .46*	F₃ r = .51*

r; Pearson korelasyon katsayısı; *: p<0.05; **: p<0.01

İşitsel olaya ilişkin osilatuar yanıtlar ile sağ ve sol hipokampal volüm arasındaki korelasyon incelendiğinde;

a) C₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları ile sağ hipokampal volüm ile sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde ($r = .59$, $p=0.005$); TP₈ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları ile sol hipokampal volüm arasında orta düzeyde ($r=.46$, $p=0.034$),

b) F₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel gama (28-48Hz) osilatuar yanıtları ile sol hipokampal volümü arasında orta düzeyde ($r = .51$; $p=0.017$) korelasyon gözlemlendi.

Tüm beyin volümü ile olaya ilişkin osilatuar yanıtlar arasında korelasyon gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

5.1. *Kognitif Durumun Belirteci Olarak Beyin Osilatuar Aktivitesi*

Beynin doğal yanıtları olan olaya ilişkin osilasyonlar, sinirbilim araştırmalarında gittikçe önemli bir yer tutmaktadır [25,33]. Alzheimer, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalıklarında kognitif bozulmanın göstergesi olarak, kognitif uyaran görevi sırasında ortaya çıkan “delta”, “teta”, “alfa”, “beta” ve “gama” frekans pencerelerinde değişiklikler olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmıştır. Doğaldır ki, kognitif bozulmanın belirgin olarak gözleendiği bu hastalarda rutin EEG’den çok, kognitif paradigmanın kullanıldığı olaya ilişkin osilasyonlar bilgi sağlayacaktır [33].

Yaşlanmada değişen beyin dinamikleri, olasılıkla, nöral inhibisyon mekanizmasındaki bozulma nedeniyle, uzun mesafedeki bilgi transferini sağlayan delta ve teta frekans bantlarında düşüş ile gösterilmiştir [145].

Alzheimer hastalarında ilaç tedavisinden bağımsız olarak, olaya ilişkin delta osilasyon yanıtlarındaki düşüş, işitsel ve görsel kognitif paradigmaların her ikisinde de belirgin düzeydedir [10,11]. Bu farklılık her iki grupta santral alanlarda belirgin olarak gözlenmektedir. Bu durum, AH hastalarında gözlenen çalışma belleği ve karmaşık dikkat eksikliğinin santral bölgelerdeki elektrofizyolojik yanıtın azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, tedavi almayan AH grubu sol frontal alanda, kolinerjik tedavi alan gruba ve sağlıklı gruba göre belirgin düzeyde düşük teta faz kilitlemesi göstermiştir [14].

Bu alanda yapılan diğer çalışmalar da AH’de delta osilasyonlarının belirgin değişikliğini desteklemektedir [12,13]. Bu çalışma, HKB hastalarında da delta osilatuar yanıtlarında AH’dekine benzer bir eğilim olduğunu ortaya koymuştur.

Literatürde, HKB hastalarında *oddball* paradigmasıyla yapılan çalışmaya rastlanmamıştır, ancak, yönlendirilmiş dikkat ağının aktivasyonunu gerektiren *n-back* paradigması sonrasında, HKB hastalarında gama aktivitesinde ve indüklenmiş teta aktivitesinde düşüş olduğu bildirilmiştir [146,147].

Bipolar hastaların olaya ilişkin spektrum incelemelerinde alfa frekans bandında düşüş olduğu [148], olaya ilişkin hızlı teta (6-8 Hz) gücünün ise kaybolduğu gözlenmiştir [33]. Ötimi hastalarında kognitif uyarana sol frontal alanda artmış delta yanıtının valproat tedavisinden sonra sağlıklı kontrollerin delta yanıtına yaklaştığı bildirilmiştir. Bu bulgular, GABAerjik ve glutamerjik bir ajan olan valproat'ın bipolar hastalarda delta yanıtında düşüş yarattığı da göz önünde bulundurulduğunda [149], delta ve teta frekanslarının nörotransmitterlere seçici olarak farklı davrandığını göstermektedir. Lithium tedavisi alan ötimik hastalarda ise hiç tedavi almayan hasta grubuna ve sağlıklı kontrollere göre bilateral frontal alanda artmış beta yanıtı gözlenmiştir [150].

Beyin osilatuar aktivitesinin kognitif bozulmalardaki rolünün önemine ait diğer sonuçlar, beyin ağ-şebekelerinde zamansal entegrasyon anormallikleri gözlenen [151,152] şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalardan gelmiştir. Şizofreni hastalarında, delta, teta ve alfa osilasyonlarının genlik değerlerindeki düşüşün [153] yanı sıra, teta ve alfa frekanslarında topografik farklılık izlense de [154] bu hastalıkta daha çok, farklı ağ-şebekelerde oluşan beyin fonksiyonlarının entegrasyonunu sağlayan gama frekansı incelenmiştir. Gama osilasyonlarının şizofreni hastalarında düşüş gösterdiği pek çok çalışmanın ortaklaştığı bir sonuçtur [155-160].

Daha önce Schmiedt ve ark. [161] tarafından sağlıklı bireylerde uygulanan, çalışma belleğine ait üç farklı yöntem (kontrol görevi, kolay çalışma belleği görevi ve zor çalışma belleği görevi) şizofreni hastalarına uygulandığında çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir [162]. Sağlıklı bireylerde, basit kontrol görevinden daha zor olan çalışma belleği görevine doğru gama amplitüdü artmaktadır. Çalışma belleği yüküyle artan gama aktivitesinin, sağlıklı bireylerde dikkat süreçlerinin göreve-ilişkin yönelimine işaret ettiği ifade edilmiştir [161]. Buna karşın şizofreni hastalarında değişen görevlerde gama aktivitesinde modülasyon izlenmemiştir. Bu sonuçlar odaklanmış dikkatteki bozulmanın göstergesi olarak yorumlanabilir [33]. Bir başka yorum, Spencer ve ark. [160] tarafından belirtildiği gibi, yüksek gama aktivitesinin kortikal hipereksitabiliteye bağlı olabileceği yönündedir.

Beyin, duyuşsal ve kognitif uyarılara birbirinden farklılaşan yanıtlar vermektedir. Sağlıklı bireylerde, kognitif uyarana verilen yanıtlar, aynı elektrot bölgelerinden kaydedilen duyuşsal uyarı sonrası açığa çıkan yanıtlardan daha yüksek

genliğe ve koheransa sahiptir [33]. Alzheimer hastalığında, olasılıkla frontal bölgenin primer duyuşsal alanlar üzerindeki inhibisyon etkisinin azalması nedeniyle, bu bulgu tersine dönmektedir [24,163].

Şizofreni hastalarında kognitif uyaran sonrası gama amplitüd düşüşü gözlenirken, duyuşsal uyaran verildiğinde sağlıklılarından farklı olmayan uyarılmış yanıtlar açığa çıkmıştır [164].

Sözü edilen üç hasta grubunda (AH, bipolar ve şizofreni) yapılan çalışmalar, beynin bozulan entegratif işlevlerinin altında yatan nörofizyolojik mekanizmaların anlaşılması için, beyin osilasyonlarının, genlik değerleri dışında, faz kilitlenmesi, güçlenme (*enhancement*), gecikme (*delay*), ketlenme (*blocking*), uzama (*prolongation*) ve senkronizasyon gibi pek çok farklı özelliğinin incelenmesi gerektiğini göstermiştir [33,165,166].

Beyin süreçlerinin entegrasyonu, lokal ve birbirinden uzak mesafede bulunan serebral alanlarındaki nöral aktivitenin senkronizasyonuna, diğer bir deyişle koheransına bağlıdır [33,167]. Kognitif bozulmanın izlendiği AH, bipolar ve şizofreni hasta gruplarında, beyin iletişim ağı bağlantılarında meydana gelen bozulmalar, olaya ilişkin osilasyonlarda koherans bozulmalarında kendini gösterir [168,169]. Henüz ilaç tedavisi almamış olan ötmik bipolar hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, bilateral frontal ve temporal arasında ve frontal ve temporo-parietal alanlar arasındaki gama koheransında düşüş gözlenmiştir [170].

Tedavi almayan Alzheimer hastaları, sağlıklı kontrollere göre olaya ilişkin delta, teta ve alfa frekans aralıkları koheransında belirgin düzeyde düşüş gösterirken; delta ve teta koheransında bozulma, tedavi alan AH grubunda da gözlenmiştir [168]. Buna karşın tedaviden bağımsız olarak, basit ışık uyararı verildiğinde, delta, teta ve alfa koherans değerlerinde üç grup arasında farklılık olmadığı gözlenmiştir [169]. Hedef uyarının verilmesinden sonraki koherans değerleri, tüm gruplarda ve tüm frekans bandlarında duyuşsal-uyarılmış koherans değerlerine göre daha yüksektir. Bir başka deyişle, duyuşsal sistemden farklı ağ-şebekelerle aktive olan kognitif ağ AH'de, korunan duyuşsal sistemin tersine, bozulmuştur.

5.2. HKB'de Olaya İlişkin Osilasyonlar

Alzheimer Hastalığı'nın prodromal evresi olarak tanımlanan amnestik HKB'de, AH'ye dönüşme riski, sağlıklı bireylerden dört kat daha fazladır. Önceki çalışmalar sağlıklı yaşlıların delta yanıtlarıyla karşılaştırıldığında, AH'de olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının, belirgin düzeyde düşüş gösterdiğini ortaya koymuştur. Delta tepe amplitüd yanıtları, görsel uyaran sonrasında santral bölgede [10]; işitsel uyaran sonrasında ise frontal, santral ve parietal alanlarda belirgin düzeyde azalma [11-13] göstermiştir. Polikar ve ark. [13] çok-çözünürlüklü dalgacık analizi ile yaptıkları çalışmada, yeni tonlara verilen ve P_z elektrot bölgesinden kaydedilen, 1-2 Hz delta frekans aralığının AH hastalarını sağlıklı yaşlılardan ayırt etmede en güçlü gösterge olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmadaki hipotezimiz, HKB hastalarının da delta osilatuar yanıtlarında AH'dekine benzer bir eğilim göstererek, sağlıklı yaşlılardan daha düşük olacağı idi.

Bu çalışmada, HKB hastalarının işitsel delta osilatuar yanıtları tepe amplitüd değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, frontal, santral ve parietal elektrot bölgelerinde belirgin düzeyde düşüş gösterdiği gözlemlendi.

Delta osilatuar yanıtları dikkatin odaklanması, sinyal tarama, tanıma ve karar verme mekanizmalarıyla ilişkilidir [52,171-174] ve delta osilatuar yanıt amplitüdüleri *oddball* paradigmasında artar [31]. Uyaran işitsel olarak verildiğinde en yüksek delta yanıtı fronto-santral bölgelerde izlenir [31,52]. Delta osilatuar yanıtının bu özellikleriyle uyumlu olarak bu çalışmada da HKB hastalarında delta yanıtındaki düşüş en belirgin olarak frontal ve santral bölgelerde gözlemlendi.

Farklı frekans aralıklarındaki osilatuar yanıtların üst üste binmesinden oluşan OİP çalışmalarında, AH hastalarında ve AH'ye dönüşen HKB hastalarında gecikmiş N200 ve P300 yanıtları bildirilmiştir [124,128,135,]. N200 ve P300'ün uyaran işleme sürecinin kognitif düzeyini yansıttığı ve P300 yanıtının uyaranın modalitesinden bağımsız olarak, temel bileşenin delta osilatuar yanıtı olduğu bilinmektedir [171,173,12,34]. Dolayısıyla, delta frekans bandının bu hasta gruplarında belirgin bir etkisinin olduğu görülmektedir.

AH'nin erken evresi olarak kabul gören HKB grubunda, epizodik bellekteki bozulma ilk görülen semptomlardan biridir [6]. Bununla birlikte, kolinerjik azalmanın bir sonucu olarak seçici dikkat ve yürütücü işlevler gibi kognitif alanlardaki bozulma da hastalığın erken evrelerinde kendini gösterebilmektedir [175,176]. Bu çalışmada, yürütücü işlev ve dikkat işlevlerinin ortak olarak değerlendirildiği Stroop testi skorlarında, gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır (Tablo 1). Delta osilatuar yanıtlarının dikkat ve karar vermeyle ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, HKB hastalarının delta amplitüd düşüklüğünün, bu hastalarda bozulan dikkat ve yürütücü işlevlere işaret ettiği düşünülmektedir.

Genellikle delta frekans aralığının 0.5-3.5 Hz aralığında 0-800 ms arasında değerlendirildiği bilinmektedir. Bu çalışmada delta 0-300ms ve 300-800ms olmak üzere iki farklı pencerede değerlendirildi. İnsanlarda kortiko-kortikal döngü yanıtı, daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi, kognitif taskın verilmesinden yaklaşık 300 ms sonra ortaya çıkmaktadır [141]. Bu nedenle iki ayrı zaman penceresinde inceleme yapıldı. HKB ve sağlıklı kontroller arasındaki farkın ise 300-800 ms aralığında olduğu belirlendi. HKB hastaları buldukları evrede subkortikal ya da duyuşsal korteks patolojisi göstermeyip, yalnızca hipokampal ve heteromodal asosiasyon alanlarında hafif histopatolojik değişiklikler gösterdikleri için, 300 ms'den sonra ortaya çıkan yanıtların bu hastalardaki kognitif bozuklukları sağlıklı ayırt etmede daha yordayıcı olduğunu söylemek mümkündür.

Fare ve insan beyninden yapılan derin elektrot kayıtları kortiko-kortikal döngünün duyuşsal-şebekeden ve hipokampal-kortikal şebekeden sonra aktive olduğunu göstermiştir [41,141]. Miller [41], fare derin elektrot kayıtlarında hipokampal-kortikal döngünün uyarandan sonraki 150-200 ms zaman aralığında oluştuğunu; hayvan belli bir çevrede olduğunda herhangi bir duyuşsal sistem aracılığıyla kortekse ulaşan sinyallerin bir sonucu olarak, korteks boyunca dağınık halde bulunan nöronların bu hipokampal-kortikal döngü aktivasyonundan sonra tonik duruma geçtiğini belirtmiştir.

Dastjerdi ve ark. [141], insan derin elektrot kayıtlarında, kognitif görevin verilmesinden yaklaşık 300 ms sonra, arka plan şebekesi (*default-mode*) bileşenlerinden olan lateral parietal korteksin aktive olurken; eşzamanlı olarak posterior medial korteksin aktivasyon kaybının olduğunu gözlemişlerdir. Bu nedenle, derin elektrot kayıtlarından elde

edilen bu bilgiler ışığında, kortiko-kortikal etkileşimin, uyarının verilmesinden 200-300ms sonra beliren hipokampal-kortikal döngü aktivasyonunun ardından başladığı söylenebilir.

AH ve HKB, kognitif değişikliklerle kendini göstermektedir. Sağlıklı yaşlılar, HKB ve AH arasındaki grup farklılıkları, kognitif bir görevin verildiği OİP/OİO'da belirgin şekilde ortaya çıkacaktır [169]. AH'de gözlenen delta olaya ilişkin osilatuar yanıtları diğer frekans bantlarına göre daha belirgin ayırt edici özelliğe sahiptir [10-13]. Aynı eğilimin, HKB hastaları için de işitsel olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarında gözlenen azalma ile geçerli olduğu görülmüştür. Bu araştırmada özellikle, daha önceki çalışmalarda en belirgin değişikliğin görüldüğü delta frekans aralığına odaklanıldı. Diğer frekans bantları (teta, alfa, beta, gama) güç spektrumu incelemelerinde gruplararası fark göstermedi. Bununla birlikte, gelecekte yapılacak olan çalışmalarda teta, alfa, beta ve gama frekans bantlarının da adaptif filtre uygulanarak, farklı zaman pencerelerinde ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

5.3. Beyin Osilatuar Yanıtlarının Topografik Dağılımı

Beynin yanıtları, homojen ve standart değildir; bu yanıtlar büyük oranda topoloji, yaş, duygudurum ve patolojiye göre değişkenlik gösterir [177]. Olaya ilişkin delta, teta, alfa, beta ve gama osilasyonları tüm beyin işleyişi içerisinde seçici olarak dağılmıştır. Delta, teta ve gama frekans bantlarının genlikleri kognitif çabayla artış gösterir [47,178]. Bu frekans aralıklarındaki genlik değişiklikleri, duyuşsal ve kognitif modalitelerde, kortikal aktivasyonun artması ya da azalmasıyla ilgili bilgi sağlamaktadır. Farklı modalitelerde ve farklı görevlerde bu osilatuar yanıtların topografik dağılımı da farklılık göstermektedir. Bu çalışmanın osilatuar yanıtların topografisine ait bulguları, seçici olarak dağılmış bu osilasyonların genel özellikleri ışığında tartışılacaktır.

5.3.1. Delta Frekans Bandının Topografik Dağılımı

Bu çalışmada grup etkisinden bağımsız olarak, kognitif uyaran sonrası en yüksek delta yanıtları frontal alandan elde edildi. Kognitif çaba, karar verme, sinyal tarama ile ilişkili olan delta yanıtlarının işitsel modalitede en yüksek genliğe ulaştığı alanlardan biri literatürde de frontal bölge olarak bildirilmiştir [31,36,38]. Yukarıda (bkz. bölüm 5.2.) delta frekans aralığı ile ilgili bilgiler ayrıntılı olarak sunulduğu için burada tekrar edilmemiştir.

5.3.2. Teta Frekans Bandının Topografik Dağılımı

Olaya ilişkin teta osilasyonları kognitif süreçler ve kortiko-hipokampal döngüyle ilişkilidir [27,37,41]. Uyarana yönelme ve hazır hale gelme, uyanıklık ve uyarılmışlık durumlarının da teta osilasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [47]. Karmaşık, görece zor görevlerde frontal tetada, bellek işlevlerinde geri çağırma sürecinde sol parietal tetada ve karar verme sırasında ise santral tetada artış gözlenmiştir [179,180]. Bir başka yorum, geçici teta aktivitesinin frontal bölgeden kaydedilirken; tepe noktasının daha geç teta yanıtlarında parieto-okspital alana kaydığı yönündedir [146].

Bu çalışmada, uyarandan sonraki 0-500 ms zaman aralığında teta (4-7 Hz) yanıtlarının grup farkından bağımsız olarak frontal ve santral bölgelerde en yüksek genliğe ulaştığı gözlemlendi. *Oddball* paradigmasında, hedef uyarıyı ayırt etme ve zihinsel sayma görevlerinin tetada frontal ve santral alanlarda yüksek yanıtlar oluşturduğu söylenebilir.

Ayrıca, çalışmanın teta frekans aralığıyla ilgili bu bulguları, bir başka çalışmada [181] *oddball* paradigmasında hedef uyarılara verilen teta yanıtlarının anterior bölgelerde posterior bölgelerden daha büyük olduğu bulgusuyla tutarlılık göstermektedir.

5.3.3. Alfa Frekans Bandının Topografik Dağılımı

İnsan beyninin elektriksel aktivitesinin en yaygın bileşeni olan alfa ritmi, beynin duyuşsal ve kognitif süreçlerinde sinyal işleme ve haberleşmenin en temel işlem operatörleri arasındadır [182]. Alfa ritmi tek bir fenomen değildir; yaşa, zihinsel duruma ve kognitif göreve göre değişkenlikler gösterir [177].

Olaya ilişkin alfa (8-13 Hz) osilasyon yanıtları uyarı ile ilişkili olan duyuşsal alanlarda belirir. Özellikle 10 Hz yanıtı hücreşel, duyuşsal ve kognitif süreçlerin entegrasyonunu yansıtmaktadır [47]. Uyarının modalitesine bağılı olarak primer duyuşsal alanlardan elde edilen alfa yanıtları, aynı zamanda, bu duyuşsal kayıt sisteminden uyarının seçilmesi işlevini yerine getiren seçici dikkatle de ilişkilidir [184].

Alfa aktivitesinin önemli özelliklerinden biri alfa bloklaşmasıdır (*alpha blocking*). Gözlerin açılması, basit ışık uyarısında da olduğu gibi alfa aktivitesini bloklaşmaktadır [33]. Creutzfeldt [185], zihinsel aritmetik işlemleri sırasında alfa bloklaşırken betada artış

olduğunu bildirmiştir [33]. Alfa aktivitesi çalışma belleği ve uzun-sürelî bellek engramlarıyla ilişkilidir [40]. Uyarılmış alfa osilasyonlarının alfa bloklama ve olaya ilişkin senkronizasyonla birlikte görülmesi alfa osilasyonlarının çoklu süreçlerine işaret etmektedir [186].

Motor hazırlık evresinde bloklanan alfa bandı, çalışma belleği görevinde herhangi bir aktivasyon göstermezken [187], bellek yükündeki artış, parietosantral alanda düşük frekanslı alfa (8-10.5 Hz) yanıtlarında azalmaya yol açmaktadır [188].

Çapraz-modalite çalışmalarında, duyuşal alfa yanıtlarının, uyarının ilişkili olduğu primer duyuşal alanlardan, ilişkili olmayan uyarana göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu alfanın, topoloji ve uyarın bağlamında analiz edilmesi gerektiğini göstermektedir [33]. Bu durumun, kognitif uyarınlar için de geçerli olduğu, kognitif görev modalitesi ile birlikte frontal ve parietal lob yerleşimindeki sonuçların majör işlevleri yansıtacağı belirtilmiştir [33].

Başar ve ark. [169], AH ve sağlıklı kontrollerde duyuşal uyarılmış koheranslar ile olaya ilişkin koheransları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, odaklanmış dikkat, öğrenme ve çalışma belleği görevlerinde sol fronto-parietal alanlar arasındaki koheransta artış gösterilmiştir.

Güntekin ve Başar [189], emosyonel yüz ifadelerine verilen en yüksek alfa yanıtlarının kızgın yüz ifadesine karşı posterior alanlarda kaydedildiğini göstermişlerdir. Alzheimer çalışmalarında, uyarın modalitesinden bağımsız olarak uyarılmış ya da olaya ilişkin koheransın sağlıklı yaşlılara göre daha düşük olduğu, [190,191] bildirilmekle birlikte, Güntekin ve ark. [168] ve Başar ve ark. [169] görsel uyarın sonrası olaya ilişkin alfa yanıtlarının yalnızca tedavi almamış AH grubunda düşük olduğunu göstermişlerdir. Ötimik ve manik durumdaki bipolar hastalar, görsel paradigmada düşük alfa yanıtları göstermişlerdir [150,183]. Buna karşın, Pin-Shiuan Lee ve ark. [192], emosyonel uyarın sonrasında bipolar hastalarda yüksek alfa yanıtları gözlemişlerdir. Bu karşıtlık, nörofizyolojik süreçlerin özellikle duyudurum bozukluklarında, emosyondan etkilendiğini göstermek açısından önemlidir [177].

Alfa aktivitesinin çok sayıda işlevsel bileşeni vardır; 10 Hz ritmi duyuşal, motor ve bellek işlevleri için önemli bir işlevsel bileşendir. Duyusal-uyarılmış 10 Hz yanıtları farklı kortikal ve intrakortikal yapılarda kaydedilir. Kognitif uyaran sonrasında olaya ilişkin alfa osilasyonları genellikle uzama gösterir. Alfa osilasyonları (10 Hz) da gama gibi fizyolojik anlamda evrensel kod görevi görür [33].

İşitsel oddball paradigmasının kullanıldığı çalışmamızda hedef uyarının zihinsel olarak sayılması sürecinde, en yüksek alfa yanıtları santral bölgede ve onu takiben frontal bölgede izlendi. Daha önce yapılan bir çalışma, bu araştırmanın bulgularına benzer şekilde, işitsel *oddball* paradigmasına verilen yanıtların, alfa frekans bandında en yüksek genliğe frontal, santral ve parietal bölgelerde ulaştığını ortaya koymuştur [181].

5.3.4. Beta Frekans Bandının Topografik Dağılımı

Kognitif uyarıların verildiği elektrofizyolojik çalışmalarda beta frekans bandı incelemeleri sınırlı olmakla beraber, dikkat süreçlerinde ve yüksek kortikal işlevlerde betanın önemli rolü olduğu görülmektedir [193]. Literatürde daha çok sensorimotor işlevlerle ilişkilendirilen beta osilasyonlarının duyuşal kapılama sistemleriyle ve uzun mesafeli multimodal duyuşal kodlamayla ilişkili olduğu ifade edilmiştir [194]. Kedi beyinde yapılan çalışmalar, basit ışık uyarını sonrasında oksipital korteks, lateral genikulat çekirdek, superior kollikulus, retiküler formasyon ve hippocampusta beta yanıtlarının oluştuğunu göstermiştir [195].

Beta osilasyonlarıyla ilgili son zamanlardaki önemli bulgulardan biri, yüz ifadesi çalışmalarından gelmiştir; özellikle kızgın yüz uyarımına frontal ve santral bölgelerde yüksek genlikli beta yanıtları kaydedilmiştir [189,196]. Daha sonra yapılan bir çalışmada uyarının modalitesinden bağımsız olarak, olumsuz emosyon içeren tüm resimlere karşı beta yanıtında artış olduğu bildirilmiştir [196]. Tanınmayan kişilerin yüzleri gösterildiğinde de beta yanıtlarında artış olduğu; buna karşın tanınmış kişilerin yüzleri karşısında frontal alandaki beta yanıtlarında uzama olduğu gösterilmiştir [197]. Kadınlar basit ışık uyarımına yüksek delta ve beta yanıtları verirken [198]; yüz ifadelerine karşı artmış beta yanıtı göstermişlerdir [189]. Beta frekans aralığı, kortikal yanıtılıkta fronto-santral alana kaymaktadır [199].

Deiber ve ark. [187], görsel modalite uyguladıkları çalışmalarında, beta frekansının kognitif yükü ilişkili olduğunu, pasif görevlerde azalıp, aktif görevlerde, özellikle tarama görevinde artan ve uzun süren beta yanıtlarının belirgin olarak parietal bölgelerden kaydedildiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise beta yanıtının frontal ve santral alanlarda belirgin olarak gözlenmesi, farklı modalitede (görsele karşın işitsel) veya farklı paradigma (*n-back* görevi yerine *oddball*) uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışma belleği görevinde, bellek yükü arttıkça beta frekans bandında (15-25 Hz), parietal alanda ve tetada frontal alanda uzayan indüklenmiş aktivite gözlenmiştir [200]. Bu topografik dağılım, çalışma belleğini destekleyen fronto-posterior şebekenin rolüne katkı sağlamaktadır. Beta ritminin eksitatör piramidal hücrelerle, inhibitör internöron ağ-şebekesini dengede tutma sırasında üretildiği gösterilmiştir [200]. Memeli santral sinir sisteminde hızlı sinaptik inhibisyon, büyük oranda GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu ile düzenlenmektedir. GABA_A aksiyonu gama ve beta osilasyonlarının belirmesinde ve blokajı da senkronizasyonun kaybolmasında rol oynar [201].

Haenchel ve ark. [201], kortikal alanda beta frekans osilasyonlarının senkronize gama frekans aktivitesini takiben oluştuğunu ifade etmiş ve işitsel yeni uyaran sonrası elde edilen yanıtlarda, gama osilasyonlarından beta osilasyonlarına geçişin olduğunu gözlemişlerdir. Özellikle 12-20 Hz aralığındaki beta yanıtının yalnızca gamayı yavaşlatan değil aynı zamanda onunla karşılıklı hareket eden bir alt frekans gibi işlediğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, frontal beta yanıtlarının santral bölgedekinden; santral beta yanıtlarının parietal bölgedekinden ve parietal beta yanıtlarının da oksipital bölgeden kaydedilen yanıtlardan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Aynı topografik dağılımın gama frekans bandında da ortaya çıkması, beta ve gama osilatuar yanıtlarının eş hareketliliğini destekler görünmektedir.

5.3.5. Gama Frekans Bandının Topografik Dağılımı

Gama osilasyonları pek çok duyuşsal ve kognitif süreçle, özellikle de bellek işlevleriyle ilişkilidir [39,202] ve santral sinir sistemi iletişim ağında evrensel bir kod görevi görür [36,37,52]. Beyinde seçici olarak dağılmış paralel işleyen gama sistemi, tek bir süreçle ilişkili olmaktan çok, beyin, elektriksel aktivitesinde bloklar oluşturma görevini

üstlenmiştir. Herrmann [203], gamanın en önemli iki görevinin bağlama ve dikkat olduğunu belirtmiştir. Erken gama aktivitesi (0-100 ms) uyarının kodlanması ve dikkatle ilişkili erken süreçlerini yansıtırken; geç gama aktivitesi algısal ve kognitif süreçleri yansıtmaktadır [204]. Nöronlar beyinde birbirleriyle güçlü ya da zayıf bağlarla bağlıdır. Bu bağlantılar belleğin temelini oluşturur. Erken vizüel korteksteki bir nöron yüksek görsel alanla güçlü bir bağlantı kurar ve yeni objelerin tanınmasında bu bağlantılar her iki yönde aktive olduğunda, bu aktivasyon gama bandını açığa çıkarır [157,202]. Erken gama band aktivitesinin yokuş-aşağı süreçlerin etkisinde olduğu bildirilmiştir [203].

Şizofreni hastalarında artmış gama aktivitesi, bu hastalarda beynin pek çok alanında gözlenen bozulmuş süreçlerin koordinasyon bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir [162]. Algısal süreçler ve yüksek kortikal işlevlerin birarada yürütüldüğü bu çoklu görevle ilişkili olarak, gama osilasyonları birbirinden farklı yapılarda belirebilir, paralel işler ve faz-kilitlenmesi (uyarılmış, *evoked*), zaman-kilitlenmesi (indüklenmiş, *induced*) ya da zayıf zaman-kilitlenmesi gibi özellikler gösterir [47]. Göreve-duyarlı gama aktivitesi kortikal aktivasyon ölçümlerinde güvenli ve duyarlı sonuçlar sunmaktadır [203]. Gama aktivitesinin lokal işleyişinin tüm beyin yapılarıyla ilişki kurabilmesi için uzun-aralıklı teta aktivitesine gerek olduğu, oksipital korteksten kaydedilen gama osilasyon amplitüdünün eş zamanlı olarak frontal teta osilasyonu ile koherans gösterdiği bildirilmiştir [205].

Şizofreni hastaları işitsel uyarana artmış oksipital gama yanıtı gösterirken; bu hastalarda hedef tarama görevinde frontal ve oksipital alanlarda uzayan gama yanıtı gözlenmiştir [162].

Tiitinen ve ark. [206], seçici dikkatle ilişkili 40 Hz yanıtlarının özellikle frontal ve santral alanlarda belirlediğini ifade etmişlerdir. Buna karşın Karakaş ve ark. [207], gama yanıtının dikkatin hiçbir türüyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Erken gama penceresinin duyuşal işlevlerle, geç gama penceresinin ise algısal/kognitif işlevlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir [207].

Literatür verilerinden anlaşılabilceği gibi, kognitif uyarılara verilen gama yanıtları oldukça geniş bir inceleme yöntemi yelpazesine sahiptir. Bu çalışmada gama yanıtlarının genlik değerleri incelendi ve en yüksek genlik değerine frontal alanda ulaştığı gözlemlendi. Gamanın bu çalışmadaki topografisi, algısal süreçlerle ilişkilendirilebilir. Ne var

ki, bu frekans bandıyla ilgili daha ayrıntılı yorumlar, ancak yukarıda adı geçen farklı yöntemlerle ve farklı zaman pencerelerinde yapılacak incelemeler sonucunda ortaya konabilir.

5.4. HKB ve Sağlıklı Yaşlıların Volümetrik MRG Karşılaştırması

Yapısal görüntüleme çalışmalarının büyük bölümü, HKB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında hipokampal volüm farklılığı olduğunu göstermektedir. Alzheimer Hastalığı'na uzanan HKB sürecinde, medial temporal lobdaki nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak entorhinal korteks ve/veya hipokampus volümünde azalma görülmektedir [91-97].

Bu çalışmada da geçmişte yapılmış olan çalışmalarla uyumlu olarak [95-98], sol hipokampus ile tüm beyin volümü ölçümlerinde HKB grubu ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. HKB hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sağ hipokampal volümün %13; sol hipokampal volümün %14; tüm beyin volümünün ise %7 oranında azalma gösterdiği gözlemlendi. Bir meta-analizde, bu oranların sol hipokampal volüm için %24.2 ve sağ hipokampal volüm için %23.2 olduğu belirtilmiştir [208]. Bundan önce yapılan çalışmaların çoğunluğu sağ ve sol hipokampal atrofinin hastalığın artan şiddetiyle birlikte asimetri gösterdiğini; bununla birlikte genellikle sol hipokampustaki volüm azalmasının daha belirgin olduğunu belirtmektedir. Hem geçmiş çalışmalarda hem de bu çalışmada, HKB grubundaki hasta seçiminin genellikle sözel bellek skorlarına göre yapılmış olması ve görsel bellekteki etkilenmenin dikkate alınmaması, bu sonuçlarda sol hipokampus farklılığının bir nedeni olabilir.

Alzheimer Hastalığı'na ve onun erken evresi olan amnestik HKB'ye özgü nöropatolojik değişiklikler (nörofibriler yumaklar ve senil plaklar), transentorhinal korteksten başlayıp bir sonraki evrede entorhinal kortekste ve hipokampusta kendini göstermektedir [209]. HKB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı beyin görüntüleme çalışmalarında, bu iki grubu ayırt etmede entorhinal korteksteki atrofinin hipokampal atrofiye göre daha belirleyici olduğu bildirilmiştir [95]. Ne var ki, entorhinal korteks sınırlarını belirlemek değerlendirici hatalarına açık olduğundan bu çalışmada, entorhinal korteks volüm ölçümünün yapılması tercih edilmedi.

HKB'deki kognitif bozulma, pek çok nedene bağılı olarak gelişebilir ve zaman içinde dalgalanmalar gösterebilir [82]. Bu gruptaki kişilerden bir kısmı AH'ye ya da diğer demans türlerine dönüşürken, bir kısmında hiçbir değişiklik olmayabilir, hatta sağlıklı kontrollerde olduğu gibi normal kognisyon düzeyine erişebilirler [82]. Diğer yandan nöropsikolojik testlerde normal kognisyona sahip olan yaşlıların %20-40'ında, AH paternine benzer şekilde, düşük BOS A β_{1-42} düzeyine, yüksek PET amiloid bağlanmasına ya da beyin volümlerinde azalmaya rastlanabilmektedir (Sperling ve ark., 2011).

Nöral kayıplarla ilişkili olan hipokampal atrofi, AH sürecinde lineer bir ilerleme kaydetmektedir [210]. Bu çalışmada yer alan hasta grubunun birer yıl arayla nöropsikolojik testlerinin ve volümetrik MR ölçümlerinin yapılarak sonuçların karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi, konunun netliğe kavuşmasını sağlayabilir. Amnestik HKB'de nöropsikolojik değerlendirmenin tüm beyin volümü, entorhinal korteks ya da hipokampal volümden daha güçlü bir yordayıcı olduğu gösterilse de, amiloid beta düzeylerinin ölçüldüğü BOS belirteçlerinin, elektrofizyolojik ve volümetrik ölçümlerle eş kullanımının daha güvenilir sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

5.5. HKB ve Sağlıklı Yaşlılarda Beynin Osilatuar Yanıtları ile Yapısı Arasındaki İlişki

5.5.1. Beta Osilatuar Yanıtı ile Volümetrik Beyin Ölçümü Arasındaki İlişki

Beta osilasyonlarının lokal alanlarda üretildiği fikrine karşı, geniş alana yayılmış beta ağ-şebekelerinin varlığından söz edilmektedir [193]. Berke ve ark. [214] farelerle yaptıkları çalışmada, beta osilasyonlarının yeni çevrenin öğrenilmesi sırasında hipokampal yer hücrelerinden (*place cell*) kaynaklandığını göstermişlerdir.

Yüzleri ve yüz ifadelerini tanımada daha çok posterior alanlarda alfa aktivasyonu gözlenirken; kızgın yüz ifadelerine karşı frontal ve santral alanda açığa çıkan beta osilatuar yanıtları, bu frekans aralığında beyin kortikal yanıtılığında fronto-santral alana kaydığını göstermektedir [199]. Ayrıca tanınmayan yüzlere karşı da beta yanıtında gözlenen artışta [197] frontal ve parietal alanlarda uzun-mesafeye yayılan değişiklikler izlenmiştir [199].

Dünyada ve Türkiye’de ilk kez yapılan bu çalışmada, osilatuar yanıtlarla beyin alanları arasındaki en yüksek korelasyon, santral alandan kaydedilen beta osilasyonlarıyla hipokampal volüm arasında gözlemlendi. Ayrıca bilateral temporo-parietal alanda açığa çıkan beta yanıtlarıyla da hipokampal volüm korelasyonu bulundu. Bu bulgular kortiko-hipokampal etkileşimde beta osilasyonlarının işitsel modaliteye bağımlı olabileceğini düşündürmektedir.

5.5.2. Gama Osilatuar Yanıtı ile Volümetrik Beyin Ölçümü Arasındaki İlişki

Gama osilasyonlarının (30–80 Hz) neokortikal eksitatör ve inhibitör döngülerin ya da internöronların membran içi özelliklerinden köken alarak kortikal alanda oluştuğu yönünde literatürde görüş birliği vardır [211]. Beyin ritminin senkronizasyon fenomeni, enformasyonun bağlanmasıyla (*binding*) ilişkilidir [193,203]. Gamanın geniş skalalı beyin ağ-şebekelerini bağladığı görüşü son zamanlarda yapılan çalışmalarla, yerini kesin bir şekilde lokal aktiviteyi yansıttığı yönündeki görüşe terk etmiştir [193]. Kedi hippocampus, korteks, beyin sapı ve serebellumundan duyuşal uyarının verilmesinden 100 ms sonra ve ardından 300 ms’de ikinci pencereyi yapan gama osilasyonları kaydedilmiştir [36-38].

Tüm beyin volümü ile görsel uyarılmış gama yanıtı korelasyon çalışmasında, korpus kallosum ile gamanın pozitif korelasyonu bildirilmiştir [215]. Bu çalışma uyarılmış gama bant yanıtının interhemisferik bilgi transferinde rol oynadığını göstermiştir [203]. Gama bantı aktivitesi hipokampal ve neokortikal dokularda ve kortikal ve subkortikal yapılarda belirlemektedir [47]. Kortikal gama bantı aktivitesi için iki farklı mekanizma önerilmiştir: (i) korteksin kendisinin gama osilasyonlarını ürettiği, [216] (ii) subkortikal bir *pacemaker*’ın kortekse gama bantı frekansında ulaştığı ve böylelikle korteksten gamanın ölçülebildiği [217].

Şizofreni hastalarında işitsel gama osilasyonlarının faz kilitlemesinde ve uyarılmış gücündeki (*evoked power*) azalmanın işitsel korteks, anterior singulat korteks ve medial frontal girustaki bozulmayı gösterdiği belirtilmiştir [162]. Tek-deneme (*single trial*) düzeyinde, anterior ve oksipital alanlarda şizofreni hastaları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek gama yanıtları göstermişlerdir. Genel ortalama (*grand averages*) alındığında ise sağlıklı kontrollerin gama yanıtları anterior alanlarda yaygın olarak gözlenmiştir

[162]. Oksipital gama yanıtlarının ve kortikal jeneratörlerinin, primer vizüel kortekste görsel uyaran sonrası eksitasyon-inhibisyon oranıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir [218].

Bu çalışmada, sol frontal alandan kaydedilen gama yanıtları sol hipokampal volümlerle pozitif korelasyon gösterdi. Frontal alandan kaydedilen gama yanıtının hipokampusla olan korelasyonu bu frekans bandının jeneratörünün, kortiko-hipokampal döngüyle ilişkisine işaret ederken, gama osilasyonlarının daha ayrıntılı analiz edilmesi gerektiğini de göstermiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmadan çıkan önemli sonuçlar şöyle sıralanabilir:

- a) HKB hastalarında AH'dekine benzer şekilde olaya ilişkin delta osilasyon yanıtlarının tepe amplitüd değerleri frontal, santral ve orta hat parietal bölgede düşüktür. HKB hastalarında, AH'dekine benzer eğilimin olması, olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının biyobelirteç olma potansiyeli taşımakta olduğunun bir göstergesidir.
- b) C₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları, sağ hipokampal volüm ve sol hipokampal volüm ile orta düzeyde; TP₈ elektrot bölgelerinden kayıtlanan işitsel beta (15-30Hz) osilatuar yanıtları, sol hipokampal volüm ile orta düzeyde korelasyon göstermektedir.
- c) F₃ elektrot bölgesinden kayıtlanan işitsel gama (28-48Hz) osilatuar yanıtları, sol hipokampal volüm ile orta düzeyde korelasyon göstermektedir. Osilatuar yanıtlar ile volüm ölçümleri arasındaki bu korelasyon, girişimsel olmayan beyin görüntülemenin uygulanamayacağı epidemiyolojik çalışmalarda taşınabilir bir yöntem olan EEG'nin sahada kullanım potansiyelini taşıması açısından önemlidir.
- d) Delta osilatuar yanıtının, beynin tüm osilatuar frekans aralıkları arasında en belirgin değişikliğin gözleendiği frekans aralığı olduğunu söylemek mümkündür. Bu çalışmalar, olaya ilişkin delta osilatuar yanıtlarının kognitif bozuklukların elektrofizyolojik incelemelerinde önemli bir odak olacağını düşündürmektedir.

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

- a) Delta amplitüd değerlerinde normatif verilerin elde edilebilmesi ve yöntemde standardizasyonun sağlanabilmesi için daha geniş gruplarla (sağlıklı genç/yetişkin/yaşlı) yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- b) HKB'de, AH'dekine benzer şekilde beyin dinamiği değişikliklerinin diğer yöntemlerle de kanıtlanması açısından, duyuşal ve kognitif uyarılarda farklılaşan yanıtların olup olmadığı incelenmeli ve koherans analizleri yapılmalıdır.

c) Bu hastaların ilerleyen yıllardaki kognitif profilleri, beyin osilatuar yanıtları ve yine volümetrik MR ile korelasyonu boylamsal olarak incelenmelidir. Böylelikle, hem osilatuar yanıtlarda, hem de volümetrik MRG değerlendirmelerinde, HKB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasındaki olası kesişme noktaları analiz edilmeli, diğer bir deyişle, ilerleyici HKB hastaları ile stabil HKB hastalarının ya da HKB'ye dönüşmesi olası sağlıklı yaşlıların incelemesi yapılmalıdır.

d) Entegratif beyin işlevlerinin ve bu işlevlerdeki bozuklukların anlaşılmasında yalnızca tek bir yöntemin uygulanması birtakım kısıtlılıklar yaratacağından, farklı yöntemlerin birarada uygulanmasına çalışılmalıdır. Bu yöntemler insan korteksindeki lokal bölgelerdeki serebral kan akışı değişikliklerinin dolaylı ölçümünden [fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), (PET), (SPECT)], beyin omurilik sıvısından (BOS) elde edilen a-beta, f-tau düzeylerine, ya da insanlarda saçlı deriye yerleştirilen pek çok elektrotlar, primatlarda ise derin elektrotlar aracılığıyla kaydedilen beyin aktivitesine (EEG) kadar uzanabilir. Bu anlamda, koherans analizleri ile birlikte difüzyon tensor görüntüleme incelemelerinin bir arada yapılması da önerilmektedir.

e) Bu çalışmanın bulguları, delta osilatuar yanıtı genlik değerlerinin OİO'nun biyobelirteç adaylığını güçlendirmektedir. Ne var ki, sonuçların tutarlılık düzeyinin artırılması için, bundan önceki çalışmalarda AH'de beliren beyin dinamiği değişikliklerinin incelendiği koherans ve uyarılmış osilasyon yöntemlerinin HKB hasta grubunda da incelenmesi gerekmektedir.

f) Bir başka yöntem, HKB grubunda ilaç etkilerinin araştırılması olabilir. Olaya ilişkin osilasyonlar, kolinerjik tedavi etkinliğinin monitorizasyonunda AH'dekine benzer şekilde fikir verebilir.

8. KAYNAKLAR

- [1] United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Population Ageing 2006 (United Nations publication, Sales No. E.06.XIII.2).
- [2] Luck T, Lupa M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:164–175.
- [3] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H ve ark. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study, *Lancet* 2005;366:2112–2117.
- [4] Kettl P. Managing Alzheimer's Disease in the New Health Care Economy. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research* 2003;30(3):267-273.
- [5] Allegri RF, Glaser FB, Taragano FE, Buschke H. Mild cognitive impairment: Believe it or not? *Int Rev Psychiatry* 2008;20:357-363.
- [6] Petersen RC, Smith G E, Waring SC, Ivnik R J ve ark. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999;56:303–308.
- [7] Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study. Part 1. *Arch Neurol* 2003;60: 1385–9.
- [8] DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003;2(1):15-21.
- [9] Öktem Ö. Nöropsikoloji uygulamaları. Ed; Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara. 2003.p.233- 235.
- [10] Yener G, Guntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients, *Eur. J. Neurol.* 2008;15:540–547.

- [11] Yener GG, Güntekin B, Necioğlu Örken D, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*. 2012;25:3–11.
- [12] Caravaglios G, Costanzo E, Palermo F, Muscoso EG. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2008;70(1):23-32.
- [13] Polikar R, Topalis A, Green D, Kounios J, Clark CM. 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(4):542-58.
- [14] 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(1):46–52.
- [15] Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S, Ishizaki J 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.
- [16] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN ve ark. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14:21-36.
- [17] Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, van Schijndel R ve ark. Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2009;19(12):2826-33.
- [18] 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(8):734-46.
- [19] Pfurtscheller G, & Neuper C. EEG-based Brain-Computer Interfaces. In: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva (Editors), *Electroencephalography: Basic Principles*,

Clinical Applications, and Related Fields. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2005.p.1265-1271.

[20] Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(3):186-9.

[21] Abou-Khalil B, Musilus KE. *Atlas of EEG & Seizure Semiology.* Elsevier;2006. p.1-5.

[22] Yener GG, Leuchter, AF, Jenden D, Read SL ve ark. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin. Electroencephalogr.* 1996;27 (2):61–68.

[23] 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.

[24] Yener G, Güntekin B, Tülay E, Başar E. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2009;462:193–197.

[25] Başar E. EEG-brain dynamics. *Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials.* Elsevier, Amsterdam;1980.p.412.

[26] Yordanova J, Kolev V. Single sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiology* 1998;35:116–126.

[27] Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Ripper B. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band. *Neurosci Lett.* 1997; 28;238(1-2):9-12.

[28] Başar E. Brain natural frequencies are causal factors for resonances and induced rhythms. In: Başar E, Bullock TH (eds) *Induced Rhythms in the Brain.* Boston: Birkhäuser; 1992.p.425-467.

[29] Gurtubay IG, Alegre M, Labarga A, Malanda A ve ark. Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. *Neurosci Lett.* 2004;367(1):6-9.

- [30] Schürmann M, Başar-Eroglu C, Başar E. Gamma responses in the EEG: elementary signals with multiple functional correlates. *Neuroreport*. 1997;8(7):1793-6.
- [31] Schürmann M, Başar-Eroglu C, Kolev V, Başar E. A new metric for analyzing single-trial event-related potentials (ERPs): application to human visual P300 delta response. *Neurosci Lett*. 1995;197(3):167-70.
- [32] Başar-Eroğlu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *International Journal of Neuroscience* 1991;60: 227-237.
- [33] Başar E. A Review Of Alpha Activity In Integrative Brain Function Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int J of Psychophysiol*. 2012; baskıda.
- [34] Başar-Eroğlu C, Demiralp T, Schürmann M, Başar E. Topological distribution of oddball 'P300' responses. *Int J of Psychophysiol*. 2001;39(2-3):213-220.
- [35] Başar E, Schürmann M, Demiralp T, Başar-Eroglu C, Ademoglu A. Event-related oscillations are 'real brain responses' - wavelet analysis and new strategies. *Int J of Psychophysiol* 2001;39 (2-3):91-127.
- [36] Başar E. Integrative brain activity: A treatise of sensory and cognitive functions based on oscillations. *Int J of Psychophysiol* 1998;30 (1-2):2.
- [37] Başar E. Brain function and oscillations: II. Integrative brain function. *Neurophysiology and Cognitive Processes*. Springer, Berlin;1999.p.474.
- [38] Başar E. Brain Function and Oscillations: I. Principles and Approaches, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1998. p.16-38.
- [39] Başar E. Memory and Brain Dynamic. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning and Memory. CRC Press, Boca Rato, 2004.
- [40] Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J. Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:428-41.

- [41] Miller R. Cortico-hippocampal interplay and the representation of contexts in the brain. Berlin, Springer, 1991.
- [42] Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neurosciences* 2002; 15: 1395–1399.
- [43] Gevins A, Smith ME, McEvoy L, et al. High resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty type of processing, and practice. *Cerebral Cortex* 1997;7:374–385.
- [44] Pesonen M, Björnberg CH, Hämäläinen H, Krause CM. Brain oscillatory 1-30 Hz EEG ERD/ERS responses during the different stages of an auditory memory search task. *Neurosci Lett.* 2006;399(1-2):45-50.
- [45] Herrmann CS, Senkowski D, Röttger S. Phase-locking and amplitude modulations of EEG alpha: Two measures reflect different cognitive processes in a working memory task. *Exp. Psychol.* 2004; 51(4): 311–8.
- [46] Yener GG. Alzheimer Hastalığında Olaya İlişkin Osilasyonlar. *Biyofizik Doktora Tezi* 2008, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- [47] Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 2001; 39(2-3):241-248.
- [48] 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; 2001. p.11-24.
- [49] Barry RJ, De Pascalis V, Hodder D, Clarke AR, 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.
- [50] Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Oscillatory brain theory: A new trend in neuroscience - The role of oscillatory processes in sensory and cognitive functions. *IEEE Eng Med Biol* 1999;18 (3): 56-66.

- [51] Başar E. Chaos in Brain Function. Berlin: Springer Publishers; 1990. p. 6-39.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc NY Acad Sci USA* 1989; 86:1698-1702.
- [55] Karakaş S, Erzenin OU, Başar E. A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. *Clin Neurophysiol* 2000;111: 1719–1732.
- [56] 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.
- [57] Karakaş S, Erzenin ÖU, Başar E. The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neurosci Lett* 2000;285(1):45-48.
- [58] 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* 2000; 284(1-2):97-100.
- [59] Klimesch W, Doppelmayr M, Schwaiger J, Winkler T, ve ark. Theta oscillations and the ERP old/new effect: independent phenomena? *Clin Neurophysiol* 2000;111(5):781-793.
- [60] Başar E, Schürmann M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol* 1997; 26(1-3):5-29.
- [61] Başar E, Yordanova J, Kolev V, Başar-Eroğlu C. Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? *Biol Cybern* 1997; 76(6),471-480.

- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Graben P. Estimating and improving the signal-to-noise ratio of time series by symbolic dynamics. *Phys Rev* 2001; 64: 051104-15.
- [67] Graben P, Saddy JD, Schlesewsky M, Kurths J. Symbolic dynamics of event-related brain potentials. *Phys Rev* 2000; 62: 5518-5541.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. A Bradford Book, Cambridge, Massachusetts, London, England: The MIT Press; 1995. p.1-358.
- [71] Fuster JM. Network Memory. *Trends Neurosci* 1997; 20:451-459.
- [72] Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, Frosch MP ve ark. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the

Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011 Jul;7(4):367-85.

[73] Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(9):902-15.

[74] Jack CR, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC ve ark. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65;1227-1231.

[75] Jack CR, Petersen, RC, Xu Y ve ark. Prediction of AD with MRI based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999;52:1397–1403.

[76] Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC ve ark. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-92.

[77] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG ve ark. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56(9):1133-42.

[78] Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A ve ark. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2):159-65.

[79] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94.

[80] Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2010;8:89.

[81] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B 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 May;7(3):270-9.

- [82] Britt WG , Hansen AM, Bhaskerrao S, Larsen JP ve ark. Mild cognitive impairment: prodromal Alzheimer's disease or something else? *J Alzheimers Dis.* 2011;27(3):543-51.
- [83] Schellenberg GD. Early Alzheimer's disease genetics.*J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):367-72.
- [84] Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron.* 2010 Oct 21;68(2):270-81.
- [85] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM ve ark. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol.* 2009 Apr;65(4):403-13.
- [86] Fagan T, Kagan B, Corbin D, Hwang W ve ark. Alzheimer Research Forum Live Discussion: Now you see them, now you don't: The amyloid channel hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2006 Jul;9(2):219-24.
- [87] Atiya M, Hyman BT, Albert MS, Killiany R. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003;17(3):177-95.
- [88] Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13(2):197-209.
- [89] Grundman M, Sencakova D, Jack CR Jr, Petersen RC ve ark. Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. *J Mol Neurosci.* 2002;19(1-2):23-7.
- [90] Kramer JH, Schuff N, Reed BR, Mungas D ve ark. Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(4):639-43.
- [91] Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA ve ark. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2006;63(5):665-72.
- [92] Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, Meltzer CC ve ark. Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2006;63(1):97-101.

- [93] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A ve ark. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*. 2001;22(4):529-39.
- [94] Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C ve ark. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):747-54.
- [95] Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY ve ark. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(4):441-7.
- [96] Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P ve ark. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):303-10.
- [97] Wolf H, Julin P, Gertz HJ, Winblad B ve ark. Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: evidence for brain reserve? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(10):995-1007.
- [98] Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1597-612.
- [99] Scahill RI, Fox NC. Longitudinal imaging in dementia. *Br J Radiol*. 2007;80 Spec No 2:S92-8.
- [100] Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M ve ark. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2004;56(1):27-35.
- [101] Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D ve ark. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiol Aging*. 1999;20(3):279-85.

- [102] Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*. 2001;21(1):194-200.
- [103] Lupien SJ, Evans A, Lord C, Mies J ve ark. Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):479-85.
- [104] Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage*. 2009;47(4):1196-206.
- [105] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.
- [106] Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol*. 2005 Sep;4(9):576-9.
- [107] Braak H, Braak E. Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathol*. 1991;1(3):213-6.
- [108] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
- [109] Anstey KJ, Hofer SM, Luszcz MA. Cross-sectional and longitudinal patterns of dedifferentiation in late-life cognitive and sensory function: the effects of age, ability, attrition, and occasion of measurement. *J Exp Psychol Gen*. 2003;132(3):470-87.
- [110] Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR ve ark. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*. 2002;58(10):1476-82.
- [111] Moretti DV, Pievani M, Geroldi C, Binetti G ve ark. Increasing hippocampal atrophy and cerebrovascular damage is differently associated with functional cortical coupling in MCI patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(4):323-32.

- [112] Jackson CE, Snyder PJ. Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2008 Jan;4(1 Suppl 1):S137-43.
- [113] Giannakopoulos P, Missonnier P, Kövari E, Gold G ve ark. Electrophysiological markers of rapid cognitive decline in mild cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci.* 2009;24:39-46.
- [114] Dauwels J, Vialatte F, Latchoumane C, Jeong J ve ark. EEG synchrony analysis for early diagnosis of Alzheimer's disease: a study with several synchrony measures and EEG data sets. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:2224-7.
- [115] Zappoli R, Versari A, Paganini M, Arnetoli G ve ark. Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16(6):341-76.
- [116] Elmståhl S, Rosén I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997;8(3):180-7.
- [117] Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P ve ark. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(11):1961-7.
- [118] Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M ve ark. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21(4):533-40.
- [119] Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G ve ark. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;117(2):252-68.

- [120] Osipova D, Rantanen K, Ahveninen J, Ylikoski R ve ark. Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett*. 2006;405(1-2):57-61.
- [121] Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Toscano L ve ark. White-matter vascular lesions correlate with alpha EEG sources in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1707-20.
- [122] Babiloni C, Pievani M, Vecchio F, Geroldi C ve ark. White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(5):1431-43.
- [123] Moretti DV, Miniussi C, Frisoni GB, Geroldi C ve ark. Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(12):2716-29.
- [124] Golob EJ, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):740-52.
- [125] Polich J, Pitzer A. P300 and Alzheimer's disease: oddball task difficulty and modality effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;50:281-7.
- [126] Pokryszko A, Podemski R, Bilińska M. Clinical-electrophysiological characteristics of Alzheimer's dementia and cerebrovascular dementia based on determination of cerebral refraction time. *Neurol Neurochir Pol*. 1999;33(2):321-30.
- [127] Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B. Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;99(5):458-72.
- [128] Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978;44(4):447-58.

- [129] Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*. 1978;101(4):635-48.
- [130] Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K ve ark. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology*. 2002;39(2):175-81.
- [131] Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(1):151-61.
- [132] Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77(3):179-89.
- [133] Golob EJ, Starr A. Effects of stimulus sequence on event-related potentials and reaction time during target detection in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(8):1438-49.
- [134] Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic 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(5):405-12.
- [135] Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci*. 2008;9:107.
- [136] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA ve ark. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
- [137] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49.
- [138] Öktem Ö., Nöropsikoloji uygulamaları. Ed; Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara. 2003; 233- 235.

- [139] Wechsler D, Wechsler Memory Scale - Third Edition. The Psychological Corporation: San Antonio, TX, 1997.
- [140] Trenerry MR, Crosson B ve DeBoe J. Stroop Neuropsychological Screening Test: Manual. Psychological Assessment Resources; Odessa, FL, 1989.
- [141] Dastjerdi M, Foster BL, Nasrullah S, Rauschecker AM ve ark. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3023-8.
- [142] Schürmann M, Başar E. Topography of alpha and theta oscillatory responses upon auditory and visual stimuli in humans. *Biol Cybern*. 1994;72(2):161-74.
- [143] Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Brain oscillations in perception and memory. *Int J Psychophysiol* 2000; 35 (2-3): 95-124.
- [144] Aktaş G. Alzheimer Hastalığı Ve Hafif Kognitif Bozukluk Olgularında Korteks Ve Tüm Beyin Volümünün Ve Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının, Kontrol Grubu İle Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. 2012. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
- [145] Schmiedt-Fehr C, Basar-Eroglu C. Event-related delta and theta brain oscillations reflect age-related changes in both a general and a specific neuronal inhibitory mechanism. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(6):1156-67.
- [146] 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(9):1444-52.
- [147] Missonnier P, Herrmann FR, Michon A, Fazio-Costa L ve ark. Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *J Neural Transm*. 2010;117(4):489-98.
- [148] Başar E, Güntekin B, Atagün I, Turp B ve ark. Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cognitive Neurodynamics* 2012;6(1):11-20.

- [149] Özerdem A, Güntekin B, Tunca Z, Başar E. Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. *Brain Res.* 2008;1235:98-108.
- [150] Özerdem A, Kocaaslan S, Tunca Z, Başar E. Event related oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2008;444(1):5-10.
- [151] Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):106-12.
- [152] Lee YJ, Zhu YS, Xu YH, Shen MF ve ark. Detection of non-linearity in the EEG of schizophrenic patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(7):1288-94.
- [153] Başar-Eroğlu C, Schmiedt-Fehr C, Mathes, Zimmermann J ve ark. Are oscillatory brain responses generally reduced in schizophrenia during long sustained attentional processing? *Int. J. Psychophysiol.* 2009; 71(1): 75–83.
- [154] Başar-Eroğlu C, Schmiedt-Fehr C, Marbach S, Brand A ve ark. Altered oscillatory alpha and theta Networks in schizophrenia. *Brain Res.* 2008;1235:143–52.
- [155] Haenschel C, Bittner RA, Haertling F, Rotarska-Jagiela A ve ark. Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64 (11): 1229–1240.
- [156] Haig AR, Gordon E, De Pascalis V, Meares RA ve ark. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin. Neurophysiol.* 2000;111 (8): 1461–1468.
- [157] Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol.* 2005;116 (12):2719–2733.
- [158] Lee KH, Williams LM, Haig A, Goldberg E ve ark. An integration of 40 Hz Gamma and phasic arousal: novelty and routinization processing in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2001;112 (8):1499–1507.

- [159] Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF ve ark. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.* 2003;23 (19):7407–7411.
- [160] Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA ve ark. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004;101 (49):17288–17293.
- [161] Schmiedt C, Brand A, Hildebrandt H, Basar-Eroglu C. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2005;25 (3): 936–947.
- [162] Basar-Eroglu C, Mathes B, Brand A, Schmiedt-Fehr C Occipital gamma response to auditory stimulation in patients with schizophrenia. *Int J of Psychophysiol* 2011;79:3–8.
- [163] Buckner RL, Vincent JL. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage* 2007;37 (4):1091–1099.
- [164] Spencer KM, Niznikiewicz MA, Shenton ME, McCarley RW. Sensory evoked gamma oscillations in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2008; 63 (8):744–747.
- [165] Yener GG, Başar E. Brain Oscillations As Biomarkers In Neuropsychiatric Disorders: Following an Interactive Panel Discussion and Synopsis. 2012. Baskıda
- [166] Yener GG, Başar E. Biomarkers In Alzheimer’s Disease With A Special Emphasis On Event-Related Oscillatory Responses. 2012. Baskıda
- [167] Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006;52:155–168.
- [168] Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherence in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res.* 2008; 1235:109–116.
- [169] Başar E, Güntekin B, Tülay E, Yener GG. Evoked and Event Related Coherence of Alzheimer Patients Manifest Differentiation of Sensory-Cognitive Networks. *Brain Research* 2010;1357:79–90.

- [170] Özerdem A, Güntekin B, Atagün I, Turp B ve ark. Reduced long distance gamma (28-48 Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;132(3):325-32.
- [171] Stampfer HG, Başar E. Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. *Int J Neurosci.* 1985;26(3-4):181-96.
- [172] Demiralp T, Başar E. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int J Psychophysiol.* 1992;13(2):147-60.
- [173] Başar-Eroğlu C, Başar E, Demiralp T, ve ark. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology* 1992; 13: 161–179.
- [174] Schürmann M, Başar-Eroglu C, Kolev V, Başar, E. Delta responses and cognitive processing: single trial evaluations of human visual P300. *Int. J. Psychophysiol.* 2001;39: 229–239.
- [175] Perry RJ, Hodges JR. Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurosci.* 2003;18(2):221-6.
- [176] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-1270.
- [177] Başar E, Güntekin B. A Short Review Of Alpha Activity In Cognitive Processes And In Cognitive Impairment. *Int J of Psychophysiol.* 2012, baskıda.
- [178] Basar-Eroglu C, Struber D, Schurmann M, Stadler, M ve ark. Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *Int. J. Psychophysiol.* 1996;24 (1–2):101–112.
- [179] Sakowitz OW, Schürmann M, Başar E. Oscillatory frontal theta responses are increased upon bisensory stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111: 884–93.

- [180] Jacobs J, Hwang G, Curran T, Kahana M J. EEG oscillations and recognition memory: Theta correlates of memory retrieval and decision making. *NeuroImage* 2006;32: 978–987.
- [181] Öniz A. Beyinde Delta, Teta ve Alfa Osilasyon Yanıtlarının Işığında Öğrenme Süreçleri. *Biyofizik Doktora Tezi*. 2006, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- [182] Başar E, Güntekin B, Öniz A. Principles of Oscillatory Brain Dynamics and a Treatise of Recognition of Faces and Facial Expressions. Volume on ERD of the Series *Prog Brain Res*. 2006;159:43-62.
- [183] Başar E, Başar-Eroğlu C, Güntekin B, Yener GG. Brain's Alpha, Beta, Gamma, Delta and Theta Oscillations in Neuropsychiatric Diseases: Proposal for Biomarker Strategies. *Clinical Neurophysiology*, 2012, baskıda.
- [184] Karakaş S. A descriptive framework for information processing: an integrative approach. *Int J Psychophysiol* 1997; 26(1–3): 353–68.
- [185] Creutzfeldt OD. *Cortex Cerebri. Performance, structural and functional organization of the cortex*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1993.
- [186] Pfurtscheller, G., Neuper, C., Andrew, C., Edlinger, G., 1997. Foot and hand area mu rhythms. *Int. J. Psychophysiol*. 26, 121–135.
- [187] 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(1):158-72.
- [188] Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*. 1997;7(4):374-85.
- [189] Güntekin B, Başar E. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *Int. J. Psychophysiol*. 2007;64(1): 91–100.

- [190] Kikuchi M, Wada Y, Takeda T, Oe H, Hashimoto T, Koshino Y. EEG harmonic responses to phonic stimulation in normal aging and Alzheimer's disease: differences in interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1045–1051
- [191] Hogan MJ, Swanwick GRJ, Kaiser J, Rowan M, Lawlor B. Memory-related EEG power and coherence reduction in mild Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol.* 2003;49:147–163.
- [192] Lee PS, Chen YS, Hsieh JC, Su TP, Chen LF. Distinct neuronal oscillatory responses between patients with bipolar and unipolar disorders: a magnetoencephalographic study. *J Affect Disord.* 2010;123(1-3):270-5.
- [193] Sauseng P, Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:1001–1013.
- [194] Hong LE, Buchanan RW, Thaker GK, Shepard PD ve ark. Beta (~16 Hz) frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans. *Psychophysiology.* **2008**;45(2):197-204.
- [195] Başar E, Demir N, Gönder A, Ungan P. Combined dynamics of EEG and evoked potentials I. Studies of simultaneously recorded EEG-EPograms in the auditory pathway, reticular formation and hippocampus of the cat brain during the waking stage. *Biological Cybernetics* 1979;24:1-19.
- [196] Güntekin B, Başar E. Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neuroscience Letters* 2010;483:173–178.
- [197] Özgören M, Başar-Eroğlu C, Başar E. Beta oscillations in face recognition, *Int J Psychophysiol* 2005;55: 51– 59.
- [198] Güntekin B, Başar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neurosci Lett.* 2007; 424(2): 94-9.

- [199] Güntekin B, Başar E. Facial affect manifested by multiple oscillations. *Int J Psychophysiol.* 2009 Jan;71(1):31-6.
- [200] Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Res.* 2008, 1235:172-193.
- [201] Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M ve ark. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: a comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 2000; 97(13):7645–7650.
- [202] Herrmann CS, Munk MH, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci.* 2004;8(8):347-55.
- [203] Herrmann CS, Kaiser J. EEG γ -band responses reflect human behavior: an overview. *Int J Psychophysiol.* 2011;79(1):1-2.
- [204] Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci.* 1997;17(2):722-34.
- [205] Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S ve ark. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol.* 2007;64(1):24-30.
- [206] Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K ve ark. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature.* 1993;364(6432):59-60.
- [207] Karakaş S, Başar-Eroglu C, Ozesmi C, Kafadar H ve ark. Gamma response of the brain: a multifunctional oscillation that represents bottom-up with top-down processing. *Int J Psychophysiol.* 2001;39(2-3):137-50.

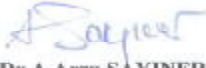
- [208] Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. 2009 Nov;19(11):1055-64.
- [209] Markesbery WR. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):221-8.
- [210] 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(2):178-84.
- [211] Steriade M. Brainstem activation of thalamocortical systems. *Brain Res Bull*. 1999;50(5-6):391-2.
- [212] Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL ve ark. Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron*. 2004;42(2):253-68.
- [213] Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W ve ark. Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cereb. Cortex* 2006;16: 280–290.
- [214] Berke JD, Hetrick V, Breck J, Greene RW. Transient 23-30 Hz oscillations in mouse hippocampus during exploration of novel environments. *Hippocampus*. 2008;18(5):519-29.
- [215] Zaehle T, Herrmann CS. Neural synchrony and white matter variations in the human brain--relation between evoked γ frequency and corpus callosum morphology. *Int J Psychophysiol*. 2011;79(1):49-54.
- [216] Freeman WJ, Rogers LJ. Fine temporal resolution of analytic phase reveals episodic synchronization by state transitions in gamma EEGs. *J Neurophysiol*. 2002;87(2):937-45.
- [217] Llinás RR, Choi S, Urbano FJ, Shin HS. Gamma-band deficiency and abnormal thalamocortical activity in P/Q-type channel mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(45):17819-24.

[218] Muthukumaraswamy SD, Singh KD, Swettenham JB, Jones DK. Visual gamma oscillations and evoked responses: variability, repeatability and structural MRI correlates. *Neuroimage*. 2010;49(4):3349-57.

9. EKLER

EK 1 ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

<p>Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Doç.Dr.Servet AKAR Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p> <p>Etik Kurul Sekreteri Hatice İÇCİ</p>	<p>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 30 Nisan 2009 tarih ve 09/09/2009 no.lu toplantısında; 84/2009 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Görsev YENER'in proje yöneticisi ve Psikolog Pınar KURT'un sorumlusu olduğu, "Hafif kognitif bozuklukta olay ilişkili potansiyeller ve volumetrik manyetik rezonans görüntüleme ile korelasyonu" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> Prof. Dr.A.Arzu SAYINER Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>
---	--

Tel: 0232 412 22 54

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/17-22	Tarih: 10.05.2012
	Prof.Dr.Görsev YENER'in sorumlusu Psikolog Pınar KURT'un proje yürütücüsü olduğu "Hafif Kognitif Bozukluk'ta Olay İlişkili Potansiyeller ve Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Korelasyonu" isimli klinik araştırmaya ait 26.04.2012 tarihli araştırmacı tarafından gönderilen yazıya ilişkin; Çalışma isminin "Hafif Kognitif Bozukluk'ta İşitsel Olaya İlişkin Osilasyonlar ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Korelasyonu" olarak değiştirilmesinin etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK-2 ÖZGEÇMİŞ

1. GENEL

DÜZENLEME TARİHİ	: 15/08/2011
T.C. KİMLİK NO	: 29674871914
ÜNVANI ADI SOYADI	: Uzm. Psk. Pınar KURT
YAZIŞMA ADRESİ	: Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi 35340 İnciraltı - İzmir
DOĞUM TARİHİ ve YERİ	: 27/06/1974 İstanbul
TEL : 0232 412 40 77	GSM: 0505 525 17 75
E-POSTA : pınar.kurt@deu.edu.tr	FAKS : 0232 277 77 21

2. EĞİTİM (Son aldığınız dereceden / diplomadan başlayarak yazınız)

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE (*)	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2008-	Doktora	Dokuz Eylül Üniv.	Sinirbilimler ABD
2006-2008	Y. Lisans	Dokuz Eylül Üniv.	Sinirbilimler ABD
1999	Lisans	Ankara Üniv.	Psikoloji

(*) Diploma Türü (Lisans, Y.Lisans, vb.)

3. AKADEMİK ve MESLEKİ DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	ÜNİVERSİTE	BÖLÜM
2006 -	Uzm. Psk.	Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fakültesi	Nöroloji ABD
2002 – 2006	Psk.	Dokuz Eylül Üniv. Hastanesi	Başhekimlik / İnsan Kaynakları Birimi

4. YAYIN BİLGİLERİ

ISI indexine kayıtlı dergilerde yayınlanan	5
Diğer indexlere kayıtlı / Hakemli dergilerde yayınlanan	2
Indexlere kayıtlı / Hakemli konferans kitaplarında yayınlanan	2
Diğer yayınlar	
TOPLAM	9

5. YAYINLARINIZA ALDIĞINIZ TOPLAM ATIF SAYISI (Web of Science'a göre) :

6. PROJE DENEYİMİ

YER ALDIĞINIZ PROJE SAYISI	Proje yürütücüsü olarak	Araştırmacı olarak
Kurumsal (BAP vb.)		
Ulusal		
Uluslararası		2

7. DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER (Hakemlik/Danışmanlık/Editörlük Deneyimi)

Son bir yılda uluslararası indekslere kayıtlı makale/derleme için yaptığınız danışmanlık sayısı			
Son bir yılda projeler için yaptığınız danışmanlık sayısı			
Danışmanlığını yaptığınız öğrenci sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Y.Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Editör/Yardımcı Editör olduğunuz dergiler	1- Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2- 3-		

8. SEÇİLMİŞ YAYINLAR (Proje konusuyla ilgili en önemli 5 yayınıız)

YAZAR(LAR)	MAKALE/BİLDİRİ BAŞLIĞI	DERGİ/TOPLANTI ADI	CİLT/SAYI/SAYFA	TARİH
Kurt P, Yener G, Oğuz M.	Impaired digit span can predict further cognitive decline in elderly people with subjective memory complaint: a preliminary result.	Aging & Mental Health	15 (3): 364-369	2011
Yener GG, Yılmaz M, Oguz M, Kurt P.	Movement Related Cortical Potentials In Early Alzheimer's Disease.	Journal of Neurological Sciences [Turkish]	27 (2): 150-159	2010
Çolakoğlu BD, Kurt P, Çapa Kaya G, Yener G.	Farklı Bir Demans Sendromu: Posterior Kortikal Atrofi: Klinik, Kognitif Değerlendirme ve Beyin Spect Bulguları.	Archives of Neuropsychiatry.	47(3):201-206	2010
Keskinoglu P., Uçku R., Yener G., Yaka E., Kurt P., Tunca Z.	Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in communitydwelling educated and uneducated elderly.	Int J Geriatr Psychiatry,	24(11):1242-50	2009
Akdal G., Yener G., Kurt P., Cummings JL.	Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with vitamin B12 deficiency.	Neurocase	iFirst, 1- 4.	2008

9. YAYINLAR DIŞINDA PROJE KONUSU İLE İLGİLİ EN ÖNEMLİ 5 FAALİYET
(Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)

10. PROJE KONUSUNDA YETKİNLİĞİNİZİ VURGULAMAK İÇİN GEREKLİ GÖRDÜĞÜNÜZ DİĞER BİLGİLER

--