

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALZHEIMER HASTALIĞINDA
OLAYA İLİŞKİN OSİLYONLAR**

GÖRSEV GÜLMEN YENER

BİYO FİZİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA
OLAYA İLİŞKİN OSİLYONLAR**

GÖRSEV GÜLMEN YENER

BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Erol Başar

İÇİNDEKİLER

1.	Türkçe ve İngilizce Özet, Anahtar sözcükler.....	1
2	GİRİŞ.....	3
	2.1 Sunuş ve amaç	3
	2.2. Genel Bilgiler.....	8
	2.2.1 Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri.....	8
	2.2.2 Frontal Lob ve İşlevleri.....	10
	2.2.3 Alzheimer Hastalığı.....	11
	2.2.4 Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Asetilkolinesteraz İnhibitörleri.....	12
3	YÖNTEMLER.....	15
	3.1 Olguların özellikleri.....	15
	3.2 Uyarıcı ve paradigmlar.....	16
	3.2.1 Analiz.....	16
	3.2.2 Uyarıcı.....	17
	3.3 EEG Kaydı	17
	3.3.1 Olaya İlişkin Potansiyel ve Olaya İlişkin Osilasyonların Hesaplanması.....	18
	3.3.2 Amplitüd frekans Karakteristikleri ve Dijital Filtreleme	18
	3.3.3 Tek Süpürümlerin Faz Kilitlenmesi Analizi.....	18
	3.4. İstatistiksel Analiz	19
4.	BULGULAR.....	19
	4.1. Tepe Amplitüd Ölçümleri	19
	4.2. Teta Faz Kilitlenmesi Ölçümleri	23
	4.2.1. Tedavi Almayan Alzheimer Grubu	23
	4.2.2. Kontrol Grubu.....	24
	4.2.3. Tedavi Alan Alzheimer Grubu.....	24
5.	TARTIŞMA	27
	5.1. P300 ve jeneratörleri.....	27
	5.2. Alzheimer Tipi Demansta Beyin Osilasyonlarının Topolojik Dağılımı ve Frekans Aralıkları	28
	5.3. Teta ve Delta Osilasyon Aktivitelerinin Kolinergik Tedaviye Yanıtlarının Farklılığı.....	28
	5.4. Nöropsikiyatrik Klinik Araştırmalar ve Beyin Osilasyon Yanıtları	32
6.	KAYNAKLAR	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grup özellikleri

Tablo 2. Özgül frekans bantlarında ortalama (standart sapma) tepe amplitüdüleri.

Tablo 3. C_3 ve C_z yerleşimli elektrodalarda delta frekans bantlarında osilasyon yanıtlarının ortalama (standart sapma) tepe amplitüdüleri (mikroV) ve post-hoc Wilcoxon eşleştirilmiş testi ile karşılaştırılması

Tablo 4. F_3 ve F_4 yerleşimli elektrodalarda Z dönüşümlü tek süpürüm korelasyon katsayılarının grup ortalamaları.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gruplardan örnek birer olgunun C_z elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasıyla hedef uyararla elde edilen, delta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının tek süpürümleri ve olgunun ortalaması.

Şekil 2. Her grubun C_3 ve C_z elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasıyla hedef uyararla elde edilen, delta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının grup ortalamaları.

Şekil 3. Gruplardan örnek birer olgunun F_3 elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasıyla hedef uyararla elde edilen, teta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının tek süpürümleri ve olgunun ortalaması.

Şekil 4. Her grubun F_3 elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasındaki hedef uyararla elde edilen, teta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının grup ortalamaları

KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

AFK: Amplitüd Frekans Karakteristiği

HFD: Hızlı Fourier dönüşümü

UP: Uyarılma Potansiyeli

OİP: Olaya İlişkin Potansiyeller

OİO: Olaya İlişkin Osilasyonlar

AKEİ: Asetilkolinesteraz inhibitörü

Ak: Asetil kolin

PET: Positron emisyon tomografisi

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

LTP: Uzun süreli potensiyasyon

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

Terimlerin İngilizce Karşılıkları

Basit-bağlanma: Simple-binding

Çalışan bellek: Working memory

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Amplitüd Frekans Karakteristiği (AFK): Amplitude Frequency Characteristics (AFC)

Genel ortalama: Grand average

Hızlı Fourier dönüşümü: Fast Fourier Transformation, FFT

Korelasyon katsayısı: Correlation coefficient

LTP: Long term potentiation

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

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

SPECT: Single photon emission tomography

Süper-bağlanma: Super-binding

Süper-sinerji: Super-synergy

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

Uyarılma Potansiyeli (UP): Evoked Potential (EP)

Z-değeri: Z-value

TEŞEKKÜR

Tıp doktorluğundan emekliliği hak etmeme iki yıl kala doktora tezimi tamamlamış bulunmaktayım. Çevremde niye böyle bir istek duyduğumu merak edenler oldu. Öncelikle bu işe, kendime de nedenini sormadan başladığımı itiraf etmeliyim. Neden, belki öğrencilikten emekli olma dileği olabilir; ancak hissettiğim, bunu yapmaktan hoşlandığım oldu. Süreç içinde dostluklar edindim; konusu felsefe olsun, grup ya da beyin dinamiği olsun, sormayı öğrendiğim bazı soruların cevaplarını kazandım. Başta, danışmanlığımı yapan, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Erol Başar olmak üzere, doktora çalışmalarımı zevkli ve üretken hale getiren herkese; dostluğu ve teknik destekleri için Dr. Bahar Güntekin'e, doktora çalışmaları süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Adile Öniz'e, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e, Doç. Dr. Murat Özgören'e ve Timuçin Eriş'e teşekkürü borç biliyorum. Doktora yapmamı en başından bugüne dek destekleyen eşim ve en iyi arkadaşım Galip Yener'e ise ayrıca teşekkür ediyorum.

Görsev G. Yener, Aralık 2007, İzmir

1. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER

ALZHEİMER HASTALIĞINDA OLAYA İLİŞKİN OSİLYASYONLAR

Alzheimer hastalığı tipi demansta (AH) beyin patolojisi iyi bilinmektedir. Bu tez, AH tipi demansı olan bireylerde beyin patolojisinin yarattığı beyin dinamiği değişikliklerini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

Beynin dinamik cevaplarının analizi, olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Denemelere katılan yirmi sağlıklı, yirmi-iki AH tipi demansı olan bireye uyaran olarak görsel uyaranla klasik P300 oddball paradigması verilmiştir. AH tipi demanslı bireyler hastalık süresi, yaş, cinsiyet, eğitim yönünden bire bir eşleştirilmiş iki gruba ayrılmıştır: 1) Kolinesteraz inhibitörü ilaç kullanan; 2) İlaç başlanmamış AH olgu grupları. EEG kaydı onüç elektrottan (F3, F4, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2) alınmış ve olaya ilişkin potansiyeller seçici olarak 0.5-3.5 Hz (delta), 5-8.5 Hz (teta), 9-13 Hz (alfa), 15-24 Hz (beta) frekans dilimlerinde dijital olarak filtrelenmiş ve maksimum tepe amplitüdüleri ölçülmüştür. Bunun dışında bellek yükü ile yakın ilişkili bulunan teta frekans bant aralığında faz kilitlenmesi incelenmiştir.

Sağlıklı yaşlı kontrollerle demanslı bireylerin özellikle delta frekans bantlarında tepe amplitüdüleri Cz ve C3 elektrodlarında fark göstermiş ($F(9,120)=2.228$; $p=0.022$), tedavi alan ve almayan demanslı bireyler arasında fark saptanmamıştır. Öte yandan tedavi alan AH olgularıyla sağlıklı kontroller ($p= 0.044$) ve tedavi almayan AH olguları ($P= 0.026$) arasında teta frekans aralığındaki faz kilitlenmesi F3 elektrodunda farklılık göstermiştir.

Gündelik kullanımda, delta frekans aralığındaki OİO yanıtlarının demans tanısında, teta frekans aralığındaki yanıtların ise tedavi izleminde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Sonuçlar, olaya ilişkin salınımların AH tipi demansta beyin dinamiklerini incelemeye ve kolinerjik tedaviye yanıtlarını izlemeye yararlı olacağını göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Alzheimer, demans, osilasyonlar, delta, teta, vizüel, P300, EEG, olaya ilişkin potansiyeller, ERP

EVENT RELATED OSCILLATIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE

The brain pathology in Alzheimer type of dementia (AD) is well known. This thesis has been planned to investigate the changes in brain dynamics in subjects with AD. The analysis of brain dynamic responses have been realized by means of event related oscillations (ERO). The classical visual P300 oddball paradigm has been given to the twenty healthy elderly control subjects and twenty-two AD subjects. AD group has been divided into two groups: those treated by cholinesterase inhibitors and de novo. Two AD groups have been matched by disease duration, gender, education and age. Both patient groups consisted of eleven subjects. EEG was recorded from 13 scalp electrodes (F3, F4, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2). The mean peak amplitudes at the frequency ranges of 0.5-3.5 Hz (delta), 5-8.5 Hz (theta), 9-13 Hz (alpha), 15-24 Hz (beta) were digitally filtered and analysed. In addition, theta phase locking which is considered as closely related to memory was also investigated.

Significant differences in peak amplitudes of delta frequency range were seen between the groups at mid- and left central regions, (Cz, C3) being higher in healthy controls than either patient group ($F(9,120)=2.228$; $p=0.022$). The phase locking of theta oscillations at F3 location was significantly higher in treated AD group than either healthy controls ($p=0.044$) or de novo AD ($p=0.026$) groups.

In clinical practice, ERO in delta frequency ranges may be adjunctive for diagnostic purposes, whereas theta responses may help monitoring the treatment responses. This study once more supports the importance of oscillatory event related potentials for investigating AD brain dynamics.

Keywords: Alzheimer, dementia, oscillations, delta, theta, visual, P300, EEG, event related potentials, ERP

2. GİRİŞ

2.1. SUNUŞ ve AMAÇ

Platon, Theaetatus adlı yapıtında Sokrates'in genç öğrencisi Theaetatus'la konuşmasını şöyle aktarır: “Zihnimiz bir balmumu yumağından oluşur; büyüklüğü ve kıvamı kişiden kişiye değişir. Bellek, ilham perilerinin annesi olan Mnemosyne'nin bizlere armağanıdır”.

Aristoteles de Platon gibi balmumu metaforunu sürdürür. “De memoria et reminiscentia”da “Duyularca elde edilen deneyim belleğimizde tıpkı mühürün bıraktığı gibi bir imge bırakır” der. “Hastayken nasıl akan bir su üzerine mühür çıkmazsa bellek de oluşamaz. Çocuklar gibi çok hızlı olanların belleği yumuşaktır, imge hızlı kaybolur, yaşlılar gibi çok yavaş olanlarınsa çok serttir, imge oluşamaz”. Galen'in yaklaşık 1500 yıl geçerliliğini sürdüren görüşlerine göre, “spiritus animales” beynin kıvrımlarında veya karıncıklarında depolanan uçucu bir maddedir ve beynin en arka bölümündeki karıncık bellek için ayrılmıştır. Aquinolu Tomasso'ya 1274'de aziz payesi verildiğinde ünü özellikle belleğinin üstünlüğü üzerine kuruluydu. Ne var ki, bu denli güçlü bir bellek sezgi ve hayalgücüne yer bırakmayabilir. Einstein'ın dehası, bilinenlerden uzakta duran sezgilerine güvenmesinde yatar. Bellek ve hayalgücünün-“memoria” ve “imaginatio”- karşıtlığı ortaçağ çizimlerinde de kendini gösterir. Ancak bellek olmaksızın yaratıcılık da gerçekleşemez.

Robert Hooke 1682'de bellek teorisini oluştururken fosfor içeren “Polonya Taşı” gibi mekanik benzetmeleri kullanmıştır. Işığı depolayıp sonra da karanlıkta yayan bu madde, bellek kuramlarının anlatımında yerini bulmuştur. Hooke bütün bellek süreçlerine maddi açıklamalar getirilebileceğini öne sürüyordu. Ona göre her duyu beyindeki özel bir maddeyle bağlantılıydı; bu madde o duyu yoluyla beyne ulaşan izlenimleri saklayacak ve yeniden üretilmesini sağlayacak yapıdaydı. Hooke, ruhu bellekten ayrı tutmuş ve Kartezyen ikicilikten yola çıkarak belleği bir madde olarak göstermiştir. (1). Kartezyen ikiciliğin yaratıcısı Descartes'ın felsefesi ise üç ana düşünceye dayanır: 1) Ruh ile beden arasındaki ikicilik; 2) Matematik yöntem; 3) “Düşünüyorum öyleyse varım” önermesi. Bu üç düşünce, birbiriyle sıkı sıkıya bağlantılıdır. (2). Kartezyen evren bir makinedir, bu mekanik ilkeler yalnız cansız doğa için değil, canlılar ve organik doğa için de geçerlidir. Descartes'in öne sürdüğü “bête machine” teorisinde hayvanların

otomat olduğu ve hareketlerinin makinelerdekine benzer biçimde olduğu ileri sürülür. Descartes'a göre belleğin işleyişi de aynı mekanik ilkelere dayanır. Hooke'un çağdaşlarından ve karşıtlarından yeni Platoncu Henry More ise, "belleğin Hooke'un öne sürdüğü gibi beyindeki bir şekil, leke, *salınım* ya da hareket olmadığını; ruhun içinde yer aldığını" belirtmiştir. Hooke, "Explication of Memory" adlı kitabında matematiği alanına sokar. Bu nedenlerle modern psikolojinin başlangıcını Hooke'ta aramak gerekir. Bellek psikofiziğinin yaratıcılarından Ebbinghaus 1885'te "Über das Gedächtnis"te deney dizilerini ve sonuçlarını ayrıntılı aktarmış, unutma eğrileriyle belleğin matematiğini oluşturmaya çalışmış ve bu yöntemlerin yaygınlık kazanmasını sağlamıştır (1) .

Freud 1900'lerde "Rüyaların Yorumu"nda insanın duygularının iki farklı sistemin çalışmasına bağlanabileceğini belirtmiştir. Bunlardan ilki olan "algısal bilinç" algıları kaydeder ama iz bırakmaz, her yeni deneyimde bir "tabula rasa" ya da boş bir yap-boz tahtası gibidir. Bu sistemin arkasında ise "bellek sistemi" yer alır ve algıların kalıcı izlerini taşır. Bu iki işlevin bir aradalığı ise sinirbilimlerle uğraşanların temel araştırma konularından biridir. Freud'a göre, "zihin bu işlevleri iki ayrı ama birbiriyle ilişkili parça ya da sistem arasında bölüştürerek çözer". Uyarı alan tabaka, kalıcı izler oluşturmaz, belleğin temelleri bu tabakaya bitişik başka sistemlerde ortaya çıkar" (1). Sinirbilimlerde 20. yüzyılı özetlemek için bu cümlenin araştırılması yeterlidir. Hooke'un XVII. yüzyılda öne sürdüğü gibi *belleğin aslında beyinde bir salınım olduğu* (3) düşüncesi beyin dinamiğinin XX. yüzyılda en çok araştırılan konularından birisi olmuştur.

Bellek olmasaydı hiç kimse Mnemosyne'nin kızlarının ürettiklerinden yararlanamazdı: sesler dağılır gider; şiir dizeleri, görüntüler silinirdi. Latince'de bir mühür mumuna benzerlik gösteren "impression" sözcüğü, Türkçe'de ezberlemekle ilgili "hafıza", ve zihne derinlemesine işlemek anlamındaki "bellek" terimleri zihnimize yazılmayı çağırır.

Mentia Yunanca'da akıl ya da zihin anlamına gelir. Demans ise bunamaya eş anlamlı kullanılır ve etimolojik olarak akılsızlaşma anlamını taşır. Belleğin ilk önce etkilendiği bunama gerek gündelik yaşantımızda gerekse klinik tıp uygulamalarında sıkça karşılaşılan bir durumdur. Demans edebiyatta da ilgi görmüş, Shakespeare'den Leyla Erbil'e her çağda edebiyatçıların esin kaynağı olmuştur. Karanlığın Günü'nde Leyla Erbil, annesinin bellek kaybıyla toplumun

bellek kaybının bağlantısını kurar, amnezinin otobiyografik öğelerle donatılmış romanını yazar. Demanslı bir yaşlının çocukları tarafından incitilmesini konu alan Shakespeare'in Kral Lear'inde ise hastaların yaşadığı sanrılar ve halusinasyona ait bölümler bulunur.

Demans (bunama) farklı türden nedenlerle ortaya çıkan geniş bir klinik yelpazedir. Alzheimer hastalığı (AH) yaşlı bireylerin en fazla etkilendiği nöropsikiyatrik hastalıktır. AH, tüm demansların yaklaşık üçte ikisini oluşturur; bilişsel işlevlerde, bellekte ve edinilmiş entelektüel becerilerde ilerleyici bir çöküntü ile gider; çeşitli davranış sorunları ile seyredir.

İzmir'de düşük sosyoekonomik düzeyli altmışbeş yaş üzeri toplum temelli bir çalışmada demans oranının % 22'lere ulaştığı belirtilmiştir (4). AH prevalansı 65 yaş üzerinde % 3'e, 85 yaş üzerinde ise % 47'ye kadar çıkmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 15 milyon AH olgusunun bulunduğu tahmin edilmektedir (5).

Klinik olarak AH'de ana belirti ilerleyici bellek kaybıdır. Lisan bozuklukları da (anomi, ekolali, anlama bozukluğu, agrafi, aleksi) erken belirtiler arasındadır. Apraksi, görsel uzamsal işlev bozuklukları, hesaplama zorlukları ve agnozi gibi kognitif alan kayıpları yavaş ortaya çıkan bulgulardır. Hastalığın ileri dönemlerinde temel motor beceriler bile kaybedilir (6,7). AH'nin seyri sırasında çeşitli davranış bozuklukları da klinik tabloya eşlik eder. Çoğu çalışmada AH'de başlangıçta en sık görülen davranış bozukluğunun içe kapanma ve apati olduğu belirtilmektedir. Ayrıca anksiyete, irritabilite, ajitasyon ve psikotik belirtiler gözlenir (8,9). Günümüzde AH'nin tanısında ve tedavi izleminde nöropsikolojik testler dışında objektif olarak SPECT ve PET cihazları kullanılsa da bu incelemelerin rutin kullanımı yüksek maliyetleri nedeni ile kısıtlıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar ise tanısal değeri açısından henüz hak ettiği yeri bulmamıştır.

AH'de farklı sinyal işleme yöntemleri kullanılarak spontan EEG değişiklikleri araştırılmıştır (10). Spontan EEG'de teta aktivitesi, AH'de kontrol ve frontotemporal demans olgularındakinden farklı bulunmuştur. Bu çalışmada tanısal doğruluk oranı 26 AH ve 13 FTD olgusunun ayrımı için %85, 13 FTD ve 27 kontrol olgusunun ayrımı için %100 olarak bildirilmiştir. Temporal bölge beta-2, paryetal bölgede teta, alfa ve beta-2 frekans bantlarının

güç spektrumu değerleri kullanılarak spontan EEG'nin demansların ayırıcı tanısında yararlı olabileceği vurgulanmıştır (11).

Spontan EEG'de sadece kısıtlı sürelerin sayısal olarak incelenmesi yöntemine dair kısıtlılıklardan birisidir. EEG yanıtlarının bir uyarı sonrası zamansal toplamları AH'de kontrollerden farklı bulunmuştur (12). Beyin osilasyon yanıtlarının araştırılması günümüzün önde gelen araştırma konularından biridir, çünkü farklı frekans aralıklarındaki osilasyon aktivitesi beynin bilgiyi işlemlerinin farklı yönleri hakkında bilgi vermektedir (3,13,14). Şu anki bilgilerimizle en basit kognitif işlevlerin bile geniş çaplı nöral şebekeleri harekete geçirdiğini bilmekteyiz. EEG ve oradan türetilmiş bazı teknikler buna benzer işlev gören taskla ilişkili nöral ağları tanımlamaya odaklanmıştır (15). Koherans (16) ya da faz kilitlemesi (17) bu ilişkileri araştırmaktadır.

Olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) ise yüksek zamansal çözünürlüğüyle kognitif süreçler sırasındaki hafif değişiklikleri yansıtabilen bir araç olarak kullanılabilir güçlü bir tekniktir (3,13). Son on yılda P300 yanıtlarının AH'de azalmış olduğu bilinmektedir, ancak bu elektrofizyolojik yöntemlerin hak ettiği güçte tanı (11,12) ve tedavi izleminde (18) kullanılmadığı söylenebilir, çünkü klinik kılavuzlarında EEG ve P300 gibi yöntemlerin klinik tanı kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğüne henüz ulaşamadığı belirtilmektedir (19).

Olaya ilişkin teta osilasyonları bellek süreçleriyle ilişkili bulunmuştur (20). Frontal teta aktivitesinin insanlarda çalışan bellek görevlerinin zorluğuyla arttığı bulunmuştur (21). Daha önceki hayvan çalışmalarında uzun süreli potansiyasyonun (long term potentiation, "LTP") yeni bilgiyi kodlamayı yansıtan bir elektrofizyolojik görüngü olduğu bilinmektedir. Bu aktivitenin hipokampal teta ritminin eşzamanlı aktivitesiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (22). LTP'yi optimal olarak uyarmak için teta ritminde uyaran deseni gerektiği bildirilmiştir (23). Maymun striatal korteksinin dışındaki görsel kortekste yer alan tek nöron aktivitelerinin çalışan bellekle ilgili görevlerde teta osilasyonlarına faz kilitlemesi gösterdiği bulunmuştur (24). Ayrıca teta aktivitesini engelleyen ilaçların öğrenmeyi de engellediğini (25) ya da teta ritmini arttıran ilaçların öğrenmeyi kolaylaştırdığını (26) gösteren yayınlar bildirilmiştir. Bu osilasyonlar yalnızca primatlara özgü değildir. Kolinerjik ilaçlar sümüklüböcek beyindeki 4-15 Hz frekans aralığındaki yanıtları arttırmaktadır (27); ayrıca kedilerdeki elektriksel aktiviteyi

yükseltmektedir (28). Korteks içine kolinerjik etkili ilaç enjeksiyonundan sonra görsel kortekste ki gama osilasyonlarında artıştan söz eden bir çalışma daha vardır. (29). AH tedavisinde son zamanlarda önerilen en temel tedavi seçeneği asetil kolinesteraz inhibitörleridir (AKEİ) (30). AH'de Meynert'in bazal nukleusunda belirgin dejenerasyon olmaktadır. Bu nukleus hipokampusun ve korteksin asetilkolin (Ak) içeriğinin yaklaşık %50-60'ını oluşturmaktadır. AKEİ tedavilerinin hastalarda ortalama 1-2 yıl süre ile semptomatik bir düzelme sağlayabileceği gösterilmiştir (30,31). İnsanlarda kolinerjik aktivitenin olaya ilişkin osilasyonları etkilemesi ya da düzenlemesiyle ilgili bilgilerimiz henüz net değildir.

Olaya ilişkin osilasyonlar farklı frekans bandlarında bilgi işlemlenin farklı yönlerini yansıtıyor olabilir (3,13). Alfa osilasyon yanıtları basit bellek görevlerinde artar ve görev zorlaştıkça aktivite azalır (21). Beta osilasyon yanıtlarının deneysel çalışmalarda dikkatle ilgili (32), insanlarda teta aktivitesinin ise bellek süreçleriyle ilgili olduğu öne sürülmüştür (20,21). Delta osilasyon yanıtlarının ise daha çok karar verme mekanizmalarında iş gördüğüne dair yayınlar (33) bulunmaktadır.

Teta frekans aralığında frontal lobun özel bir yanıtılık gösterdiği daha önceki iki çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalarda “zamanın tahmin edildiği” (33) ve “düzenli olarak verilen uyarıların atlandığı (omitted)” paradigmalarda (34) frontal lobdaki teta yanıtılığı, kognitif işlemler sırasındaki hipokampo-fronto-paryetal sistemin işleyişinin bir sonucu olarak yorumlanmıştır.

Primer nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalık olan AH'de kognitif etkilenmeyi yansıtabilecek bir yöntem olarak OİP (olaya ilişkin potansiyeller, “ERP”), OİO (olaya ilişkin osilasyonlar, “ERO”) kullanılabilir ve bu parametrelerdeki olası değişiklikler tanısal destek sağlayabilir. Ayrıca OİP'in hastalığın klinik izleminde de kullanımı söz konusu olabilir ve AH'nin erken dönemlerindeki kognitif kayıpların varlığını ve derecesini yansıtabilir. Literatürde P300 ve OİP bu amaçla oldukça fazla araştırılmış, ancak OİO üzerinde yeterince durulmamıştır.

Bu çalışmada AKEİ grubu ilaç kullanmakta olan veya hiç psikotrop ilaç kullanmayan erken evre Alzheimer olgularında klasik görsel oddball OİO kayıtlamaları yapılarak sağlıklı

kontrollerle karşılaştırılmıştır. Böylece henüz AKEİ başlanmamış Alzheimer olgularında OİO'nun tanı aşamasında ve tedavi izlemindeki rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada özellikle belli frekans bant aralıklarında olaya ilişkin osilasyonların sağlıklı yaşlı bireylerde ve Alzheimer tipi demans gösteren iki grupta farklılık gösterip göstermediğini ve kolinerjik ilaçların osilasyon yanıtlarına etkisinin olup olmadığını araştırmak istedik. Bu yanıtların incelenmesi patolojik beyin dinamiklerini anlamada yardımcı olabilir.

Hipotezimiz AH grubunun osilasyon yanıtlarının kontrollerden daha düşük olacağı ve kolinerjik tedavi alan grupta bu yanıtların yükselebileceğiydi.

2.2. GENEL BİLGİLER

2.2.1. Osilasyonel Beyin Dinamiğinin İlkeleri (35)

“Tüm Beyin İşlev” kuramı, entegratif beyin fonksiyonlarının, birbirleriyle ilişkili mekanizmaların beraber çalışmasını kapsayan bir modeldir. Bu bağlamda kuram süper-sinerji, süper-bağlanma, dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın karşılıklı etkileşen işlevlerine sahip mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalar üç düzeyde gözlemlenmektedir (3,36).

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 (42,43).
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 (44-46).

5. EEG kaotik bir sinyaldir ve basit bir gürültü olarak düşünülmemelidir. Bu özelliği ve yanıtlara duyarlılığı, EEG'yi oluşturan osilasyon aktivitesinin beyin transfer fonksiyonu olduğu sonucunu doğurur (47,48).
6. Tüm beyinde seçici olarak dağılmış osilasyon yaratan nöron toplulukları uyarılar ile aktive olurlar. Nöron dokularının bu osilasyon aktivitesi beyinde birden çok işlev için kullanılabilir.
7. Belirli bir uyaran ile elde edilen osilasyonların sayısı ve parametreler topluluğu, uyarının karmaşıklığı arttıkça veya uyarının tanımlanması zorlaştıkça artar.

Nöral Grupların Süper-Sinerjisi

8. “Basit bağlanma” (simple binding) hipotezine göre kortikal sütunlardaki hücreler arasında zamansal koherans bulunur (38,49).
9. Her işlev, beyin osilasyonlarının farklı frekans derecelerine uygun süperpozisyonu ile temsil edilir. Osilasyonların karşılıklı kutupları (polarite) ve faz açıları işleve özgüdür. Nöron toplulukları, nöronlarda bulunan “Hep veya Hiç Kanuna” uymazlar (14, 50-53).
10. Süperpozisyon ilkesine göre entegratif beyin işlevleri çoklu osilasyonların birleşik hareketi ile elde edilir.
11. Beynin yanıtılılığı, nöron ağları arasındaki elektriksel işlemi kolaylaştırarak, beyinde rezonans meydana getirir (54,55). Bu, nöron grupları arasında genel ayarlama işlemi olarak yorumlanabilir (56).
12. Beynin paralel çalışma özelliği, beyin yapılarındaki/nöron gruplarındaki mekansal koherans ile ortaya çıkar (3,57-59).
13. Beyindeki entropi değişiklikleri, osilasyon aktivitesinin beyin işlevlerinde kontrol edici bir etmen olduğunu gösterir (60-63).
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 (43).

Dikkat, algılama, öğrenme ve hatırlamanın entegrasyonu

15. Beyin işlevleri bellek işlevlerinden ayrılamaz (64,65). 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 (48).

Osilasyonel beyin dinamiği ilkeleri bu tez için önem taşımaktadır. Bu tezde amaç, farklı uyararı algılama ve zihinden sayma gibi bir görev sırasında, bellek işlevlerinin öncelikle etkilendiği erken evre Alzheimer olgularında beyin dinamiklerinin sağlıklı kontrollerden nasıl farklılık gösterdiğini belirlemektir. Tüm beyinde seçici olarak dağılmış osilasyonel nöron toplulukları duysal, kognitif uyarılar ile aktive olurlar. Bulgularımız, bellekle ve ilişkili nörotransmitterlerle ilgili yorumlara yol açmaktadır.

2.2.2. Frontal Lob ve İşlevleri

Frontal lob, santral sulkusun ön kısmında ve silvian fissürün yukarısında yer alır. İnsanlarda serebrumun yaklaşık olarak üçte birini oluşturur. Frontal lobun ön kısımları (Brodmann’ın 9-12, 45-47. alanları) prefrontal alanlar olarak bilinir ve bu alanlar hareketin planlanmasında, yürütücü işlevler başta olmak üzere tüm kognitif işlevlerde görev alır (66). Frontal agranüler korteks (4 ve 6. alan) kortikospinal trakt olarak bilinen serebral efferent lif sistemini oluşturur ve serebelluma, bazal ganglionlara, subtalamik ve red nukleusa, beyin sapı retiküler formasyona, substantia nigraya, inferior olive, talamus ventrolateral, mediodorsal ve dorsolateral nukleuslarına projeksiyonlar gönderir. Frontal granüler korteks serebral korteksin tüm bölgeleri ile, özellikle limbik, paralimbik bölge ve talamus ventral nukleusları, bağlantı içerisinde olup limbik sistemden majör aferent lifler alır. Dolayısıyla frontal lob lezyonlarında lisan, kognitif işlev (dikkat, konsantrasyon, karar verme kapasitesi, motivasyon), motor (akinezi, inkontinans) ve davranış bozuklukları (spontanite kaybı, kişilik-duygudurum değişiklikleri, davranış disinhibisyonu) gibi klinik belirtiler görülür. Prefrontal korteksin görsel, işitsel ve somatosensoryel korteksle karşılıklı, güçlü bağlantıları vardır. Roland ve ark. (1980, 1985) SMA’nın kazanılmış belleğin geri çağrılmasında, hareketin planlanması, başlatılması ve sürdürülmesinde, yürütücü işlevlerde ve koordinasyonu sağlamada önemli fonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (67,68). Frontal lobun OİP oluşumunda da önemli rolünün olduğu bilinmektedir (69).

2.2.3. Alzheimer Hastalığı (AH)

Alois Alzheimer ilk kez 1907'de, paranoid sanrı, bellek ve lisan bozukluğu olan 51 yaşındaki bir kadın hastada AH'yi morfolojik olarak tanımlamıştır. AH, demansın en sık karşılaşılan nedeni olup serebral korteksi inerve eden kolinerjik nöronların ilerleyici dejenerasyonunun eşlik ettiği, belleğin ve kognitif işlevlerin bozulması ile seyreden ileri yaş hastalığıdır. Demans nedenlerinin üçte ikisini AH oluşturur. İnsidansı yaş ile artış gösterir ve başlangıç yaşı genellikle 65 yaşının sonrasındadır. Kafa travması, düşük eğitim seviyesi, sigara, doğumdaki anne ve babanın yaşının büyük olması, Down sendromu AH için risk faktörleridir. Postmenapozal dönemde östrojen replasman tedavisinin ve antiinflamatuvar ilaç kullanımının ise AH'ye yakalanma riskini azaltıcı etkisinin olduğu belirtilmektedir. Yaşam süresi belirtiler başladıktan sonra 4-16 yıl (ortalama 10 yıl) arasında değişmektedir. Kadınlar hafifçe daha fazla etkilenmekte ve hastaların %10 kadarında aile hikayesi saptanmaktadır (70).

AH'nin moleküler genetik temeli incelendiğinde üç gende mutasyon saptanmıştır (Amiloid prekürsör protein, Presenilin-1 ve Presenilin-2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, amiloid prekürsör protein (APP), Presenilin-1 ve Presenilin-2 genlerindeki mutasyonların, toplamın %5'i kadar olguda hastalığın nedeni olduğu ileri sürülmüştür (71,72). Yirmibirinci kromozomdaki APP gen mutasyonu familial erken başlangıçlı %10 kadar vakada gözlenir. ApoE, 19. kromozomda kodlanan bir proteindir. Bu alanda $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ allelleri ile 3 adet apoE izoformu (E2, E3, E4) kodlanır. Geç başlangıçlı AH geliştirme riskinin $\epsilon 4$ allelinde belirgin artışla (yaklaşık 2,5 kez), $\epsilon 2$ allelinde ise azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ApoE $\epsilon 4$ AH'de görülen vasküler ve plak amiloidlerinde ko-lokalize olarak bulunur. ApoE, amiloid- β (A β) peptid yapısına bağlanır ve özellikle E4 izoformu A β peptid yapısının polimerizasyonu ile amiloid fibril formuna dönüşmesine yardım eder (71). Presenilin-1 geni 14. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve bu genin mutasyonu ile A β üretimi artar, nöronlar apoptoza karşı duyarlı hale gelir (73). Presenilin-2, 1. kromozom üzerinde yerleşir, APP'nin proteolitik yıkım şeklini değiştirip A β üretimini artırır ve bazı çalışmalarda presenilin-2'nin apoptoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

AH'de gözlenen tanımlayıcı patolojik değişikliklerden birisi ekstrasellüler A β birikimidir. A β bir taraftan amiloid plakların oluşumunu sağlarken diğer taraftan mikrogial hücrelerde sitokinlerin oluşumunu uyarır. Proinflamatuvar mediatörlerden interlökin-1 (IL-1),

prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve nitrik oksidin sentezini artırır. Tüm bu mediatörler amiloid plak etrafındaki enflamasyondan büyük oranda sorumludur. A β proteinin sentetik fragmanlarının nörodejenerasyon yaptığı, mikroglial aktivasyona neden olduğu ve intrasellüler kalsiyumu arttırdığı gözlenmiş, amiloid plakların etrafında asetilkolinesteraz aktivitesinin yoğunlaşmasına neden olduğu saptanmıştır (74). Amiloid plakların artışı ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (75). Tanımlayıcı bir diğer histopatolojik değişiklik intranöronal filamentöz inklüzyonlardan ibaret olan ve sıklıkla hipokampus, parahipokampal girus, fronto-temporal korteks ve Meynert bazal nukleusunda bulunan nörofibriler yumaklardır (76).

AH'nin erken dönemlerinde beyin BT ve MRG bulguları sıklıkla normallerden farksızdır; ancak geç dönemlerde ventriküler dilatasyon, temporal ve frontal bölgelerde daha belirgin olmak üzere diffüz olarak kortikal sulkuslarda belirginleşme saptanır. Ancak son yıllarda yapılan MRG çalışmalarında hipokampus ve entorinal korteksin volumetrik ölçümü ile AH'de erken evrede bile kontrollere göre volumetrik farklılıklar saptanmıştır (77). Serebral kan akımı ve glukoz kullanımına yönelik yapılan çalışmalarda AH'de bölgesel kan akımı ve glukoz kullanımının her iki posterior pariyetal ve temporal kortekslerde azaldığı, sensorimotor ve oksipital kortekslerin ise görece korunduğu gözlenmiştir. Hastalığın ilerleyen safhalarında perfüzyon azalması daha yaygın hale gelmekte ve frontal kortekste de tutulum görülebilmektedir. Ancak primer motor ve sensorimotor korteks, görsel ve duysal korteks metabolizması, subkortikal ve serebellar metabolizma, assosiasyon alanlarına göre daha geç dönemlere kadar korunmaktadır (78,79).

2.2.4. Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

AH'de asetilkolin (Ak) sentezinde ve taşınmasında bölgesel bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Bu kolinerjik eksikliğe bağlı sırasıyla hipokampal, parieto-temporal ve prefrontal disfonksiyon görülür. Postsinaptik nikotinik kolinerjik reseptörlerin görüntülemesi için yapılan in vivo pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (single photon emission tomography, "SPECT") çalışmalarında, Alzheimer hastalarının üçte ikisinde frontal veya posterior temporal kortekste radyofarmasötüğün bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (80).

AH tedavisinde kullanılacak ajanlar iki grupta toplanabilir. İlki hastalığa bağlı primer ve sekonder olarak ortaya çıkan belirtilere yönelik semptomatik tedaviler, ikincisi hastalık sürecini yavaşlatmaya veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirmeye yönelik tedavilerdir (81). Semptomatik tedavide AKEİ, Ak salınımını arttırmaya yönelik ajanlar (linopirdin DUP996, XE991, DMP543), muskarinik reseptör selektif agonistleri (sabkomdin), selejilin, indolaminler, somatostatinler, glutamat antagonisti memantin yer almaktadır (82,83). Hastalığın seyrini yavaşlatmaya yönelik olarak östrojenler, nörotrofik faktörler (NGF), antiinflamatuar ajanlar (indometazin), serbest radikal inhibitörleri (vitamin E, vitamin C, selejilin), kalsiyum kanal blokerleri ve propentofilin kullanımı gündemdedir (84-86). Ancak AH tedavisinde, AKEİ hariç tüm diğer ajanların etkinlikleri ve etki mekanizmaları net olarak aydınlatılmış değildir ve çoğunun terapötik kullanımı henüz deney aşamasındadır. Ayrıca hastalığın seyri sırasında ajitasyon, sanrı ve diğer psikotik belirti durumlarında psikotrop ajanlar sıklıkla kullanılır. AH semptomatik tedavisinde son zamanlarda AKEİ ve memantin, yaygın olarak kullanılmaktadır. AKEİ, presinaptik nöronlarda Ak hidrolizini azaltarak kolinerjik reseptör stimülasyonunu sağlar.

Beyindeki nöronal nikotik Ak reseptörleri, bilişsel işlevler ve bellek açısından önem taşımaktadır. İn vitro olarak Alzheimer hastalarının beyin dokusu incelemelerinde ve in vivo olarak PET çalışmalarında bu reseptörlerin miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. Kolinerjik ilaçlarla tedavinin AH'de beyin Ak reseptörlerinin düzeyinde artışa neden olduğu PET çalışmalarında gösterilmiştir (87). Kolinesteraz inhibitörleri AH'de kognitif kayıpların tedavisinde ilk planda yer almaktadır. Alzheimer hastalarının dörtte üçü tanı aldıktan sonra 5 yıl içinde bakımevine muhtaç hale gelir. Bu inhibitörlerin kullanımının en büyük amacı hastanın bakımevine gidiş süresini uzatmaktır. Tedavi edilen ve edilmeyen Alzheimer hastalarının karşılaştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 9-14 aylık tedavi sonrası tedavi almayanlarda Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorlarında 3-4 puanlık bir düşme saptanmış ve hastaların 3 yıllık izleminde tedavi alanların % 6'sının, almayanların % 40'ünün bakıma muhtaç hale geldiği saptanmıştır (88).

AH'de santral sinir sisteminin amin yapıdaki mediatörlerinden asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı, aminoasit yapısındaki mediyatörlerinden glutamatın arttığı, GABA ve taurinin azaldığı ve peptid yapıdaki

mediyatörlerinden P maddesi, somatostatin, nöropeptid Y, vazopressin, nörotensin, kolesistokin, enkefalin ve VIP'in azaldığı belirlenmiştir (89). AH'de yıkıma uğrayan nöronal yollardan en önemlisi kolinerjik yollardır ve bu hastalıkta hem kolinerjik hem de kolinerjik olmayan nöronlarda asetilkolinesteraz aktivitesinin azaldığı, amiloid plakların etrafında da asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (90).

AH'de ilk zamanlarda asetilkolin prekürsörü olan kolin ve lesitin kullanılmış ancak minör bir terapötik etki elde edilmiştir (91). Muskarinik reseptör agonisti olan RS-86 ile betanekolin intraventriküler kullanımında da olumlu bir sonuç elde edilememiştir (92). Kolinerjik agonistlerin yetersiz terapötik etkinliği ve iyi tolere edilememesi nedeni ile dikkatler kolinesteraz inhibitörlerine yönelmiştir. Sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimi asetilkolini hidrolize ederek kolin ve asetik asite dönüştürür. Bu enzimin kolinerjik sinaps ve kavşaklarda, hem sinir uçlarında hem de postsinaptik membran üzerinde yerleştiği gösterilmiştir. Son zamanlarda asetilkolinesterazın beyinde kolinerjik olmayan nöronlarda da bulunduğu kabul edilmiştir. Kolinesteraz inhibitörleri, enzimi geriye dönüşlü ya da geriye dönüşsüz olarak inhibe eder ve asetilkolin hidrolizini engellerler. Bu yolla reseptör düzeyinde kolinerjik etkinin artmasını sağlarlar. Günümüzde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri arasında galantamin, donepezil ve rivastigmin sayılabilir.

Donepezil

Piperidin grubundan ikinci kuşak kolinesteraz inhibitörü olan donepezilin periferik butirikolinesterazlar üzerine etkisi çok azdır. Plazma yarı ömrü 70 saat olduğu için günde tek dozun yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada hastaların % 40'ında bir iyileşme sağladığı, % 27'sinde değişime yol açmadığı bildirilmiştir (93). Plasebo kontrollü 1900 hasta üzerinde dört kolinesteraz inhibitörünün karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların % 79'unun donepezili iyi tolere ettikleri ve organ toksisitesi göstermedikleri bildirilmiştir (72).

Galantamin

Son yıllarda tanımlanan geriye dönüşlü, yarışmacı ve seçici kolinesteraz inhibitörüdür. Ayrıca nikotinik reseptörleri allosterik olarak modüle ettiği bildirilmiştir (94). Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hafif ve orta evredeki 285 hastada 18, 24 ve 36 mg/gün dozunda 3 aylık tedavi sonrasında galantaminin özellikle 18 mg/gün dozunun iyi tolere edildiği,

buna karşın kolinerjik yan etkiler gösterdiği ve AH'de kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (95).

Rivastigmin

Rivastigmin korteks ve hipokampustaki asetilkolinesterazı seçici olarak inhibe eden, kolinesteraz enziminin esterazik bölgesine bağlanan, ancak çok yavaş ayrılması nedeniyle yalancı geriye dönüşlü inhibisyon yapan bir ilaçtır. Rivastigmin hem asetilkolinesterazı hem de butirikolinesterazı inhibe eder ve enzim inhibisyonu beyinde 10 saat devam eder. Günlük 12 mg'a kadar kullanımının iyi tolere edildiği ve klinik etkinlik gösterdiği saptanmıştır (96). Hafif ve orta evredeki 699 Alzheimer hastası üzerinde yapılan bir çalışmada kognitif fonksiyonlar, günlük yaşam aktivitesi ve global fonksiyonlar üzerine olumlu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (97). Rivastigmin tedavisinin AH'de davranış belirtilerinin ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir (98). Alzheimer hastalarına rivastigmin verilmesi ile 3-6 aylık bir izlemde serebral kan akımı (özellikle fronto-temporo-pariyetal kan akımı) değişiklikleri ile klinik ve kognitif durum arasında bir korelasyon saptanmıştır (99).

Son çalışmalar kolinesteraz inhibitörlerinin 6-12 aylık sürede kognitif işlevleri, günlük yaşam aktivitesini, davranış bozukluğunu düzelttiğini, kognitif stabilizasyonda ise ancak iki yıl kadar etkin olabileceğini ileri sürmüştür (100). Thomas ve ark. (2001) hafif ve orta evredeki 60 Alzheimer olgusuna donepezil (5-10 mg/g) ve rivastigmin (1,5-12 mg/gün) vermişler ve tedavi ile nöropsikolojik testlerde düzelme, P300 latansında da kısalma saptamışlardır (101).

3. YÖNTEMLER

3.1. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma prospektif açık bir çalışmadır. Çalışmaya hasta grubu olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı demans polikliniğine başvuran, ayrıntılı kognitif bakısı yapılan, daha önce herhangi bir AKEİ kullanmamış 11 olgu ve son 6 ay içinde AKEİ tedavisi almakta olan 11 erken evre (Klinik Demans Skalası: 1 veya Reisberg'in Global Bozulma Ölçeği: 4) (102) probabl Alzheimer olgusu (DSM-IV'e göre demans ve NINCDS-ADRDA'ya göre probabl Alzheimer tipi demans) (103,104) ve kontrol grubu olarak da yaş, eğitim, cinsiyet ve el tercihi eşleştirmesi yapılan, herhangi bir demansiyel yakınması ve bulgusu

olmayan 20 sağlıklı birey alındı. Her olguyla yüz yüze görüşme yapıldı ve depresyon, madde kullanımı, herhangi başka psikiyatrik hastalık, şiddetli kafa travması öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgular kognitif ve sistemik bakıdan geçirildi. AH olgularına beyin görüntüleme (BT veya MRG) ve rutin laboratuvar inceleme (Kan şekeri, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tiroid hormon testleri ve B12 vitamin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı) uygulandı. Sağlıklı kontrollerden hiçbirinin hastalarla kan bağı yoktu, hepsi toplum içinde yaşayan bireylerdi.

Tedavideki olgu grubu ve tedavi başlanmamış olgu grubunda 4 erkek ve 7 kadın vardı. Kontrol grubunda 12 erkek ve 8 kadın vardı. Tedavi alan (son 3-6 ayda başlanmış) AH grubunda olguların kullandığı tek psikotrop ilaç AKEİ idi. Hastalardan 8'i donepezil 10 mg/g ve 3 hasta rivastigmine 6-9 mg/g alıyordu. Hasta grupları arasında yaş, eğitim düzeyi, el tercihi, cinsiyet, açısından fark yoktu.. Her iki hasta grubunda semptomların başlama süresi son 1-2 yıldır. Reisberg'in Global Bozulma Ölçeği'ne göre hasta grubunun tümü evre 4'tü. Mini Mental Durum Testi (MMDT) skoru (105) açısından gruplar arası fark yoktu (Tablo 1). MMDT skorları hasta grubunda 20-24 , sağlıklı grupta 28-30 arasındaydı. Tedavi alan grupta olguların çoğu 6/11 tedaviye cevap vermişti. "Tedaviye cevap" tedavi başlangıcından 3 ay sonra MMDT skorunda en az 1 puan artış ve Brody-Lawton'un günlük yaşam aktivitelerinde değişiklik olmama ya da düzelme olarak tanımlandı. Çalışmaya gönüllü olan 22 sağlıklı yaşlı kontrolden ikisinin kayıtları çekim artefaktları yüzünden analize alınmadı. Geriye kalan 20 kontrolün yaş, cinsiyet, eğitim, el tercihi açısından her iki hasta grubundan farkı yoktu (Tablo 1). Yerel etik komite çalışmayı onayladı; her gönüllüden ve AH olgularının yakınlarından yazılı onam alındı.

3.2. UYARANLAR VE PARADİGMALAR

3.2.1. Analiz

Uyarılma Potansiyeleri (UP) tek süpürümler halinde ölçülür ve bilgisayarın belleğine kaydedilir. Süpürümler Fourier dönüşümüne uğrattılır. Uyaran sonrası güç spektrumuna bakılarak, dijital filtrelerin frekans sınırları belirlenir. Yapılacak işleme göre süpürümlerin frekansa yönelik filtreleri elde edilir. Bu aşamada seçilmiş uyarılma potansiyeller hesaplanır. Bu potansiyellerin amplitüd frekans karakteristikleri (AFK) hesaplanır. AFK'daki frekans sınırlarına göre ortalaması alınmış (averajlanmış) uyarılma potansiyeline dijital filtre uygulanır.

Bu şekilde olaya ilişkin potansiyellerin (OİP), frekans bileşenleri o özel denemeye katılan kişi için hesaplanır. Son olarak her bireyden elde edilen uyarılma potansiyellerinin genel ortalaması elde edilir. Bu işleme de genel ortalama (grand average) denilmektedir. Bu çalışmada da her bireyin ortalaması alınmış olaya ilişkin osilasyon sonuçları ve grubun genel ortalaması ilgili frekans aralıklarında ölçülmüştür.

Tablo 1. Grup özellikleri

	Kontrol (n=20)	Alzheimer (n=22)		Gruplar arası fark, p<0.05
		tedavisiz (n=11)	tedavide (n=11)	
Ortalama yaş (SD) (yıl)	71.7 (6.6)	74.2 (6.7)	72.1 (5.4)	AD ^{&}
Cinsiyet (E / K)	12/8	4/7	4/7	AD*
Eğitim (5-11 / >11 yıl)	12/8	7/4	8/3	AD*
El tercihi (L / R)	1/19	1/10	1/10	AD*
GBÖ	1-2	4	4	

SD: Standart deviasyon, AD: anlamlı değil, E: Erkek, K: Kadın, L: sol, R: sağ, GBÖ: Reisberg'in Global Bozulma Ölçeği, (): Ki-kare, (&): Kruskal-Wallis ve post-hoc LSD testi.*

3.2.2. Uyaran

Deneylerde klasik görsel oddball paradigması kullanıldı. Görsel uyaran 10 ms yükselme ve alçalma zamanına sahipti ve 1 saniye sürüyordu. Standart ve hedef uyaran olmak üzere iki tip uyaran kullanıldı. Standart uyarının luminansı 35 cd/cm² iken, hedef uyaran %20 daha düşüktü. Bütün paradigmalarda hedef uyaran standart uyarıların arasına rastgele yerleştirildi. Hedef uyaran sıklığı %20, standart uyaran sıklığı % 80 idi. Olgulardan hedef uyarımı zihinden saymaları istendi. Uyaranlar arası zaman aralığı 3-7 saniye arasında değişiyordu. Olaya ilişkin osilasyonların kaydı sırasında bütün bireyler hedef uyarımı yeterli doğrulukta sayabildiler. Alzheimer olgularında kontrollerden daha düşük doğruluk oranı izlendi.

3.3. EEG KAYDI

EEG F₃, F₄, C_z, C₃, C₄, T₃, T₄, T₅, T₆, P₃, P₄, O₁ ve O₂ elektrotlarından, 10-20 sistemine göre kaydedildi (106). Kayıtlar için EEG bonesi olan bir EEG-CAP kullanıldı. Bağlantılı kulak

memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanıldı. Sağ gözden medial üst ve lateral orbital rimde kaydedildi. Referans elektrotları ve elektrookulogram (EOG) kayıtları için Ag/AgCl elektrotları kullanıldı. Tüm elektrot empedansları 5 k Ω 'den daha azdı. 0.1-100 Hz 24 dB/oktav band limiti olan bir Nihon Kohden EEG-4421 G cihazı kullanıldı. EEG, 512 Hz örnekleme hızı ve 1000 ms'si uyarım öncesi zemin çizgisi olan 2000 ms'lik toplam kayıt süresinde çevrim içi olarak dijitalize edildi.

3.3.1. Olaya İlişkin Potansiyellerin (OİP) ve Olaya İlişkin Osilasyonların (OİO)

Hesaplanması:

Ortalama almadan önce, artefakt içeren kayıtlar çevrim dışı olarak atıldı. EOG süpürüm (single sweep) kayıtları görsel olarak incelendi ve göz hareketi ve göz kırpmadan kaynaklanan artefaktları olan EEG/UP atıldı. Özne ortalamaları ve genel ortalamalar her bir elektrot bölgesi ve deneysel koşul için hesaplandı. Veriler, belirlenmiş ilgilenilen frekans dilimine göre dijital olarak filtrelendi. Delta ve teta osilasyon yanıtlarının tepe amplitüd ölçümü için, 0-600 msn; alfa ve beta için uyarım sonrası 0-250 msn aralığı seçildi.

3.3.2. Amplitüd Frekansı Karakteristikleri ve Dijital Filtreleme

Amplitüd frekansı karakteristiklerinin sayısal değerlendirmesi, 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:

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

olmaktadır ve bu formülde $Y_k = a_k + ib_k$ geometrik ortalamaları amplitüd spektrumuna karşılık gelen karmaşık Fourier katsayılarıdır. Araştırılması istenilen amplitüd frekansı karakteristikleri (AFK) belirlendi ve dijital filtreleme için frekans dilimleri tanımlandı.

Filtreleme, kullanılan frekans aralıkları içerisinde osilasyonel bileşenleri daha görünür kılar. Dijital filtreler, elektronik filtrelere özgü faz kaymalarına neden olmadığı için daha avantajlıdır. Osilasyon yanıtları olarak, belirlenen frekans aralığı içindeki bir uyarılmış potansiyelin tepe maksimum amplitüdü tanımlanmıştır.

3.3.3. Tek Süpürümlerin Faz Kilitlenmesi Analizi

Spektral sinyal analizi ve ondan türeyen koherans ya da faz kilitlenmesi analizleri nörofizyolojik sinyallerin değerlendirilmesinde kullanılan önemli ölçütlerden biridir (107). Bu çalışmada teta frekans bandında tek süpürümler arasındaki faz kilitlenmesi araştırıldı. Her bireyin tek süpürümleri 4-7 Hz frekans aralığında, 350 ms'lik zaman penceresinde (uyaran sonrası 50-400 ms) filtrelendi. Tek süpürümlerin faz kilitlenmesi analizlerinde, tek süpürümlerin birbirleri ile korelasyon-katsayıları hesaplandı. Her bir süpürüm bir zaman serisi ile temsil edildi, bu zaman serisi $t=1, 2, 3, \dots, 179$ olarak alındı. Her bir süpürümün bu zaman serisinin çiftli kombinasyonlarının korelasyon-katsayıları alındı. Elde edilen korelasyon-katsayıları Fisher'ın Z-değerlerine $Z=1/2 \ln (1+r)/(1-r)$ formülü ile dönüştürüldü ve ortalamaları alındı. Z-değerlerinin 1 sayısına yakın olması, süpürümler arasında güçlü faz-açısı uyumu olduğunu, 0'a yaklaşması süpürümler arasında zayıf faz açısı uyumu olduğunu göstermekteydi (108).

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz için SPSS kullanıldı. Maksimum tepe amplitüd yanıtları her frekans bandında tekrarlayan ANOVA ölçümü ile analiz edildi. Bu analizde olgu grupları (sağlıklı kontrol, tedavi alan AH, tedavi almayan AH) olgular arası faktör (between subjects factor) olarak alındı. Olgu içi faktör olarak (within subjects factor) elektrod yerleşimi ($F_3, F_4, C_z, C_3, C_4, T_3, T_4, T_5, T_6, P_3, P_4, O_1$ ve O_2) kullanıldı. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alındı. Post-hoc analizler Wilcoxon eşleştirilmiş örnek testi ile yapıldı. Teta faz kilitlenmesi karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis ve post-hoc LSD testleri kullanıldı. Tablo 4, F_3 ve F_4 yerleşimli elektrolarda +50 ve +400 ms zaman penceresinde Z dönüşümlü tek süpürüm korelasyon katsayılarının grup ortalamalarını göstermektedir.

4. BULGULAR

4.1. TEPE AMPLİTÜD ÖLÇÜMLERİ

Delta, teta, alfa, beta frekans bantlarında osilasyon yanıtlarının tepe ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında tepe ölçümleri arasında tek fark delta osilasyonlarında görüldü (Tablo 2).

Amplitüd frekans karakteristiğine (AFK) göre, delta frekans bandı için dijital filtreleme 0.5-3.5 Hz olarak saptandı. Delta osilasyon yanıtlarında sağlıklı yaşlı kontroller ve tedavi alan ya da almayan AH grupları arasında fark saptandı. Bu değişiklikler santral elektrod yerleşimlerinde gözlemlendi. Tablo 3'te görüldüğü şekilde santral bölgelerde tepe amplitüdü kontrollerde hasta gruplarından %50-100 daha yüksek bulunabilmektedir.

Tablo 2. Özgül frekans bantlarında ortalama (standart sapma) tepe amplitüdüleri (V). t+AH: Tedavi alan Alzheimer grubu; t-AH: Tedavi almayan Alzheimer grubu; Kont: Yaşlı sağlıklı kontroller. İstatistiksel anlamlı ($p<0.05$) sonuçlar koyu renkle gösterilmiştir.

Bölge	Beta			Alfa			Teta			Delta		
	t-AH	t+AH	Kont	t-AH	t+AH	Kont	t-AH	t+AH	Kont	t-AH	t+AH	Kont
F ₃	5.10 (1.91)	4.32 (2.32)	4.45 (2.37)	5.27 (2.76)	4.57 (1.90)	5.34 (3.15)	5.05 (2.79)	4.16 (1.53)	3.93 (1.74)	6.19 (2.86)	5.90 (2.09)	8.08 (3.21)
F ₄	5.02 (2.48)	4.40 (1.60)	4.83 (2.26)	5.76 (2.66)	5.21 (2.55)	5.45 (3.02)	5.74 (3.18)	4.05 (1.83)	3.74 (1.75)	6.56 (2.86)	5.43 (2.09)	7.51 (3.11)
C _z	4.01 (1.14)	3.56 (1.27)	3.78 (1.70)	5.53 (3.46)	4.60 (2.06)	5.79 (2.85)	5.74 (3.13)	4.43 (1.05)	4.45 (2.22)	5.52 (1.64)	4.77 (1.93)	8.38 (3.38)
C ₃	4.28 (2.02)	3.97 (1.27)	3.79 (2.05)	5.64 (3.22)	4.48 (2.04)	5.52 (2.63)	4.97 (2.93)	3.84 (1.09)	3.98 (2.03)	4.48 (2.03)	3.45 (1.76)	7.25 (3.15)
C ₄	4.40 (1.60)	5.02 (2.48)	4.83 (2.26)	6.12 (2.58)	6.11 (3.09)	5.94 (3.53)	4.74 (2.61)	4.10 (1.73)	4.17 (2.37)	5.97 (2.42)	4.91 (1.06)	7.28 (3.92)
T ₃	3.85 (1.25)	4.37 (2.55)	3.85 (2.30)	3.42 (2.27)	3.49 (2.06)	3.75 (2.38)	3.00 (1.82)	2.18 (0.69)	2.66 (1.75)	2.94 (1.03)	2.73 (1.15)	4.52 (2.21)
T ₄	4.90 (2.12)	4.96 (4.01)	3.67 (1.76)	3.97 (1.23)	4.35 (3.38)	4.38 (2.27)	3.15 (1.70)	2.26 (1.40)	2.59 (1.17)	3.96 (2.13)	2.70 (0.85)	4.35 (2.34)
T ₅	4.05 (1.90)	4.35 (2.05)	4.35 (2.93)	4.14 (1.74)	4.21 (2.09)	3.68 (2.04)	4.39 (2.46)	2.93 (1.10)	3.01 (1.83)	4.40 (1.92)	3.49 (2.11)	5.39 (2.08)
T ₆	4.34 (2.06)	4.63 (5.77)	4.95 (3.10)	6.87 (6.05)	4.21 (4.17)	5.16 (3.67)	4.40 (2.58)	2.97 (0.55)	3.80 (2.46)	4.19 (1.50)	3.91 (1.57)	5.56 (3.26)
P ₃	3.67 (0.87)	4.52 (2.29)	4.54 (2.44)	6.39 (3.22)	4.61 (2.60)	5.00 (2.75)	5.94 (1.76)	2.71 (1.76)	4.05 (2.61)	5.9 (2.03)	3.61 (1.14)	6.88 (3.87)
P ₄	3.63 (1.42)	3.61 (1.36)	4.98 (2.75)	7.02 (4.70)	4.51 (2.62)	5.05 (2.53)	5.04(1. 72)	2.85 (1.20)	4.34 (3.14)	5.00 (1.63)	4.90 (2.33)	6.29 (4.37)
O ₁	4.71 (3.38)	5.45 (2.59)	4.79 (2.82)	5.63 (2.53)	4.65 (2.22)	5.17 (2.84)	6.70 (2.93)	4.39 (2.34)	5.12 (3.28)	8.40 (5.91)	5.74 (2.67)	5.69 (3.25)
O ₂	4.54 (2.04)	4.15 (1.83)	4.87 (2.77)	5.43 (2.03)	4.29 (1.85)	4.98 (2.45)	5.91 (3.60)	4.06 (1.52)	5.20 (3.12)	8.91 (6.34)	5.58 (2.40)	5.92 (3.81)

Delta osilasyon yanıtlarının tekrarlayan ANOVA ile analizinde grup X elektrod yerleşimi anlamlı sonuçlar göstermiştir [F (9.120)=2.228; p=0.022]. Post hoc karşılaştırmalarda kullanılan Wilcoxon eşleştirilmiş örnek testinde kontrol grubunun delta yanıtları her iki AH grubundan daha yüksek bulunmuştur sol- ve orta-santral (C₃ ve C_z) elektrodalarda (tüm karşılaştırmalarda p<0.05) (Şekil 1,2 ve Tablo 3).

Tablo 3. C₃ ve C_z yerleşimli elektrodalarda delta frekans bantlarında osilasyon yanıtlarının ortalama (standart sapma) tepe amplitüdüleri (V) ve post-hoc Wilcoxon eşleştirilmiş testi ile karşılaştırılması t+AH: Tedavi alan Alzheimer grubu; t-AH: Tedavi almayan Alzheimer grubu; Kont: Sağlıklı yaşlı kontroller.

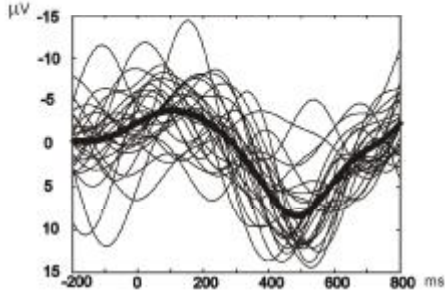
Yer	Kontrol (n=20)	AH (n=22)		Kont ve t-AD		Kont ve t+AD	
		t-AH (n=11)	t+AH (n=11)	Z	p	Z	p
C ₃	7.25 (3.15)	4.48 (2.03)	3.45 (1.76)	-2.134	0.033	-2.490	0.013
C _z	8.38 (3.38)	5.51 (1.64)	4.77 (1.93)	-2.045	0.041	-2.667	0.008

Şekil 1'de sağlıklı kontrol olgunun delta frekans aralığında tek süpürümleri gösterilmektedir. Örnek olarak alınmış sağlıklı bireylerde tek süpürümlerin delta frekans aralığındaki faz kilitlemesi C_z elektrodunda uyum göstermektedir. Oysa ki bu yanıtlar örnek Alzheimer olgusunda görülmemektedir (Şekil 1). Faz kilitlemesi, verilen uyarana yüksek yanıtılığını temsil eder (17).

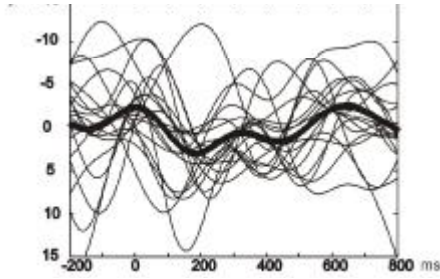
C_z elektrodunda delta osilasyon yanıtlarının büyük genel ortalaması, kontrol grubunda daha büyük amplitüde açığa çıkarken, tedavi alan ve almayan AH grubunda daha düşüktü (Şekil 2). Kontrol grubun tepe amplitüdülerinin ortalama ve (standart sapması) sırasıyla C₃ ve C_z

yerleşiminde 7.25 (3.15) ve 8.38 (3.38) mikrovolt olarak saptanmıştır. Bundan farklı olarak tedavi alan ve almayan AH grubunda daha düşük amplitüdümlü yanıtlar elde edilmiştir (Tablo 3).

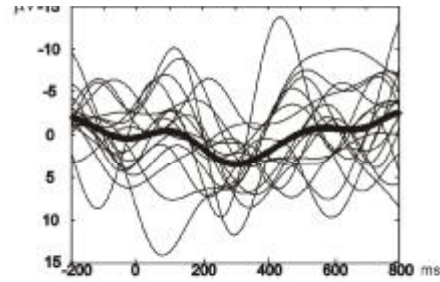
HEDEF GÖRSEL UYARANA DELTA OSİLASYON YANITI Cz elektrodu



Örnek bir
sağlıklı
kontrol
olgu

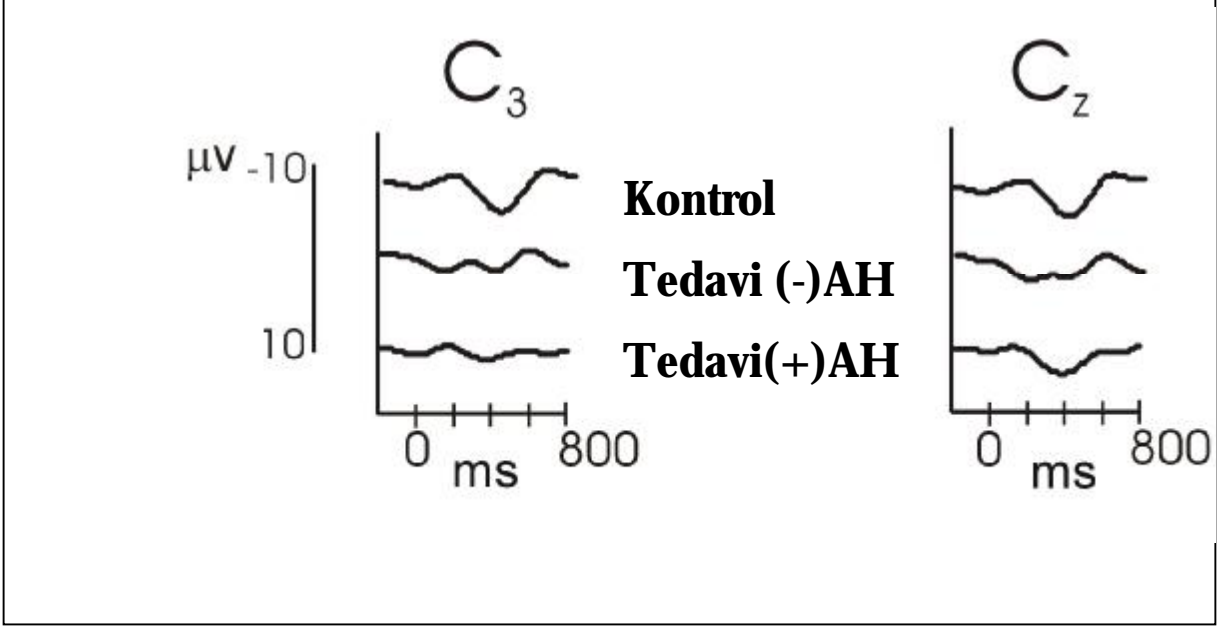


Örnek bir
tedavi
almayan
AH olgusu



Örnek bir
tedavi
almayan
AH olgusu

Şekil 1. Gruplardan örnek birer olgunun Cz elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasıyla hedef uyararla elde edilen, delta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının tek süpürümleri ve olgunun ortalaması . Siyah ve kalın çizgi belirtilen olgu için tek süpürümlerin ortalamasını, gri-ince çizgiler olgunun tek süpürümlerini göstermektedir. Bir sağlıklı yaşlı kontrol, bir tedavi almayan Alzheimer olgusu, bir tedavi alan (kolinesteraz inhibitörü) Alzheimer olgusu



Şekil 2. Her grubun C₃ ve C_z elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasıyla hedef uyararla elde edilen, delta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının grup ortalamaları. Sağlıklı yaşlı kontrol grubu (Kontrol) (n=20), tedavi almayan Alzheimer grubu [Tedavi(-)AH] (n=11), tedavi alan (n=11) Alzheimer grubu [Tedavi(+) AH].

4.2. TETA FAZ KİLİTLENMESİ ÖLÇÜMLERİ

Faz kilitlenmesi ölçümleri özellikle frontal loba ve teta frekans aralığına odaklandı. Alzheimer grubu üstte anlatıldığı gibi tedavi alan ve almayan AH olarak yine iki grupta incelendi.

4.2.1. Tedavi almayan Alzheimer grubu

Tedavi almayan Alzheimer grubu kontrollere ve tedavi alan AH grubuna göre sol frontal bölgede daha zayıf teta faz kilitlenmesi ve daha düşük ortalama “z dönüşümüne uğratılmış korelasyon katsayısı” (0.238) göstermiştir (108). F₄ elektrodunda F₃ elektroduna göre daha güçlü bir teta faz kilitlenmesi görülmüştür ve bu grupta “z dönüşümlü korelasyon katsayısı” daha yüksektir (Tablo 4)

4.2.2. Kontrol grubu

F₃ elektrodunda ortalama “z dönüşümlü korelasyon katsayısı” 0.465 olarak hesaplanmıştır. Bu sayı kontrol grubunda yüksek bir teta faz kilitlemesi olduğuna işaret etmektedir. Her bir denemede en az 15 süpürüm olduğu düşünülecek olursa bu değer çok yüksek bir faz kilitlemesini gösterdiği anlaşılabilir. Sol frontal bölgede (F₃) kontrol grubu tedavi almayan AH grubundan farklılık göstermekte, ama tedavi alan AH grubundan farklılık göstermemektedir (Tablo 4).

4.2.3. Tedavi Alan AH grubu

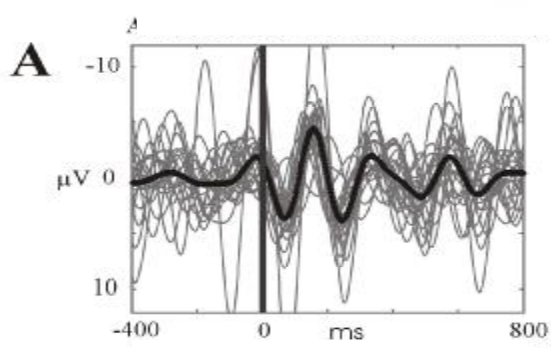
F₃ elektrodunda tedavi alan AH grubu kontrol grubuna benzer bir teta faz kilitlemesi gösterdi. Bu grubun ortalama “z dönüşümlü korelasyon katsayısı” 0.525 olarak ölçüldü ve bu değer tedavi almayan AH grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4).

Bu çalışmada F₃ elektrodunda, tedavi almayan AH grubu hem kontrol grubundan hem de tedavi alan AH grubundan daha düşük bir teta faz kilitlemesi göstermiştir (Şekil 3 ve 4).

Tablo 4. F₃ ve F₄ yerleşimli elektrodlarda Z dönüşümlü tek süpürüm korelasyon katsayılarının grup ortalamaları. Kruskal-Wallis ve post-hoc Wilcoxon analizi kullanılmıştır. P< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

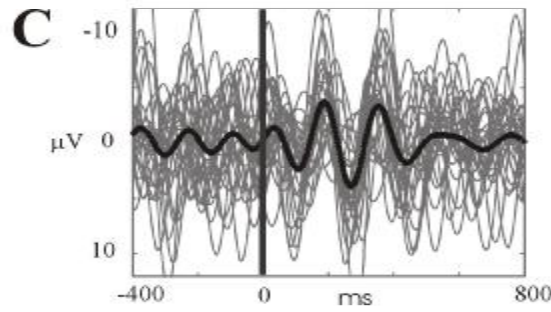
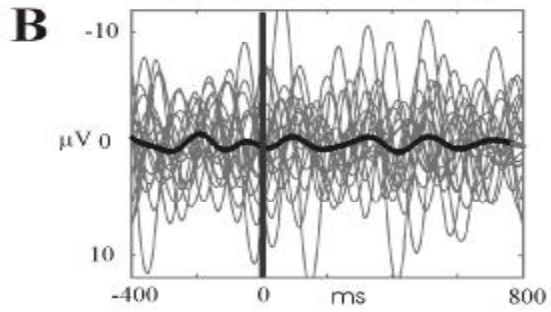
Elektrod		Olgular			Grupları karşılaştırma	
		Kontrol (n=20)	AH t- (n=11)	AH t+ (n=11)	Kont ve t-	Kont ve t+
F ₃	ort	0.47	0.24	0.53	0.044	0.026
	SD	0.37	0.15	0.22		
F ₄	ort	0.40	0.32	0.50	AD	AD
	SD	0.27	0.15	0.27		

t-: Tedavi almayan Alzheimer grubu, t+: Tedavi alan Alzheimer grubu, AD: Anlamlı değil.



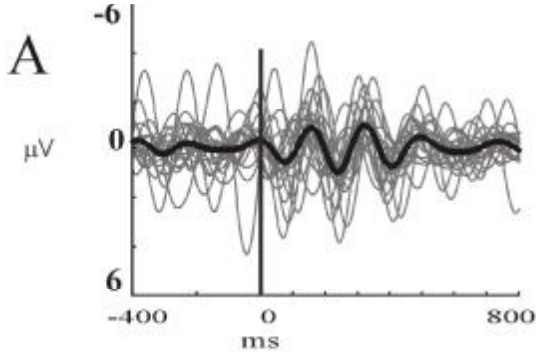
F₃

**TETA
(4-7 Hz)
HEDEF
GÖRSEL
UYARAN**



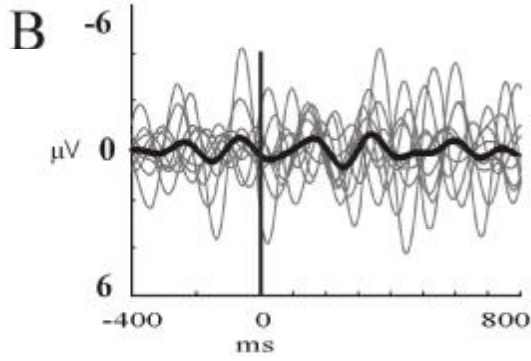
— Tek süpürümlerin örnek olgu için ortalaması
— Tek süpürüm

Şekil 3. Her gruptan örnek birer olgunun F₃ elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasındaki hedef uyararla elde edilen, teta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının ortalamaları: A) Örnek sağlıklı, yaşlı kontrol olgusu, B) Örnek tedavi almayan Alzheimer olgusu, C) Örnek tedavi alan Alzheimer olgusu. Siyah ve kalın çizgi her olgunun süpürümlerinin ortalamasını, gri-ince çizgiler her süpürümü göstermektedir.

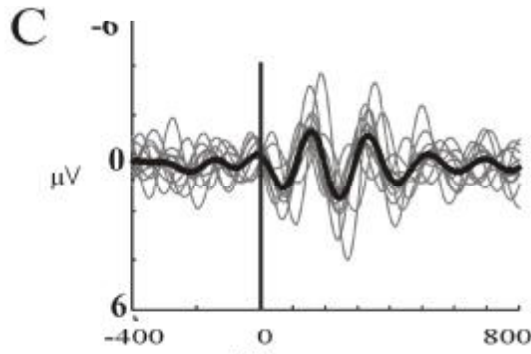


**KONTROL
GRUBU**

**Cz
DELTA
(0.5-3.5 Hz)
HEDEF GÖRSEL
UYARAN**



**TEDAVİ
ALMAYAN
AH GRUBU**



**TEDAVİ ALAN
AH GRUBU**

— Grup genel ortalaması
— Her bir olgunun süpürümlerinin ortalaması

Şekil 4. Her grubun Cz elektrod yerleşimindeki görsel klasik oddball paradigmasındaki hedef uyararla elde edilen, teta frekans aralığında osilasyon yanıtlarının grup ortalamaları: A) Sağlıklı yaşlı kontrol grubu (n=20), B) Tedavi almayan Alzheimer grubu (n=11), C) Tedavi alan (n=11) Alzheimer grubu. Siyah ve kalın çizgi her grubun genel ortalamasını, gri ince çizgiler her bir olgunun ortalamasını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. P300 ve JENERATÖRLERİ

Bir grup araştırıcıya göre, olaya ilişkin potansiyeller veya P300 yanıtları neokorteksten, özellikle de frontal lobdan (109) veya santroparyetal / temporoparyetal asosiasyon korteksinden [26] kaynaklanır. Limbik sistem ve hipokampal formasyonun P300 oluşumunda etkili olduğu da belirtilmiştir (110,111). İntrakranyal kayıtlar özellikle putamen olmak üzere bazal ganglionların kognitif bilgi ve P300 oluşumunda bütünlüyci bir görevi olduğunu düşündürmüştür (112,113). Hipokampusun C3 tabakasından volum kondüksiyonu ile korteksten elde edilmesi olasılığı deneysel hayvan çalışmalarıyla dışlanmıştır (114). İnsan intrakranyal çalışmalarında görsel çalışan bellek görevleri kısa süre için görsel asosiasyon korteksini uyardıktan sonra çoğul olarak oksipital, paryetal, frontal bölgelere dağılır ve uzun süre aktif kalır. Prefrontal korteksi de içeren çoğul beyin bölgelerinde teta ve alfa frekans aralıklarında faz kilitlenmesi izlenmektedir (115).

Ayrıca bazı yazarlara göre, olaya ilişkin potansiyeller farklı frekans aralıklarındaki olaya ilişkin osilasyonların süperpozisyonundan oluşmuştur (3). Bu yaklaşıma göre bazı frekans bantlarında osilasyon üreten jeneratörlerin aktivitelerinin toplamı EEG'yi oluşturmaktadır. Bu osilatörler genellikle gelişigüzel aktivite gösterirler. Ancak, duysal uyarının verilmesiyle bu jeneratörler koherans gösterecek şekilde davranırlar. Bir nöron topluluğunun yarattığı uyarılmış potansiyeller düzensiz bir durumdan düzenli bir duruma geçişin sonucudur (116). Olaya ilişkin osilasyonlar arasında, teta osilasyonları (4-8 Hz) bellek yükü, görevin zorluğu ve daha önceki uyarımı tanıma ile ilişkilidir (21,117-119). Delta aralığındaki osilasyonlar ise “odaklanmış dikkat”, “sinyal ayırt etme”, “tanıma” ve “karar verme” süreçleriyle ilgilidir (113,120,121). Bu yayınlarda ileri teta yanıtları delta osilasyonlarına benzer davranır. Düşük frekanslı beyin osilasyonlarının uzun mesafedeki iletişimi düzenlemede görev aldığı öne sürülmüştür (122). Buna uygun olarak delta ve teta gibi düşük osilasyon bantlarının uzun mesafelerde senkronizasyondan sorumlu olmasının daha anlaşılır olacağına işaret edilmiştir (123). Bilinenden farklı olarak sadece talamik nöronların değil kortikal nöronların da delta gibi yavaş frekans aralıklarında boşalım gösterebileceği bildirilmiştir (124). Sinyal ayırt etme ve karar

verme ile ilgili oddball paradigmlarında delta yanıtlarının amplitüdü artar (125). P300 yanıtının şeklinin temel belirleyicisi olan delta osilasyon yanıtları, anlık bellek ve dikkatin oluşturulması gibi temel bilgi işlem basamaklarıyla ilintili bulunmuştur (126). Bellek ve sürdürülebilir dikkat AH'de belirgin olarak bozulduğundan (127), psikofizyolojik açıdan beklentimiz delta aktivitesinin azalmasıyla uyumludur.

5.2. ALZHEİMER TİPİ DEMANSTA BEYİN OSİLASYONLARININ TOPOLOJİK DAĞILIMI VE FREKANS ARALIKLARI

Daha önceki ve son zamanlardaki yayınlarda P300 amplitüdlерinin AH'de azaldığı (12,126,128) bildirilmiştir. PET, SPECT, fMRG gibi işlevsel görüntüleme yöntemlerinde de sol santrofrontal, sol temporoparyetal bölgelerde hipoperfüzyon ya da hipometabolizmanın azaldığı vurgulanmıştır. Daha yakın zamandaki bir olaya ilişkin desenkronizasyon çalışmasında AH'de alfa osilasyon aktivitesinin tepe amplitüd yanıtlarının frontal, santral, sol temporal elektrodlerde düşük olduğu bildirilmiştir (129). Çalışmamızda sağlıklı bireylerle her iki AH grubu arasında delta osilasyon yanıtlarında kolinerjik tedaviden bağımsız olarak farklılık saptanmıştır. Bu farklılık her iki grupta C₃ ve C_z alanlarında belirgin olarak bulunmuştur. AH hastalarında gözlenen çalışan bellek ve karmaşık dikkat eksikliğinin santral bölgelerdeki elektrofizyolojik yanıtın azalması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak AH olgularında hedef uyarıyı saptamada daha yüksek oranların elde edilmesi de delta aktivitesindeki azalmış yanıtın görülmesinde rol oynayabilir. Sol ve orta santral bölgelerde delta osilasyon yanıtlarının farklılığı fMRG veya PET çalışmalarında görülen sol frontal, singulat, temporoparyetal bölge değişiklikleri ile de uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarına göre AH'de sol hemisfer, hastalığın etkilerini ve tedaviye yanıtı daha öncelikli olarak yansıtmaktadır.

5.3. TETA VE DELTA OSİLASYON AKTİVİTELERİNİN KOLİNERJİK TEDAVİYE YANITLARININ FARKLILIĞI

Daha önceki işlevsel görüntüleme çalışmaları AH'de AKEİ uygulamalarından sonra tedaviye yanıt veren olguların seçici olarak sol prefrontal veya sol anterior singulat (130) bölgede düzelmeye gösterdiğini bildirmiştir. Kortikal asetil kolinin (Ak) kişinin uyarıyı seçme yeteneğinde ve daha sonraki işleme için bağlantıları düzenlemede payının olduğu varsayılır.

Prefrontal korteksin daha posterior kortikal bölgelerdeki sinyal iletimini düzenlemesi “yukarıdan aşağı” dikkati kontrol etme mekanizmasını temsil ediyor olabilir (131). Bazal ön beyin, Ak'nin neokorteksteki en büyük kaynağıdır. AH olgularında en erken evrede dejenerasyona uğrayan beyin bölgeleri arasında bazal ön beyin yer alır ve bu hastalar pre-sinaptik kortikal Ak eksikliği gösterirler (132). Bu çalışmada AH'de delta osilasyon yanıtlarının kolinerjik ajanlardan etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Çünkü erken evrede gerek tedavi alan, gerekse almayan AH gruplarında delta osilasyon yanıtları kontrollerden daha düşüktür ve iki hasta grubu arasında fark gözlenmemiştir. Ancak, randomize kontrollü bir çalışmanın bu konuda daha kesin bilgi vereceği inancındayız. Bu çalışma sırasında yayınladığımız görsel olaya ilişkin teta osilasyon aktivitesinin faz kilitlenmesi, tedavi almayan AH grubunda tedavi alan AH ve kontrol grubuna göre sol frontal bölgede daha düşük değerler göstermektedir (133).

Kolinerjik tedavinin delta ve teta osilasyon yanıtları üzerine farklı etkisi vardır. Teta osilasyonları AH grubunda kolinerjik tedavi alanlarda kontrollere benzerlik göstermekteyken, delta osilasyon yanıtları tedaviden bağımsız olarak her iki AH grubunda düşük bulunmuştur (133). Diğer bir deyişle teta osilasyon yanıtlarındaki faz kilitlenmesi AH'deki kolinerjik girişimlere duyarlıyken delta osilasyon yanıtlarının amplitüdüleri kolinerjik tedaviden etkilenmez gözükmektedir.

Delta ve teta yanıtlarının farklılığının o kadar da önemli olmadığını söyleyen yazarlar vardır. Ancak bulgularımız bu iki frekans bandının en azından nörotransmitterlere seçici olarak farklı davrandığını gösterir niteliktedir. Farmakolojik yanıtlara verilen bu seçici yanıtlar, delta ve teta osilasyon yanıtlarının farklı işlevsel karşılıkları olduğunu düşündürmektedir. Ancak bununla ilgili altta yatan mekanizmalar henüz aydınlatılmamıştır. Delta ve teta osilasyon yanıtlarının fizyolojik olarak ayrı işlevleri olduğunu bildiren yayınlara ek olarak bu çalışmanın sonuçları da farmakolojik ajanlara yanıtta bu iki bant aralığında farklılıkların olabileceğini destekler niteliktedir.

Farklı nörotransmitter sistemlerinin osilasyon yanıtlarını etkilediği bilinmektedir. Örneğin, valproat gibi GABAerjik ve glutamaterjik aktivite gösteren bir farmakolojik ajanın bipolar affektif bozuklukta delta osilasyon yanıtlarını azalttığı belirtilmiştir (134). AH'de görülen çalışan bellek ve karmaşık dikkat eksikliğinin başka nörotransmitter sistemlerin de

etkilenmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (135,136). Kolinerjik tedavi teta osilasyonu faz kilitlenmesini düzelttiğine göre başka transmitter sistemler ayrıca araştırılmalıdır. Deneysel hayvan çalışmalarında serotoninerjik ajanların delta osilasyon aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Serotoninerjik bir ajan olan fluoksetin, AH'nin öncüsü olan hafif kognitif bozuklukta bellek ve kognitif işlevleri düzeltmektedir (137). Bu çalışma santral bölgelerdeki delta yanıtını düzeltmek için bir fizyolojik girişim gereğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma dışında başka farmakolojik ajanlarla osilasyon yanıtlarının değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Şu ana dek AH'de olaya ilişkin osilasyon aktivitesini araştıran bir çalışma yapılmıştır. Karrasch ve ark'nın 2006 yılında yayımlanan çalışmasında, AH grubu ve kontroller arasında teta frekans bandında fark gösterilmemiştir (129). Söz konusu çalışmada olguların klinik evresi, kullanılan testler ya da ilaç kullanıp kullanmadığı hakkında bilgi verilmemiştir. Yazarlar, alfa frekans aralığında (7-17 Hz) sol temporal, frontal ve santral bölgelerde anlamlı fark saptanmış, bir sonraki çalışmalarında teta faz kilitlenmesini araştırmayı planlamışlardır. Olasılıkla eş zamanlı başlayan bizim çalışmamızda ise teta faz kilitlenmesi araştırılmış, kolinerjik tedavi alan AH'li olgularda teta osilasyon aktivitesinde, kontrollere ve tedavi almayan AH'li olgulara oranla yüksek faz kilitlenmesi gösterilmiş, ayrıca delta osilasyon aktivitesinin hasta grubuyla kontrol grubunu ayırmada belirleyici olduğu bulunmuştur (133).

Kortikal Ak, duysal ya da ilişkili bilginin kortekste işlenmesinde düzenleyici role sahiptir, daha özgül olarak kişinin uyarı seçme yeteneğini ayarlar (131). Bazal ön beyin, neokortekste Ak'nin en temel kaynağıdır; özellikle temporoparyetal korteks olmak üzere tüm korteksde AH'li bireylerin beyinlerinde Ak eksikliği görülür (132). Bazal ön beyin kolinerjik uzantıları yanı sıra prefrontal kortekste kolinerjik ve glutamaterjik uzantılar da posterior paryetal korteksten Ak salınmasını düzenler (138). Ek olarak Ak, intrakortikal bağlantıları talamokortikal liflere göre daha fazla baskılayarak aferent inputların korteks üzerindeki etkisini büyütür (139). Böylece kolinerjik sistem, uyarımı süregiden bir dikkat çeldiricinin performansa olumsuz etkilerini azaltmış olur (131). Daha önceki çalışmalar kolinerjik girdilerin entorinal korteks ve hipokampusta uzun süreli potensiyasyonu (LTP) arttırdığını göstermiştir (140). Neokortikal beyin kesitleri, kolinerjik agonist olan karbakol veya GABA antagonisti bikukulin ile perfüze edildiğinde 3-12 Hz'lik ritmik osilasyonlar gösterir (141). Kolinerjik bazal ön beyin ile görsel korteks arasında yakın bir ilişki vardır. Bazal ön beyin kainik asitle oluşturulan

lezyonları kolin asetil transferaz pozitif terminallerini %90 oranında azaltır. Ek olarak görsel uyarana cevap veren nöron sayısını azaltır. Ak'nin mikroiyofores yöntemi ile yerine konması yanıt vermeyen hücrelerin yarıdan fazlasında görsel uyarana verilen yanıtı düzeltir (142).

İnsanlarda AKEİ uygulamasının ekstrasriat korteksteki nöral yanıtı derhal arttırdığı, görsel çalışan bellek görevlerinin kullanıldığı fMRG çalışmasıyla gösterilmiştir (143). Bu ajanlardan sonra vibrotaktil uyarın verilmesiyle bölgesel beyin kan akımında artış izlenmiştir (144). Yine benzer olarak AKEİ, AH olgularında görsel P300 latanslarını düzeltmiştir (145).

Yeni yaklaşımlara göre EEG birkaç frekans aralığında ritmik aktivite üreten jeneratörlerin birlikte çalışmasından oluşur. Bu osilatörler rastgele aktivite gösterirler, ancak bir duysal uyarın uygulanması ile bu jeneratörler eş zamanlı ve uyumlu hareket ederek senkronize olur ve "indüklenmiş ritim oluştururlar". Uyarılmış potansiyeller nöron popülasyonlarının düzensiz bir durumdan düzenli bir duruma geçmesi olarak düşünülebilir (116). Olaya ilişkin teta osilasyonları asosiyatif öğrenme ve dikkatle, bellekten geri çağırma ile yakından ilişkili iken frontal teta osilasyonları, yanıtı kontrol etme işlevine sahiptir (42). Bizim bulgularımız sol frontal alanda teta osilasyonlarının faz kilitlenmesinin tedavi edilmemiş AH'den düşük olduğunu, kolinerjik tedavi alanlarda ise kontrollerdeki gibi yüksek olduğunu göstermiştir. Sol frontal alanda bu değişikliğin görülmesi, AH'de sol hemisferin etkilenmeye daha yatkın olduğunu ve erken dönemdeki kolinerjik girişimin bu bozukluğu giderebildiğini göstermektedir. Asimetrik sol hemisferik değişiklikler, daha önceki OİP çalışmasında da sol temporal alanda alfa frekans bandında daha az alfa aktivitesi şeklinde bildirilmiştir (129). AKEİ uygulamasından sonra yürütülen işlevsel görüntüleme çalışmalarında klinik yanıt veren olgularda, özellikle sol prefrontal alanlarda aktivite düzelmesinden söz edilmiştir. Çalışmacılar, rivastigmin kullanılmasından sonra (146) frontal bölgede perfüzyon değişikliği, galantamin kullanımından sonra (130) sol anterior singulat bölgede metabolizma artışı bildirmişlerdir. AKEİ'nin dikkat ve yürütücü işlevler üzerine etkileri anterior singulat bölgenin dorsolateral prefrontal korteks ile yakın ilişkisine bağlanabilir (136). Bizim olgularımızda da 3-6 aylık tedavi süresince, MMDT olguların çoğunda stabil ya da iyileşmiş olduğundan sol frontal alandaki faz kilitlenmesinin tedavi görenlerde fazla olması, bu olguların tedaviden yararlandığı ve bunun OİO'larına yansıdığı izlenimini vermiştir. Ancak Alzheimer hastalığında yalnızca kolinerjik değil, diğer

nörotransmitter sistemlerinin de etkilendiği bilinmektedir. Belki de bu nedenle AKEİ'nin klinik tabloda yarattığı düzelme yeterince memnuniyet verici değildir.

Erken evre AH'de en temel kognitif kayıp bellek ile ilgilidir ve karşılık gelen nöropatolojik değişiklikler medial temporal loblarda ve biparyetal alanlarda olmaktadır. Bu nedenle nörofizyolojik karşılıkların da bu bölgelerde olması beklenir. Ancak görülen elektrofizyolojik değişiklikler öncelikle frontal lobda olmaktadır. Erken evrelerde frontal loblar anatomik değişiklikler göstermemesine karşın etkilenen limbik ve heteromodul asosiasyon alanlarının frontal bölgelerle çok güçlü bağlantılarının olması nörofizyolojik değişikliklerin frontal bölgede gözlenmesinin temelini oluşturuyor olabilir. Bu bağlantılar gerek AH'nin transgenik hayvan modellerinde (147), gerek PET temelli işlevsel bağlantı haritalamasında (148), gerekse EEG koherans çalışmalarıyla gösterilmiştir (149).

5.4. NÖROPSİKİYATRİK KLİNİK ARAŞTIRMALARDA BEYİN OSİLYASYON YANITLARI

Nöropsikiyatri odaklı klinik araştırmalarda da olaya ilişkin osilasyonlar araştırma yöntemi olarak sıklıkla kullanılmıştır. Frontal teta osilasyonlarının başta yürütücü işlevlerle ilgili olmak üzere tüm korteks üzerine etkisinden söz edilmiştir. Şizofreni ve Parkinson hastalığında OİO çalışmalarında her iki tabloda teta osilasyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeyde saptanması, teta osilasyonlarının mnemonik ağlarla ilişkilerinin olduğu görüşünü desteklemektedir (150,151). Şizofreni hastalarında algılama ve basit kognitif görevlerde ayrıca gama ve teta osilasyon aktivitesinde azalma saptanmıştır (151,152). Beta osilasyon aktivitesinin insanlarda yüzdeki duygu ifadelerini tanıma ya da tanıdık yüzleri ayırt etme gibi görsel dikkat gerektiren görevlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (153-155). Kızgınlık ve mutluluk gibi duygu dışavurumunu yansıtan yüzlerdeki duyguyu tanıma görevi sırasında beyin osilasyonlarının farklı frekans yanıtları oluşturduğu dikkati çekmektedir. “Kızgın” yüz beyinde, T₅, P₃, O₂ alfa, F₃, C_z, C₃ beta ile temsil edilmektedir. Alfa ve beta frekanslarında açığa çıkan bu değişiklikler, kişilerin uyarı sonrası duyulanımlarına duyarlılık göstermektedir. Delta ve teta frekanslarında ise temporal-okspital yanıtların, tüm yüz ifadelerinde ortak olmak üzere, frontal bölgelerden yüksek olduğu görülmüştür. Cinsiyet farklılığı, yüz tanımda dikkati çeken diğer bir noktadır. Bu yanıtlarda en basit duysal uyarı düzeyinde bile farklılık gözlenmektedir. Delta

tepe amplitüdleri kadınlarda oksipital, paryetal, santral ve temporal elektrod yerleşimlerinde erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Primer görsel alanların üzerindeki sağ oksipital elektrod yerleşiminde gama ve beta frekans aralıklarında farklılıklar en belirgin olarak izlenmiştir (153,154). Bipolar hastalıkta ise, ötimik ilaç kullanmayan hastaların görsel oddball paradigma görevi sırasında delta ve alfa frekans aralıklarında osilasyon yanıtlarının kontrol olgulara göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu farklılıkta gabaerjik ve glutamaterjik ajanların rolü tartışılmaktadır (134) . Daha önceki bir çalışmada da bipolar hastalarda nöral senkronizasyonun azlığı belirtilmiştir (156).

Özetle söylersek, bulgularımız sol frontal bölgede tedavi edilmemiş AH olgularının teta osilasyon aktivitesinin faz kilitlenmesinin zayıf olduğuna, kolinerjik tedavi ile bunun güçlendiğine işaret etmektedir. Kısaca kolinerjik ajanlar beynin kognitif hedeflere yanıtını arttırmada etkili olabilirler. Delta aktivitesi ise tedaviden bağımsız olarak kontrol grubunda her iki AH grubundan daha düşük düzeyde elde edilmiştir.

AH'de çoğul transmitter değişikliklerinin izlenmesi nedeniyle, teta osilasyonlarının faz kilitlenmesindeki farklılıklarının sadece kolinerjik nedenlere bağlı olduğunu öne sürmek zor gözükmemektedir. Yine de OİO'ların incelenmesi, kognisyon üzerine farmakolojik ya da diğer girişimlerin etkilerini araştırmada yeni bir yol açabilir. Beyin osilasyonlarını düzenleyebilecek farklı fizyolojik girişimlerin (örn. elektriksel ya da manyetik stimülatörlerin) bu osilasyonlar üzerine terapötik etkilerini araştırmak yeni bir alanın gelişmesini sağlayabilir.

Bu çalışmadan çıkan önemli sonuçlar ve öneriler şöyle sıralanabilir:

1. AH hastalarında delta osilasyon yanıtlarının tepe amplitüd değerleri tedaviden bağımsız olarak sol santral ve orta santral bölgelerde düşüktür. Kolinerjik tedaviden sonra teta osilasyon yanıtlarında faz kilitlenmesinde düzelme görülürken delta frekans aralığında tepe amplitüdülerinde değişiklik görülmemektedir.
2. Bir anlamda kolinerjik ajan uygulanması sonrasında teta ve delta gibi iki yavaş osilasyon aktivitesi farklı davranmaktadır. Bu farklılık daha sonraki çalışmalarda araştırılması gereken önemli bir noktadır.

3. Bu çalışmalar olaya ilişkin osilasyonların ayırıcı tanıda destekleyici olarak kullanılabileceğini ve farmakolojik ajanların etkilerini izlemek için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.
4. İlerideki çalışmalarda beyin osilasyonlarının elektriksel, manyetik uyarılar veya başka farmakolojik ajanlar tarafından düzenlenip düzenlenmeyeceği araştırılmayı bekleyen önemli bir konudur.

6. KAYNAKLAR

1. Draaisma D. Bellek Metaforları: Zihinle İlgili Fikirlerin Tarihi. Metis Yayınları, 2007;19-138
2. Macit Gökberk. Felsefe Tarihi. Bilgi Yayınevi, 1967; 330-332.
3. Başar E. EEG-brain dynamics. Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials, Amsterdam: Elsevier; 1980: 9-105.
4. Keskinoglu P, Giray H, Picakciefe M, Bilgic N, ve ark. The prevalence and risk factors of dementia in the elderly population in a low socio-economic region of Izmir, Turkey. Arch Gerontol Geriatr 2006; 43(1):93-100.
5. Evans Denis A, Funkenstein H. Hams, Albert MS, Scherr PA, ve ark. Prevalance of Alzheimer's Disease in a community population of older persons. JAMA 1989; 262 (18): 2551-56.
6. Aarsland D, Cumming JL, Yener GG, Miller B. Relationship of aggressive behaviour to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry 1996; 153: 243-7.
7. Yener GG. Alzheimer Hastalığı ve Frontal Lob Demansının ayırdedilmesi, kantitatif EEG ve Xenon 133-SPECT ile ilişkisi. Mezuniyet tezi, 1994; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR.
8. Rovner BW, Broadhead J, Spencer M, Carson K, ve ark. Depression and Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry 1989; 146: 350-53.
9. Kaye JA . Diagnostic challenges in dementia. Neurology 1998; 51 (1): Suppl 1; s45-s52.
10. Woon WL, Cichocki A, Vialatte F, Musha T. Techniques for early detection of Alzheimer's disease using spontaneous EEG recordings. Physiol Meas. 2007; 28(4):335-47.

11. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, ve ark. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27(2):61-8
12. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3–19.
13. Başar E. Memory and brain dynamics. *Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory*. CRC Press; 2004: 261
14. 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
15. Başar E. Brain function and oscillations: II. Integrative brain function. *Neurophysiology and Cognitive Processes*. Berlin: Springer; 1999: p.5-104.
16. Gardner W. A unifying view of coherence in signal processing. *Signal Process* 1992; 29 (2):113–140.
17. Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, ve ark. Guiding the study of brain dynamics by using first-person data: synchrony patterns correlate with ongoing conscious states during a simple visual task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99 (3):1586–1591.
18. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, ve ark. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging* 2000; 21(4): 533-540.
19. 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
20. Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Ripper B. Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands. *Neuroscience Letters* 1997; 238:9–1213.
21. Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci* 2002; 15:1395-1399.
22. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 1982; 218: 433–443.
23. Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1986; 368: 347–350.

24. Lee H, Simpson GV, Logothetis NK, Rainer G. Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron* 2005; 45(1):147–156.
25. Givens B, Olton D. Bidirectional modulation of scopolamine-induced working memory impairments by muscarinic activation of the medial septal area. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 63: 269–276.
26. Staubli U, Fang BX. Effects of 5-Ht 3 receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J Neurosci* 1995; 15: 2445–2452.
27. Schütt A, Başar E. The effects of acetylcholine, dopamine and noradrenaline on the visceral ganglion of *Helix Pomatia* II: Stimulus evoked field potentials. *Comp Biochem Physiol* 1992; 102C:169–176.
28. Eysel UT, Pape HC, van Schayck R. Excitatory and differential disinhibitory actions of acetylcholine in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Physiol* 1986; 370, 233–254.
29. Rodriguez R, Kallenbach U, Singer W, Munk MH. Short- and longterm effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J Neurosci* 2004; 24(46):10369–10378.
30. Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's Disease, hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology* 1998; 51(1); Suppl 1:s18-s29.
31. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, ve ark. Donepezil therapy in clinical practice. *Arch Neurol* 2000; 57:94-99.
32. Wrobel A. Beta activity: a carrier for visual attention, *Acta Neurobiol Experimental* 2000; 60: 247-260.
33. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol.* 1992; 13(2):161-79.
34. Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Rahn E, Başar E. Event-related theta rhythms in cat hippocampus and prefrontal cortex during an omitted stimulus paradigm. *Int. J. Psychophysiol* 1994; 18: 35–48.
35. Güntekin B. Yüz ifadesini beyin elektrofizyolojik olarak nasıl algılar? Beyin dinamiği yöntemleri ile analiz. *Biyofizik Doktora Tezi* 2006, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

36. Başar E. Brain Function and Oscillations: I. Principles and Approaches, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1998. p.16-38.
37. Başar, E. Brain Function and Oscillations: II. Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1999. p.12-48.
38. 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.
39. Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science 1988; 242(4886):1654-1664.
40. Singer W. The brain, a self-organizing system, In: Klivington KA, editor. The Science of Mind, Cambridge: MIT Press;1989. p.174-179.
41. Steriade M, Curro Dossi R, Paré D. Mesopontine cholinergic systems suppress slow rhythms and induce fast oscillations in thalamocortical circuits, In Başar E and Bullock TH, editors. Induced Rhythms in the Brain, Boston: Birkhauser; 1992. p. 251-268.
42. 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.
43. 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
44. 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
45. Başar E, Özgören M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Superbinding: Spatio-temporal oscillatory dynamics: Theory Biosciences 2003; 121: 370-385
46. Rahn E, Başar E. Prestimulus EEG activity strongly influences the auditory evoked vertex responses: A new method for selective averaging. Int J Neurosci 1993; 69: 207-220
47. Başar E. Chaos in Brain Function. Berlin: Springer Publishers; 1990. p. 6-39.
48. 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.

49. Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc NY Acad Sci USA* 1989; 86:1698-1702.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Başar E, Schürmann M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol* 1997a; 26(1-3):5-29
55. 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
56. 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.
57. 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
58. 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.
59. 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.
60. Graben P. Estimating and improving the signal-to-noise ratio of time series by symbolic dynamics. *Phys Rev* 2001; 64: 051104-15.
61. Graben P, Saddy JD, Schlesewsky M, Kurths J. Symbolic dynamics of event-related brain potentials. *Phys Rev* 2000; 62: 5518-5541.

62. 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.
63. 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.
64. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. A Bradford Book, Cambridge, Massachusetts, London, England: The MIT Press; 1995. p.1-358.
65. Fuster JM. Network Memory. *Trends Neurosci* 1997; 20:451-459
66. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*, 6 th ed. New York;1997. p.442-448,1049-1057.
67. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organisation of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43:118-136.
68. Roland PE. Cortical organization of voluntary behavior in man. *Hum Neurobiol* 1985; 4: 155-167.
69. Comerchero MD, Polich J. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(1):24-30.
70. Rowland LP. Dementias In: Merritt's *Neurology*, 10th ed., 2000; p. 633-636.
71. Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ, Nochlin D, ve ark. Familial Alzheimer's Disease: Site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol* 2000; 48(3): 376-379.
72. Knopman DS. Management of cognition and function: New results from the clinical trails programme of donepezil HCL. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(7): 13-20.
73. Guo Q, Furukawa K, Sopher BL, Pham DG, ve ark. Alzheimer's PS-1 mutation perturbs calcium homeostasis and sensitizes PC 12 cells to death induced amyloid β peptide. *Neuroreport* 1996; 8:379-383.
74. Mega MS, Masterman DM, O'Conner SM, Barclay TR, ve ark. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1388-1393.
75. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990; 73: 625-632.

76. Hirano A, Liena JF. Structures of neurons in the aging nervous system. *Neurodegenerative Diseases*, Philadelphia, 1994; p.3-14.
77. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58: 1188-1196.
78. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL, et al. Brain Blood Flow in the Dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997; 202: 793-97.
79. Grabowski T.J, JR, Anderson SW, Cooper GE. Disorders of the cognitive function. *American Academy of Neurology* 2002; 8(2), p.127-176.
80. Camargo EE. Brain SPECT in Neurology and Psychiatry. *J Nucl Med* 2001; 42: 611-623.
81. Samuel W. Alzheimer Disease: Biochemical and pharmacologic aspects. *Behav Neurol Neuropsychol* 1997;551-563.
82. Harries MH, Samson NH, Cilia J, Hunter AJ, ve ark. The profile of sabcomeline (SB-202026), a functionally selective M1 receptor partial agonist, in the marmoset. *Br J Pharmacol* 1998; 124(2): 409-415.
83. Lachowicz JE, Lowe D, Duffy RA, Ruperto V, ve ark. SCH57790: a novel M2 receptor selective antagonist. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 535-539.
84. Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, ve ark. Nonsteroidal anti- inflammatory drug use and Alzheimer's Disease: a case control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(10): 951-955.
85. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, ve ark. Estrogen replacement therapy in older women: Comparison between Alzheimer's Disease cases and nondemented control subject. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
86. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, ve ark. For the members of the Alzheimer's Disease Cooperative Study: A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol or both as treatment for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.
87. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: Therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 200-210.
88. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, ve ark. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 310-314.

89. Alom J, Mahy JN, Brandi N, Tolosa E. Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 735.
90. Stuble RG, Powers RE, Casanova M. Neuropeptidergic system in plaques of Alzheimer's Disease. *J Neuropathol Exp Neuron* 1987; 46: 567-584.
91. Thal LJ, Rosen W, Sharpless NS, Crystal H. Choline chloride fails to improve cognition in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 205-208.
92. Spiegel R, Azcona A, Wettstein A. First results with RS-86, an orally active muscarinic agonist in alpha subjects and then patients with dementia. In: *Alzheimer's Disease: Advances in Basic Research and Therapies*. RJ Wurtman, SH Corkin, JH Growdon, editors, Zurich:Raven Press 1984. p.391.
93. Wells BG. *Pharmacotherapy Handbook*, Connecticut:Appleton & Lange Stamford USA, 1998. p.819.
94. Maelicke A. Pharmacokinetic rationale for switching from donepezil to galantamine. *Clin Ther* 2001; 23(supp A): s8-s12.
95. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(9): 852-857.
96. Bloom JC, Anand R, Veach JA. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713, a new cholinesterase inhibitor in patient with mild to moderately severe Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
97. Anand R, Gharabawi G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA 713) in Alzheimer's Disease: An overview. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8: 109-116.
98. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmin on behavioral symptoms in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol* 1998; 11(4):211-216.
99. Vennerica A, Shanks MF, Staff RT, Pestell SJ, ve ark. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13(1): 83-7.
100. Giacobini E. Long-term stabilizing effect of cholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 2002; (62):181-7.

101. Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andreamatteo G, ve ark. Donepezil, rivastigmin and vitamin E in Alzheimer's disease: a combined P300 event-related potentials-neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(1): 31-42.
102. Reisberg B, Ferris S, deLeon M. The Global Deterioration Scale for assesment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
103. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th edn—text revised. Washington, DC: 2000.
104. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, ve ark. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7):939-44.
105. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, ve ark. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg* 2002; 13(4):273-81.
106. Jasper H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1958; 10, 371- 375.
107. Bruns A. Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches? *J Neurosci Methods* 2004; 137(2):321-332.
108. Maltseva I, Geissler HG, Başar E. Alpha oscillations as an indicator of dynamic memory operations - anticipation of omitted stimuli. *Int J Psychophysiol* 2000;36(3):185-97.
109. McCarthy G, Wood CC. Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1985; 62(3):203-208.
110. Verleger R, Heide W, Butt C, ve ark. Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cog Brain Res* 1994; 2(2): 103-116
111. Wood CC, Allison T, Goff WR, ve ark. On the origin of P300 in man. *Prog Brain Res* 1980; 54: 51-56
112. Halgren E, Smith ME. Cognitive evoked potentials as modulatory processes in human memory formation and retrieval. *Hum Neurobiol* 1987; 6(2): 129-139.
113. Rektor I, Bares M, Kanovsky P, Brazdil M, ve ark. Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res* 2004; 158(3): 289-301.

114. Başar-Eroglu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *Int J Neurosci* 1991; 60(3-4): 227-237.
115. Halgren E, Boujon C, Clarke J, Wang C, ve ark. Rapid distributed fronto-parieto-occipital processing stages during working memory in humans. *Cereb Cortex*. 2002; 12(7): 710-728.
116. Yordanova J, Kolev V. Single sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiol* 1998; 35: 116-126.
117. 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):374-385.
118. Schmiedt C, Brand A, Hildebrandt H, Başar-Eroğlu C. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Cog Brain Res* 2005; 25(3): 936-947.
119. Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, ve ark. Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cereb Cortex* 2006; 16(2): 280-290.
120. 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.
121. Demiralp T, Başar E. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int J Psychophysiol* 1992; 13: 147-160.
122. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha-theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 301-313.
123. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, ve ark. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc NY Acad Sci U.S.A.* 2000; 15;97(4): 1867–1872.
124. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes de Silva FH, ve ark. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1990; 76:481-508.
125. Başar-Eroğlu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol* 1992; 13:161-179.

126. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 1995; 41: 103-146.
127. Cummings JL, Miller BL, Hill MA, Neshkes R. The neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987; 44:389-393.
128. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiology* 2004; 115(7): 1490–505.
129. Karrasch M, Laine M, Rinne JO, Rapinoja P, ve ark. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease *Int J Psychophysiol* 2006; 59(2):168-178.
130. Mega MS, Dinov ID, Porter V, Chow G, ve ark. Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy. *Arch Neurol* 2005; 62: 721-728.
131. Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP, Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal- driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Review* 2005; 48(1): 98-111.
132. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, ve ark. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1993;7(2): 69–79.
133. Yener GG, Güntekin B, Öniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychophysiol* 2007;64(1):46-52. Epub 2006 Oct.
134. Özerdem A, Kocaaslan S, Tunca Z, Başar E. Effect of valproate on oscillatory delta frequency responses to visual stimuli in a group euthymic bipolar patients in comparison to healthy controls. 62nd Annual Scientific Convention and Program, May 17-May 19, 2007, Westin Horton Plaza, San Diego, California, USA
135. Miller BL, Read SL, Mahler ME, Benson DF. Altered mental status in the elderly. *Primary Care* 1984; 11(4):653-665.
136. Mesulam M-M. Patterns in behavioral neuroanatomy; association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: *Principles of Behavioral Neurology*. Mesulam M-M, editor, F. A. Davis, 1985.

137. Mowla A, Mosavinasab M, Pani A. Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment? A double blind, placebo controlled clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007; 27(1): 67-70.
138. Nelson CL, Sarter M, Bruno JP. Prefrontal cortical modulation of acetylcholine release in posterior parietal cortex. *Neuroscience* 2005; 132 (2), 347–359.
139. Kimura F, Fukuda M, Tsumato T. Ach suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *Eur J Neurosci* 1999; 11:3597-3609.
140. Yun SH, Cheong MY, Mook-Jung I, Huh K, ve ark. Cholinergic modulation of synaptic transmission and plasticity in entorhinal cortex and hippocampus of the rat. *Neuroscience* 2000; 97(4):671-676.
141. Lukatch HS, MacIver MB. Physiology, pharmacology, and topography of cholinergic neocortical oscillations in vitro. *J Neurophysiol* 1997; 7: 2427–2445.
142. Sato H, Hata Y, Hagihara K, Tsumoto T. Effects of cholinergic depletion on neuron activities in the cat visual cortex. *J Neurophysiol* 1987; 58:781–94.
143. Furey ML, Pietrini P, Haxby JV. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 2000; 290 (5500):2315- 22.
144. Tsukada H, Sato K, Kakiuchi T, Nishiyama S. Age-related impairment of coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response was restored by cholinesterase inhibition: PET study with microdialysis in the awake monkey brain. *Brain Res* 2000; 857:158–164.
145. Reeves RR, Frederick DO, Struve A, Patrick G, ve ark. The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer’s disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:349–352.
146. Nobili F, Vitali P, Canfora M, Girtler N, ve ark. Effects of long term donepezil therapy on CBF of Alzheimer’s patients. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1241-1248.
147. Delatour B, Blanchard V, Pradier L, Duyckaerts, C. Alzheimer pathology disorganizes cortico-cortical circuitry: direct evidence from a transgenic animal model. *Neurobiol Dis* 2004; 16(1):41-47.
148. Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, ve ark. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer’s disease. *Brain* 2001; 124: 739– 756.

149. Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, ve ark. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115:1543– 1561.
150. Schmiedt C, Meistrowitz A, Swendemann G, Herrmann M, ve ark. Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005; 388:138-143.
151. Schmiedt C, Brand, A, Hildebrandt H, Basar-Eroglu C. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Cogn Brain Res* 2005; 25(3):936-947.
152. Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, Karolina Kedzior K, ve ark. Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol* 2007; 64(1):39-45.
153. Güntekin B, Başar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neurosci Lett* 2007; 17716816.
154. Güntekin B, Başar E. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 2007; 64(1):91-100.
155. Özgören M, Basar-Eroglu C, Başar E. Beta oscillations in face recognition. *Int J Psychophysiol* 2005; 55:51-59.
156. O'Donnell BF, Hetrick WP, Vohs JL, Krishnan GP, ve ark. Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport* 2004; 15(8):1369-72.



Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors

G.G. Yener^{a,b,*}, B. Güntekin^{c,d}, A. Öniz^b, E. Başar^c

^a Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine Departments of Neurology and Neural Sciences, 35340, Izmir, Turkey

^b Multidisciplinary Brain Dynamics Research Center, 35340, Izmir, Turkey

^c Turkey Istanbul Kültür University, Faculty of Science and Letters, Istanbul, Turkey

^d Tübitak Bayg, Ankara, Turkey

Received 20 May 2006; received in revised form 24 June 2006; accepted 13 July 2006

Abstract

This is a pilot study describing event-related oscillations in patients with Alzheimer-type dementia (AD). Theta responses of 22 mild probable AD subjects according to NINCDS-ADRDA criteria (11 non-treated, 11 treated by cholinesterase inhibitors), and 20 healthy elderly controls were analyzed by using the conventional visual oddball paradigm. We aimed to compare theta responses of the three groups in a range between 4–7 Hz at the frontal electrodes. At F₃ location, theta responses of healthy subjects were phase locked to stimulation and theta oscillatory responses of non-treated Alzheimer patients showed weaker phase-locking, i.e. average of Z-transformed means of correlation coefficients between single trials was closer to zero. In treated AD patients, phase-locking following target stimulation was two times higher in comparison to the responses of non-treated patients. The results indicate that the phase-locking of theta oscillations at F₃ in the treated patients is as strong as the control subjects. The F₄ theta responses were not statistically significant between the groups. Our findings imply that the theta responses at F₃ location are highly unstable in comparison to F₄ in non-treated mild AD patients and cholinergic agents may modulate event-related theta oscillatory activities in the frontal regions.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Alzheimer; Dementia; Oscillations; ERP; Theta; P300; Phase-locking; Cholinergic

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a common form of dementia, constituting over half of cases. With the recent developments in pharmacotherapy of AD, diagnosis and monitoring treatment effects are among the major issues in management of dementia. Within the last decade, the most common therapeutic strategy of AD has been the administration of cholinesterase inhibitors (AChEI).

To date, many signal-processing techniques were utilized in order to reveal pathological changes in spontaneous EEG associated with AD (Jeong, 2004). Theta activity in the spontaneous EEG had been reported to be different in AD than controls (Yener et al., 1996). Furthermore, spontaneous EEG has

been suggested as a useful predictive technique in patients with mild cognitive impairment who will later develop AD (Cichocki et al., 2005).

The use of quantitative evaluation of only certain periods of spontaneous EEG poses some limitations in reflecting responses in different frequency bands. Temporal summation of EEG responses after stimulation is different in AD than controls (Polich and Herbst, 2000). The search for the functions of brain oscillations is now an important trend in neuroscience, since oscillatory activity in various frequency bands may reflect different aspects of information processing (Başar, 2004, 1980; Karakaş et al., 2000). It is now clear that even the simplest cognitive functions involve large-scale neural networks, most of the results gained after EEG or derived techniques try to describe the related networks (Başar, 1999). Coherence (Gardner, 1992) or phase-locking statistics (Lachaux et al., 2002) are some of the common techniques used to evaluate those relationships.

Event-related theta oscillations have been proposed to be related to the memory processes (Klimesch et al., 1997) and

* Corresponding author. Departments of Neurology and Neural Sciences, Dokuz Eylül University, Balçova, Izmir, Turkey 35340. Tel.: +90 232 412 4050; fax: +90 232 277 7721.

E-mail address: gorsev.yener@deu.edu.tr (G.G. Yener).

frontal theta activity increases with memory load in a working memory task in humans (Jensen and Tesche, 2002). In earlier animal studies, long-term potentiation (LTP), as an electrophysiological phenomenon reflecting the encoding of new information, had been considered to be related to the synchronous activity of the hippocampal theta rhythm (Kandel and Schwartz, 1982) and LTP can be optimally evoked with a stimulation pattern of theta rhythm (Larson et al., 1986). Single neuron activity during working memory in monkey extrastriate visual cortex demonstrates phase-locking to theta oscillations (Lee et al., 2005). In subjects with Parkinson's disease or schizophrenia, theta oscillations seem to be less than controls, indicating that these oscillations appear to be involved in mnemonic networks (Schmiedt et al., 2005a,b). Furthermore, pharmacological agents which decrease theta activity inhibit learning (Givens and Olton, 1995), whereas drugs that evoke the theta rhythm facilitate it (Staubli and Fang, 1995). Cholinergic agents have been shown to cause a response increase at a range of 4–15 Hz in the snail brain, (Schütt and Başar, 1992) or to promote firing rates in cats (Eysel et al., 1986) and to increase synchronization of the gamma oscillations in visual cortex after intracortical application (Rodriguez et al., 2004). The question whether cholinergic mechanisms affect or modulate the event-related oscillations in human subjects still remains to be clarified.

A special responsiveness of the frontal lobe in the theta frequency range has been demonstrated previously, in a time prediction task in humans (Başar-Eroglu et al., 1992) and in a paradigm with regular omitted stimuli in cats (Demiralp et al., 1994). In these studies, the theta responsiveness in frontal lobes was interpreted as an indication of the function of the hippocampo–fronto–parietal system during cognitive processes.

In the present study, we aimed to investigate the phase-locking of visual event-related theta oscillations in frontal locations in two groups of AD and elderly controls. We hypothesized that the non-treated AD would show weaker phase-locking of theta oscillations than both controls and the AD group treated with AChEI.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

A prospective open study was conducted. Twenty-five consecutive, community-dwelling patients suffering from dementia according to the DSM IV criteria and also with the diagnosis of probable Alzheimer disease according to the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984) were referred to the study. Three of the AD patients were excluded from the final analysis because of excessive motor artifact in their EEG. We analyzed 22 mild probable AD subjects. AD group was divided into two subgroups as the treated and the non-treated. In the treated AD group, eleven subjects (4 males, 7 females) were taking only cholinesterase inhibitors (AChEI) as a psychotropic agent from 3 to 6 months including the titration period (eight subjects were on donepezil 10 mg/d with the initial dose of 5 mg/d that was titrated to 10 mg/d by 4 weeks, and three subjects were on rivastigmine 6–9 mg/d with the initial dose of 3 mg/d, titrated every 4 weeks either to

6 mg/d or to 9 mg/d depending on the tolerance of the drug) and eleven AD patients (4 males, 7 females) not taking any psychotropic medication comprised the non-treated AD group. Both AD groups did not differ from each other regarding Folstein's Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, Reisberg's Global Deterioration Scale (GDS), gender, education, age, or handedness as shown in Table 1. Disease duration was between one and two years in both of the AD groups. The MMSE scores of all AD subjects ranged between 20 and 24, whereas those of healthy subjects were between 28 and 30 points. All of the AD subjects were in stage 4 according to the GDS. Twenty-two healthy elderly control subjects volunteered for the study, two subjects were excluded for motor artifacts, the remaining 20 control subjects (12 males, 8 females) were not significantly different from both AD groups regarding age, gender, handedness and education (Table 1). All AD subjects underwent a thorough cognitive and complete neurological, neuro-imaging (CT or MRI) and laboratory examination including blood glucose, electrolytes, liver and kidney function tests, full blood count, erythrocyte sedimentation rate, thyroid hormone, vitamin B12, HIV, VDRL. Healthy controls were recruited from various community sources; none of them were relatives of the patients. The study was approved by the local ethics committee. All subjects and relatives gave written informed consent.

2.2. Stimuli and paradigms

Classical P300 oddball paradigm was used in the experiments. The visual stimuli had 10 ms r/f time, 1 s duration and were presented through the monitor. Two types of stimuli were used: the standards and the deviants. The luminance of the standard stimuli was 35 cd/cm² and the deviant stimuli were 20% lower. In all the paradigms, the deviant stimuli were embedded randomly within a series of standard stimuli. The probability of the deviant stimuli was 0.20 and that of standard stimuli 0.80. During the elicitation period of event-related oscillations, all subjects displayed enough accuracy of mental count of target stimuli, being slightly worse in both groups of AD than that of controls.

2.3. Electrophysiological recording

The EEG was recorded from F₃, F₄, Cz, C₃, C₄, T₃, T₄, T₅, T₆, P₃, P₄, O₁ and O₂ locations according to the International

Table 1
Group characteristics

	Controls (n=20)	Alzheimer (n=22)		Pairwise group contrast, P<0.05
		Non-treated (n=11)	Treated (n=11)	
Mean age (SD) (yrs)	71.7 (6.6)	74.2 (6.7)	72.1 (5.4)	NS [#]
Gender (M/F)	12/8	4/7	4/7	NS*
Education (5–11/+11 yrs)	12/8	7/4	8/3	NS*
Handedness (L/R)	1/19	1/10	1/10	NS*
GDS	1–2	4	4	0.0001*

NS: non-significant, M: male, F: female, L: left, R: right, GDS: Reisberg's Global Deterioration Scale, (*) Chi-square test, (&): Kruskal–Wallis and post-hoc LSD tests.

Table 2

The group averages of means of the Z-transformed single sweep correlation coefficients at the F₃ and F₄ locations

Site	Subjects		Pairwise comparisons (<i>p</i> values)	
	Controls (<i>n</i> =20)	AD (<i>n</i> =22) Non-treated (<i>n</i> =11) Treated (<i>n</i> =11)	Controls vs. Non- treated AD	Non- treated vs. Treated AD
F ₃ Average of means (SD)	0.47 (0.37)	0.24 (0.15) 0.53 (0.22)	0.044*	0.026*
F ₄ Average of means (SD)	0.40 (0.27)	0.32 (0.15) 0.50(0.27)	NS*	NS*

(*) Kruskal–Wallis and post-hoc LSD tests, (SD) Standard deviation, (Average of means) The average of means of the Z-transformed correlation coefficients between single sweeps, (NS) Non-significant.

10–20 system. For the recordings an EEG-CAP was used. For the reference, EMG and EOG recordings Ag/AgCl electrodes were used. Linked earlobe electrodes (A1+A2) served as reference. EOG from medial upper and lateral orbital rim of the right eye was also registered. The EEG was amplified by means of a Nihon Kohden EEG-4421 G apparatus with band limits 0.1–100 Hz 24 dB/octave. The EEG was digitized on-line with a sampling rate of 512 Hz and a total recording time of 2000 ms, 1000 ms which served as the pre-stimulus baseline.

2.3.1. Computation of selectively averaged ERPs

Before the averaging procedure, the epochs with artifacts were rejected by an off-line technique. In the off-line procedure, single sweep EOG recordings were visually studied and trials with eye-movement or blink artifacts were rejected. Subject averages and grand averages were calculated for each electrode site and experimental condition. The data was digitally filtered according to determined frequency bands of interest.

In the present study, two approaches were taken in determining the frequency responses of the system: the transient response frequency characteristics (TRFC) method and digital filtering (DF) method.

2.3.2. Digital filtering

Filtering produces visual displays of the time courses of oscillatory components within the frequency limits of the utilized filters. The digital filters are advantageous because they do not produce the phase shifts that are characteristic of electronic filters. The digital filtering was employed in the present study for the digital pass-band filtering of the event-related potentials (ERPs) and thus to demonstrate the event-related oscillations (EROs) in selected frequency-bands (delta: 0.5–3.5 Hz, theta: 4–7 Hz, alpha: 8–13 Hz, beta: 15–30 Hz and gamma: 28–48 Hz) (Başar, 2004).

2.4. Correlation analysis of single sweeps and statistical analysis

Spectral signal analysis constitutes one of the most important and most commonly used analytical tools for the evaluation of

neurophysiological signals (Bruns, 2004). Coherence or phase-locking are important coupling measures derived from it.

Correlation analysis was used for the statistical estimation of the covariance of oscillations within single sweeps, within a 350 ms time window (i.e. between +50 and +400 ms), therefore may be considered as a measure for phase-locking. Each single sweep within this time window was presented by a discrete time series of the amplitudes, at, $t=1, 2, 3, \dots, 179$. Correlation coefficients were computed for each pairwise combination of such time series. The obtained correlation coefficients were converted into Fisher's Z-values [$Z=1/2 \ln (1+r)/(1-r)$] and then averaged. The arithmetic mean of Fisher's Z-values was considered to be a measure of similarity for the theta oscillations in the interval analysis. The mean Z-values increase when the oscillations get phase aligned, and close to "0" where sweeps have divergent behavior (Maltseva et al., 2000).

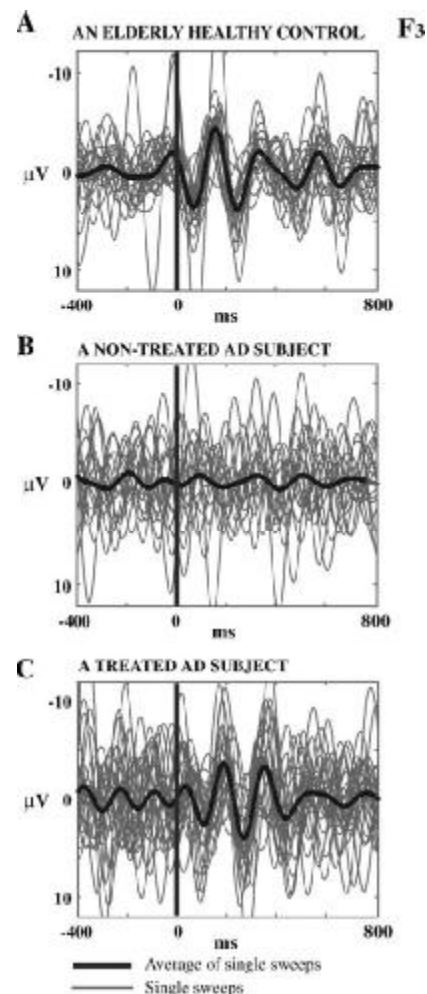


Fig. 1. Examples from each group showing single sweeps to the target stimuli elicited by a classical visual oddball paradigm recorded from the scalp electrode of F₃. The black and thick line indicates the average of single sweeps, and the grey and thin lines show each single sweep for the subject. A. An elderly healthy control. B. A non-treated Alzheimer subject. C. A treated (cholinesterase inhibitor) Alzheimer subject.

SPSS was used for statistical analysis and the differences between the groups were tested by Kruskal–Wallis and post-hoc LSD tests. Table 2 describes group averages of means of the Z-transformed single sweep correlation coefficients in a time window of +50 and +400 ms at the F₃ and F₄ locations.

3. Results

We focused our investigations on phase-locking of oscillatory responses in the theta range at the frontal locations and divided probable mild AD subjects into two sub-groups: 1) the non-treated, i.e. those without any psychotropic medication, 2) the treated, i.e. subjects on cholinesterase inhibitors (donepezil or rivastigmine).

3.1. The non-treated AD group

The non-treated AD group showed a weaker phase-locking at the left frontal area (F₃) location compared to controls and the

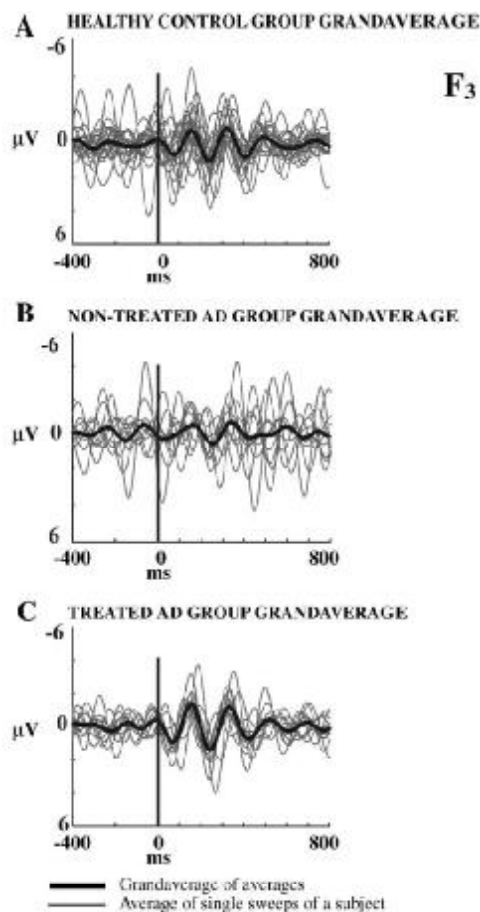


Fig. 2. Grand averages of each group to the target stimuli elicited by a classical visual oddball paradigm recorded from the scalp electrode of F₃. The black and thick line indicates the grand average of each group, and the grey and thin lines show averages of single sweeps from each subject. A. The healthy elderly control group ($N=20$). B. The non-treated Alzheimer group ($N=11$). C. The treated (cholinesterase inhibitor) Alzheimer group ($N=11$).

treated AD group with lower average mean of Z-transformed correlation coefficients (0.238) (Maltseva et al., 2000). In the F₄, phase-locking was more pronounced when compared to the F₃ location, as observed by higher Z-transformed correlation coefficients (Table 2).

3.2. Control group

The mean average of Z-transformed correlation coefficients was 0.465 in the F₃ electrode indicating that a strong phase-locking existed for the control group. Since in every measurement there were at least 15 trials, this value indicates a stronger phase-locking. At the F₃ location, the control group was different than the non-treated AD group, but not from the treated AD group (Table 2).

3.3. The treated AD group

At the F₃ location, the treated AD group displayed a phase-locking similar to that of controls. Their average value of mean Z-transformed correlation coefficients, 0.525, was much significantly higher than the non-treated AD group. A significant phase-locking was observed in all subjects of the treated AD group both at the F₃ and F₄ locations (Table 2).

Our results indicated that at the F₃ location, the non-treated AD patients had a weaker theta response both than controls and the treated AD groups. This result was related to the less phase-locking in this group (Figs. 1 and 2).

4. Discussion

In the present study, we compared phase-locking of the event-related theta oscillations in untreated and AChEI treated mild AD patients with that of healthy elderly controls.

Evaluation of phase-locking of the visual event-related theta oscillations over frontal regions indicates that non-treated AD have lower phase-locking both from controls and AD group treated with AChEI at F₃. Treated AD and controls are not significantly different from each other.

Among the neurophysiological methods used, the event-related oscillatory activity in AD had been rather scarcely investigated. The only existing preliminary report on the event-related oscillatory activity in AD has reported that both AD group and controls show event-related synchronization during retrieval period in theta frequency band (5–7 Hz), i.e. a frequency range which is commonly considered to be related to working memory, and surprisingly do not differ between the groups, whereas the significant differences have been noted in alpha (7–17 Hz) range over frontal, central and left temporal electrodes (Karrasch et al., 2006). The phase-locking of event-related oscillations in AD patients has not been investigated before.

Cortical acetylcholine (ACh) is hypothesized to modulate either the general efficacy of the cortical processing of sensory or associational information or more specifically to mediate the subjects' abilities to select stimuli and associations for further processing (Sarter et al., 2005). Basal

forebrain is the main source of Ach in the neocortex and Alzheimer patients show depletion in cortical Ach due to degeneration of basal forebrain early in the course of illness. Not only basal forebrain but also glutamatergic and cholinergic mechanisms within prefrontal cortex may regulate Ach release in other parts of cortex such as posterior parietal cortex (Nelson et al., 2005). The ability of prefrontal cortex to regulate transmission in more posterior cortical regions may represent a “top–down” mechanism to control attention (Sarter et al., 2005). For example, thalamocortical fibers are suppressed much less than intracortical connections by acetylcholine, thus possibly enabling the afferent input to have a relative effect in the cortex (Kimura et al., 1999). Therefore, the detrimental performance effects of an ongoing distracter are diminished most likely by increasing the cholinergic processing of sensory inputs (Sarter et al., 2005). Earlier experimental studies indicate that cholinergic input facilitates induction of long-term potentiation in entorhinal cortex and hippocampus (Yun et al., 2000). Neocortical brain slices had been shown to display oscillatory activity in the 3- to 12-Hz rhythmic slow activity range when perfused with carbachol, a cholinergic agonist, and bicuculline, a γ -aminobutyric acid-A (GABA) antagonist (Lukatch and Maciver, 1997). On the other hand, a close relationship between cholinergic basal forebrain and visual cortex exists. Kainic acid lesions of the basal forebrain reduce both choline acetyl transferase-positive terminals by 90% in visual cortex and the number of neurons that respond to visual stimulation. Local replacement of Ach via microiontophoresis immediately restores the visual response in more than half of the nonresponsive cells (Sato et al., 1987).

In humans, administration of AChEI increases selectivity of neural responses in extrastriate cortices during visual working memory, particularly during encoding as shown with functional MRI (Furey et al., 2000). These agents can restore age-related impairment of functional regional cerebral blood flow (rCBF) response to the vibrotactile stimulation in the normal aged (Tsukada et al., 2000) or improve the latencies of the visual P300 in AD patients (Reeves et al., 1999).

According to new approaches, the EEG consists of the activity of an ensemble of generators producing rhythmic activity in several frequency ranges. These oscillators are active usually in a random way. However, by application of sensory stimulation these generators couple and act together in a coherent way. This synchronization and enhancement of EEG activity gives rise to “evoked” or “induced rhythms”. Evoked potentials representing ensembles of neural population responses were considered as a result of transition from a disordered to an ordered state (Yordanova and Kolev, 1998). The event-related theta oscillations are highly correlated with mechanisms of associative learning and attention as well as retrieval, and frontal theta has a response controlling function (Başar et al., 2001a,b,c). Our findings indicating a weak phase-locked activity in the non-treated AD and a stronger phase-locked activity in the treated AD in theta oscillations over the left frontal area may imply that the

left hemisphere may be more prone to be affected first and more readily modulated by cholinergic medication in the early course of the disease. Asymmetric left hemisphere changes were also mentioned in an earlier ERP study showing less synchronization in alpha frequency ranges over the left temporal area (Karrasch et al., 2006). Earlier functional imaging studies showed that after administration of AChEI, clinical responders to treatment selectively display improvements over left prefrontal areas. Potkin et al. (2001) have found prefrontal and hippocampal metabolic increases after rivastigmine. Vennerica et al. (2002) evaluated brain perfusion with rivastigmine treatment and responders showed increased bilateral anterior cingulate and left dorsolateral fronto–parietal perfusion compared with baseline. Nobili et al. (2002) also explored brain perfusion in stable versus nonstable AD patients treated with either donepezil or rivastigmine, and at the follow-up the nonstable group had a frontal defect compared to the stable group. Mega et al. (2005) measuring brain metabolism stated that cognitive responders significantly increased metabolism in the left anterior cingulate after treatment with galantamine. These effects of enhancing attention and executive functions of AChEI may be explained by monosynaptic connections of anterior cingulate with dorsolateral prefrontal association cortices (Mesulam, 1985). Since the majority of our treated AD subjects remained stable or improved over the 3–6 months period (same or higher MMSE score than baseline) after the treatment, we believe that stronger phase-locking observed in left frontal area may be in line with earlier functional imaging studies mentioned above. However, even in the presence of a cognitive response to the currently available AChEI, the improvements in daily activities are far from the expected, implying the fact that not only cholinergic, but many other neurotransmitter systems are involved in AD.

In earlier AD, an amnesic syndrome is essential and the corresponding neuropathological changes are seen in medial temporal lobes and biparietal areas. Therefore, neurophysiologic correlates are expected over these areas. Even though structurally frontal lobes seem to be preserved at early stages, the strong functional connections arising from the affected limbic or heteromodal areas to the frontal areas may be the cause of changes in the function of the frontal lobes, as shown by transgenic animal models of AD (Delatour et al., 2004) or PET-based functional connectivity mapping (Grady et al., 2001), and EEG coherence recordings (Leuchter et al., 1992). A recent study on theta oscillations of schizophrenia patients indicated reduced late theta responses from all locations, suggesting that theta oscillations are involved in mediating frontal lobe activity and functions related to enhanced executive control (Schmiedt et al., 2005b). Furthermore, the changes in the long distance fronto–parietal interactions during visual working memory retention and mental imagery may result in the oscillatory changes of theta and alpha frequency ranges (von Stein and Sarnthein, 2000).

Our results indicate that at F₃ location the non-treated AD patients have a weaker theta response. This may be the result of

less phase-locking, in contrast to the treated patients who show stronger phase-locking. Therefore the cholinergic agents may improve the phase-locking of responses or responsiveness of the brain to cognitive targets.

The difference in phase-locking of theta frequency band between treated and non-treated AD patients in the left frontal area is a novel observation. If further clinical studies confirm, it can be a tool for the reflection of deficits seen in AD or the response to the treatment. Also missing theta response may further demonstrate the role of working memory in the generation of theta oscillations in the non-treated AD. The theta oscillations in the treated AD similar to controls may indicate that the cholinergic pharmacotherapy help synchronization of theta oscillations. Yet it is not conclusive whether this difference in phase-locking of theta oscillations between treated and non-treated patients is completely due to cholinergic effects. Studying event-related oscillations may open a new venue to detect pharmacologic influences. In the next step, we intend to compare results of non-treated patients prior to and after medication. For the time being, the differentiation or effect from the cholinergic drugs seems to be highly meaningful.

Acknowledgements

The authors thank Murat Özgören, MD, PhD and Timuçin Eriş for their help in developing the Matlab programs used in data analyses, and Ayşegül Özerdem, MD for editing the manuscript.

References

- Başar, E., 1980. EEG-brain dynamics. Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials. Elsevier, Amsterdam. 412 pp.
- Başar, E., 1999. Brain function and oscillations: II. Integrative brain function. *Neurophysiology and Cognitive Processes*. Springer, Berlin. 474 pp.
- Başar, E., 2004. Memory and brain dynamics. *Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory*. CRC Press. 261 pp.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., Schürmann, M., 2001a. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 39 (2–3), 241–248.
- Başar, E., Özgören, M., Karakaş, S., 2001b. A brain theory based on neural assemblies and superbinding. In: Reuter, H., Schwab, P., Gniech, K.D. (Eds.), *Wahrnehmen und Erkennen*. PABST Science Publishers, Lengerich, pp. 11–24.
- Başar, E., Schürmann, M., Sakowitz, O., 2001c. The selectively distributed theta system: functions. *Int. J. Psychophysiol.* 39, 197–212.
- Başar-Eroğlu, C., Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., 1992. P300 response: possible psychophysiological correlates in alpha and theta frequency channels: a review. *Int. J. Psychophysiol.* 13, 161–179.
- Bruns, A., 2004. Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches? *J. Neurosci. Methods* 137 (2), 321–332.
- Cichocki, A., Shishkin, S.L., Musha, T., Leonowicz, Z., Asada, T., Kurachi, T., 2005. EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 116, 729–737.
- Delatour, B., Blanchard, V., Pradier, L., Duyckaerts, C., 2004. Alzheimer pathology disorganizes cortico-cortical circuitry: direct evidence from a transgenic animal model. *Neurobiol. Dis.* 16 (1), 41–47.
- Demiralp, T., Başar-Eroğlu, C., Rahn, E., Başar, E., 1994. Event-related theta rhythms in cat hippocampus and prefrontal cortex during an omitted stimulus paradigm. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 35–48.
- Eysel, U.T., Pape, H.C., van Schayck, R., 1986. Excitatory and differential disinhibitory actions of acetylcholine in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Physiol.* 370, 233–254.
- Furey, M.L., Pietrini, P., Haxby, J.V., 2000. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 290 (5500), 2315–2322.
- Gardner, W., 1992. A unifying view of coherence in signal processing. *Signal Process.* 29 (2), 113–140.
- Givens, B., Olton, D., 1995. Bidirectional modulation of scopolamine-induced working memory impairments by muscarinic activation of the medial septal area. *Neurobiol. Learn. Mem.* 63, 269–276.
- Grady, C.L., Furey, M.L., Pietrini, P., Horwitz, B., Rapoport, S.I., 2001. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* 124, 739–756.
- Jensen, O., Tesche, C.D., 2002. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 15, 1395–1399.
- Jeong, J., 2004. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 115 (7), 1490–1505.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., 1982. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 218, 433–443.
- Karakaş, S., Erzen, O.U., Başar, E., 2000. A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1719–1732.
- Karrasch, M., Laine, M., Rinne, J.O., Rapinjoja, P., Sinerva, E., Krause, C.M., 2006. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int. J. Psychophysiol.* 59 (2), 168–178.
- Kimura, F., Fukuda, M., Tsumoto, T., 1999. Ach suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *Eur. J. Neurosci.* 11, 3597–3609.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pachinger, T., Ripper, B., 1997. Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands. *Neurosci. Lett.* 238, 9–12.
- Lachaux, J.P., Lutz, A., Rudrauf, D., Cosmelli, D., Le Van Quyen, M., Lutz, A., Lachaux, P., Martinerie, J., Varela, F.J., 2002. Guiding the study of brain dynamics by using first-person data: synchrony patterns correlate with ongoing conscious states during a simple visual task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (3), 1586–1591.
- Larson, J., Wong, D., Lynch, G., 1986. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* 368, 347–350.
- Lee, H., Simpson, G.V., Logothetis, N.K., Rainer, G., 2005. Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron* 45 (1), 147–156.
- Leuchter, A.F., Newton, T.F., Cook, I.A., Walter, D.O., Rosenberg-Thompson, S., Lachenbruch, P.A., 1992. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 115, 1543–1561.
- Lukatch, H.S., Maciver, M.B., 1997. Physiology, pharmacology, and topography of cholinergic neocortical oscillations in vitro. *J. Neurophysiol.* 77, 2427–2445.
- Maltseva, I., Geissler, H.G., Başar, E., 2000. Alpha oscillations as an indicator of dynamic memory operations-anticipation of omitted stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* 36, 185–197.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (7), 939–944.
- Mega, M.S., Dinov, I.D., Porter, V., Chow, G., Reback, Davoodi, P., O'Connor, S.M., Cater, M.F., Amezcua, Cummings, J.L., 2005. Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy. *Arch. Neurol.* 62, 721–728.
- Mesulam, M.-M., 1985. Patterns in behavioral neuroanatomy; association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam, M.-M. (Ed.), *Principles of Behavioral Neurology*. F. A. Davis, pp. 1–70.
- Nelson, C.L., Sarter, M., Bruno, J.P., 2005. Prefrontal cortical modulation of acetylcholine release in posterior parietal cortex. *Neuroscience* 132 (2), 347–359.
- Nobili, F., Vitali, P., Canfora, M., et al., 2002. Effects of long term donepezil therapy on CBF of Alzheimer's patients. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1241–1248.
- Polich, J., Herbst, K.L., 2000. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 3–19.

- Potkin, S.G., Anand, R., Fleming, K., et al., 2001. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 4, 223–230.
- Reeves, R.R., Frederick, D.O., Struve, A., Patrick, G., Booker, J.G., Nave, D.W., 1999. The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 7, 349–352.
- Rodriguez, R., Kallenbach, U., Singer, W., Munk, M.H., 2004. Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J. Neurosci.* 24 (46), 10369–10378.
- Sarter, M., Hasselmo, M.E., Bruno, J.P., Givens, B., 2005. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain. Res. Rev.* 48 (1), 98–111.
- Sato, H., Hata, Y., Hagihara, K., Tsumoto, T., 1987. Effects of cholinergic depletion on neuron activities in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.* 58, 781–794.
- Schmiedt, C., Meistrowitz, A., Swendemann, G., Herrmann, M., Basar-Eroglu, C., 2005a. Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 388, 138–143.
- Schmiedt, C., Brand, A., Hildebrandt, H., Basar-Eroglu, C., 2005b. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Cogn. Brain Res.* 25 (3), 936–947.
- Schütt, A., Bajar, E., 1992. The effects of acetylcholine, dopamine and noradrenaline on the visceral ganglion of *Helix Pomatia* II: Stimulus evoked field potentials. *Comp. Biochem. Physiol.* 102C, 169–176.
- Staubli, U., Fang, B.X., 1995. Effects of 5-Ht 3 receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J. Neurosci.* 15, 2445–2452.
- Tsukada, H., Sato, K., Kakiuchi, T., 2000. Age-related impairment of coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response was restored by cholinesterase inhibition: PET study with microdialysis in the awake monkey brain. *Brain Res.* 857, 158–164.
- Vennerica, A., Shanks, M.F., Staff, R.T., et al., 2002. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 13, 83–87.
- von Stein, A., Sarnthein, J., 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha-theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 301–313.
- Yener, G.G., Leuchter, A.F., Jenden, D., Read, S.L., Cummings, J.L., Miller, B.L., 1996. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin. Electroencephalogr.* 27 (2), 61–68.
- Yordanova, J., Kolev, V., 1998. Single sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiology* 35, 116–126.
- Yun, S.H., Cheong, M.Y., Mook-Jung, I., Huh, K., Lee, C.-J., Jung, M.W., 2000. Cholinergic modulation of synaptic transmission and plasticity in entorhinal cortex and hippocampus of the rat. *Neuroscience* 97 (4), 671–676.

Revised version

EVENT RELATED DELTA OSCILLATORY RESPONSES OF ALZHEIMER PATIENTS

¹Departments of Neurology and Neurosciences; Brain Dynamics and Multidisciplinary Research Center, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey 35340,

²Brain Dynamics, Cognition and Complex Systems Research Unit, Faculty of Science and Letters; Istanbul Kültür University, Istanbul, Turkey 34156

Corresponding author: Görsev G. Yener, M.D.

Department of Neurology and Neurosciences, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey 35340,

Phone: +90 232 412 4050

Fax: + 90 232 277 7721

E-mail: gorsev.yener@deu.edu.tr

Includes 3 Tables, 2 figures

ABSTRACT

In the present report, event related oscillations of patients with Alzheimer type of dementia (AD) were analyzed by using a visual oddball paradigm. A total of 22 mild probable AD subjects according to NINCDS-ADRDA criteria and 20 age-, gender-, and education-matched *healthy control subjects* were compared. AD group consisted from 11 *untreated* patients and 11 patients *treated* with cholinesterase inhibitor. Oscillatory responses were recorded from 13 scalp electrodes. Significant differences in delta frequency range were seen between the groups by using repeated measures of ANOVA analysis [$F(9,120)=2.228$; $p=0.022$]. Post-hoc analyses using Wilcoxon test showed that at mid- and left central regions, (Cz, C3) peak amplitudes of delta responses of healthy subjects were significantly higher than either group. Also cholinesterase inhibitors did not have effect on delta oscillatory responses.

Our findings imply that the delta oscillatory responses at central locations are highly instable in mild probable AD patients regardless of treatment when compared to the healthy aged controls. This study supports the importance of oscillatory event related potentials for investigating AD brain dynamics.

Keywords: Alzheimer, dementia, oscillations, delta, visual, P300, event related potentials, ERP

INTRODUCTION

One of the leading neurological conditions most responsible for neuropsychiatric morbidity in elderly individuals is Alzheimer type of dementia (AD). Event related oscillations (ERO) provide a powerful technique, with high temporal resolution, which can be used as a tool for detecting subtle abnormalities of cognitive processes [1,2]. It has been well known for several

decades that P300 is attenuated in AD. However, the full potential of electrophysiological methods in helping to predict [3-5], to diagnose [6-10], and to monitor either treatment or progress [11] in AD patients has not been reflected into routine clinical practice.

Event related oscillatory activity in various frequency bands may reflect different aspects of information processing [1,2]. Alpha oscillatory responses increase with simple memory tasks and decrease with demanding memory tasks [12,13]. Beta oscillatory responses are important in attention related tasks in cats and [14], recognition of facial expression in humans [15,16]. Event-related theta oscillatory responses have been proposed to be related to the memory processes [12,17]. In subjects with Parkinson's disease or schizophrenia, theta oscillations seem to be less than controls, indicating that these oscillations appear to be involved in mnemonic networks [18,19]. Also theta responsiveness in frontal lobes is interpreted as an indication of the function of the hippocampo-fronto-parietal system during cognitive processes [20,21]. Our recent report evaluating phase locking of the visual event-related theta oscillations indicated that *untreated* AD group has lower phase locking than controls at left frontal region and the cholinesterase inhibitor treatment increases phase locking in theta frequency ranges similar to controls [22]. The question whether cholinergic mechanisms affect or modulate event-related oscillations in other frequency ranges still remains to be clarified. Investigating these oscillations may help to understand differences in brain dynamics of AD subjects.

We hypothesized that the AD group would show lower oscillatory responses than controls. In this report, we aimed to compare the peak amplitudes of event related oscillatory responses in specific frequency ranges in AD subjects, either the untreated or those on cholinesterase treatment, to those of healthy elderly.

METHODS

1. Subjects:

We conducted a prospective open study. Twenty-two consecutive, community-dwelling patients suffering from dementia according to the DSM IV criteria and also with the diagnosis of probable Alzheimer disease according to the NINCDS-ADRDA criteria [23] were included in the study. AD group was divided into two groups as the *treated* and the *untreated*. In the *treated AD* group, eleven subjects (4 males, 7 females) were taking only cholinesterase inhibitors (AChEI) as a psychotropic agent for 3 to 6 months including the titration period (eight subjects were on donepezil 10 mg/d with the initial dose of 5 mg/d that was titrated to 10 mg/d by 4 weeks, and three subjects were on rivastigmine 6-9 mg/d with the initial dose of 3 mg/d, titrated by every 4 weeks either to 6 mg/d or to 9 mg/d depending on the tolerance of the drug) and eleven AD patients (4 males, 7 females) not taking any psychotropic medication comprised the *untreated AD* group. Both AD groups did not differ from each other regarding Folstein's Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, Reisberg's Global Deterioration Scale (GDS), gender, education, age, or handedness as shown in Table 1. Time from the onset of symptoms was between one and two years in both AD groups. The MMSE scores of all AD subjects ranged between 20 and 24, whereas those of healthy subjects were between 28 and 30 points. All of the AD subjects were on stage 4 according to the GDS. In treated AD group, the majority (8 out of 11 subjects) was "responder" defined as "at least 1 MMSE point increase" 3 months after onset of treatment, while three showed decrease in their scores. Twenty-two healthy elderly control subjects volunteered for the study, two subjects were excluded for motor artifacts, remaining 20 *control subjects* (12 males, 8 females) were not significantly different from both AD groups regarding age, gender, handedness and education (Table 1). All AD subjects underwent a cognitive and a complete neurological, neuro-imaging

(CT or MRI) and laboratory examination including blood glucose, electrolytes, liver and kidney function tests, full blood count, erythrocyte sedimentation rate, thyroid hormone, vitamin B12, HIV, VDRL. *Healthy controls* were recruited from various community sources; none of them were consanguineous to the patients. The study was approved by the local ethics committee. All subjects and relatives gave written informed consent.

-----INSERT TABLE 1 ABOUT HERE-----

Table 1. Group characteristics

	Controls	Alzheimer		Pair-wise group contrast, P<0.05
	(n=20)	(n=22)		
		Untreated	Treated	
Mean age (SD) (yrs)	71.7	74.2	72.1	NS ^{&}
	(6.6)	(6.7)	(5.4)	
Gender	12/8	4/7	4/7	NS*
(M / F)				
Education	12/8	7/4	8/3	NS*
(5-11 / >11 yrs)				
Handedness	1/19	1/10	1/10	NS*
(L / R)				
GDS	1-2	4	4	

SD: Standard deviation, NS: non-significant, M: male, F: female, L: left, R: right, GDS: Reisberg's Global Deterioration Scale, (*): Chi-square test, (&): Kruskal-Wallis and post-hoc LSD tests.

2. Stimuli and paradigms

A classical visual oddball paradigm was used in the experiments. Two types of stimuli were used: the standards and the deviants. The probability of the deviant stimuli was 0.20 and that of standard stimuli 0.80. As stimulation we used a white screen with a luminance of 35 cd/cm² for standard signals. The luminance of the deviant stimuli were 20% lower (i.e. 28 cd/cm²). The rise-time of the stimulation signal was 10 ms, the duration of the stimulation was

1 second. In all the paradigms, the deviant stimuli were embedded randomly within a series of standard stimuli. The application of the signal including the rise-fall time and the duration occurs electronically and is supported by a matlab program. Further, the rise time and the duration of the signal were also checked by means of a photo-sensor recorded in a storage oscilloscope. The task required was mental counting of the target stimuli. These stimulation signals were applied randomly with the inter-stimulus intervals varied between 3 to 7 seconds. During the elicitation period of event related oscillations, all subjects had displayed enough accuracy of mental count of target stimuli, with being slightly worse in both groups of AD than that of controls.

3. Electrophysiological recording

The EEG was recorded from F₃, F₄, Cz, C₃, C₄, T₃, T₄, T₅, T₆, P₃, P₄, O₁ and O₂ locations according to the International 10-20 system. For the recordings an EEG-CAP was used. For the reference, EMG and EOG recordings Ag/AgCl electrodes were used. Linked earlobe electrodes (A1 + A2) served as reference. EOG from medial upper and lateral orbital rim of the right eye was also registered. The EEG was amplified by means of a Nihon Kohden EEG-4421 G apparatus with band limits 0.1-100 Hz 24 dB/octave. The EEG was digitized on-line with a sampling rate of 512 Hz and a total recording time of 2000 ms, 1000 ms of which served as the pre-stimulus baseline.

4. Computation of selectively averaged ERPs and digital filtering

Before the averaging procedure, the epochs with artifacts were rejected by an off-line technique. In the off-line procedure, single sweep EOG recordings were visually studied and trials with eye-movement or blink artifacts were rejected. Subject averages and grand

averages were calculated for each electrode site and experimental condition. The data was digitally filtered according to determined frequency bands of interest.

In the present study, two approaches were taken in determining the frequency responses of the system: the transient response frequency characteristics (TRFC) method and digital filtering (DF) method.

Filtering produces visual displays of the time courses of oscillatory components within the frequency limits of the utilized filters. The digital filters are advantageous because they do not produce the phase shifts that are a characteristic of electronic filters. The digital filtering was employed in the present study for the digital pass-band filtering of the event related potentials (ERPs) and thus to demonstrate the event-related oscillations (EROs) in selected frequency-bands (delta: 0.5-3.5 Hz, theta: 4-7 Hz, alpha: 8-13 Hz, and beta: 15-30 Hz [2]).

The numerical evaluation of the frequency characteristics was accomplished using a Fast Fourier transform (FFT) of the following form: Let X_n be a discrete time series ($X_n = X(nDt)$, $T = ((N-1) Dt)$). Then the Fourier transform of Y_k of X_n is:

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

where $Y_k = a_k + ib_k$ are the complex Fourier coefficients whose geometric mean is the amplitude spectrum. According to the results of the amplitude frequency characteristics (AFC) the frequencies of interest were determined and the frequency ranges for the digital filtering defined. For the frequency ranges grand averages were computed based on single subjects' averages of the AFCs for each condition and location.

As oscillatory responses, we measured the peak-to-peak amplitudes of each subject's averaged responses filtered in the frequency ranges of delta, theta, alpha, and beta. The

poststimulus time intervals for peak amplitudes of oscillatory responses were chosen as follows: frequency ranges of delta and theta, 0-600 msn; of alpha and beta 0-250 msn. According to the literature of brain oscillations and basic principles of systems theory, the range of oscillatory signals are chosen in correlation to the frequency signal studied [24].

5. Statistical analysis

SPSS was used for statistical analysis. Peak-to-peak maximum amplitude responses were separately analyzed for each frequency band by means of a repeated measure ANOVA including the between -subjects factor as groups (healthy aged controls, untreated AD, treated AD) and the within subject factor location (F₃, F₄, C_z, C₃, C₄, T₃, T₄, T₅, T₆, P₃, P₄, O₁ and O₂). Greenhouse-Geisser corrected p-values have been taken into consideration. Post-hoc analysis was conducted using Wilcoxon paired sample test.

RESULTS

The peak amplitudes of oscillatory responses in delta, theta, alpha and beta frequency ranges were measured. The only difference in peak amplitudes between groups was seen in delta oscillations (Table 2).

Table 2. The mean (SD) peak amplitudes (μ V) of oscillatory activities in specific frequency bands in treated AD (t-AD), untreated AD (u-AD) and healthy elderly controls (Cont). The statistically significant (p<0.05) results were indicated in bold style.

Site	Beta			Alpha			Theta			Delta		
	u-AD	t-AD	Cont	u-AD	t-AD	Cont	u-AD	t-AD	Cont	u-AD	t-AD	Cont
F3	5.10 (1.91)	4.32 (2.32)	4.45 (2.37)	5.27 (2.76)	4.57 (1.90)	5.34 (3.15)	5.05 (2.79)	4.16 (1.53)	3.93 (1.74)	6.19 (2.86)	5.90 (2.09)	8.08 (3.21)

F4	5.02 (2.48)	4.40 (1.60)	4.83 (2.26)	5.76 (2.66)	5.21 (2.55)	5.45 (3.02)	5.74 (3.18)	4.05 (1.83)	3.74 (1.75)	6.56 (2.86)	5.43 (2.09)	7.51 (3.11)
Cz	4.01 (1.14)	3.56 (1.27)	3.78 (1.70)	5.53 (3.46)	4.60 (2.06)	5.79 (2.85)	5.74 (3.13)	4.43 (1.05)	4.45 (2.22)	5.52 (1.64)	4.77 (1.93)	8.38 (3.38)
C3	4.28 (2.02)	3.97 (1.27)	3.79 (2.05)	5.64 (3.22)	4.48 (2.04)	5.52 (2.63)	4.97 (2.93)	3.84 (1.09)	3.98 (2.03)	4.48 (2.03)	3.45 (1.76)	7.25 (3.15)
C4	4.40 (1.60)	5.02 (2.48)	4.83 (2.26)	6.12 (2.58)	6.11 (3.09)	5.94 (3.53)	4.74 (2.61)	4.10 (1.73)	4.17 (2.37)	5.97 (2.42)	4.91 (1.06)	7.28 (3.92)
T3	3.85 (1.25)	4.37 (2.55)	3.85 (2.30)	3.42 (2.27)	3.49 (2.06)	3.75 (2.38)	3.00 (1.82)	2.18 (0.69)	2.66 (1.75)	2.94 (1.03)	2.73 (1.15)	4.52 (2.21)
T4	4.90 (2.12)	4.96 (4.01)	3.67 (1.76)	3.97 (1.23)	4.35 (3.38)	4.38 (2.27)	3.15 (1.70)	2.26 (1.40)	2.59 (1.17)	3.96 (2.13)	2.70 (0.85)	4.35 (2.34)
T5	4.05 (1.90)	4.35 (2.05)	4.35 (2.93)	4.14 (1.74)	4.21 (2.09)	3.68 (2.04)	4.39 (2.46)	2.93 (1.10)	3.01 (1.83)	4.40 (1.92)	3.49 (2.11)	5.39 (2.08)
T6	4.34 (2.06)	4.63 (5.77)	4.95 (3.10)	6.87 (6.05)	4.21 (4.17)	5.16 (3.67)	4.40 (2.58)	2.97 (0.55)	3.80 (2.46)	4.19 (1.50)	3.91 (1.57)	5.56 (3.26)
P3	3.67 (0.87)	4.52 (2.29)	4.54 (2.44)	6.39 (3.22)	4.61 (2.60)	5.00 (2.75)	5.94 (1.76)	2.71 (1.76)	4.05 (2.61)	5.9 (2.03)	3.61 (1.14)	6.88 (3.87)
P4	3.63 (1.42)	3.61 (1.36)	4.98 (2.75)	7.02 (4.70)	4.51 (2.62)	5.05 (2.53)	5.04 (1.72)	2.85 (1.20)	4.34 (3.14)	5.00 (1.63)	4.90 (2.33)	6.29 (4.37)
O1	4.71 (3.38)	5.45 (2.59)	4.79 (2.82)	5.63 (2.53)	4.65 (2.22)	5.17 (2.84)	6.70 (2.93)	4.39 (2.34)	5.12 (3.28)	8.40 (5.91)	5.74 (2.67)	5.69 (3.25)
O2	4.54 (2.04)	4.15 (1.83)	4.87 (2.77)	5.43 (2.03)	4.29 (1.85)	4.98 (2.45)	5.91 (3.60)	4.06 (1.52)	5.20 (3.12)	8.91 (6.34)	5.58 (2.40)	5.92 (3.81)

For the delta frequency range digital filtering was determined between 0.5-3.5 Hz according to the amplitude frequency characteristics (AFC). Oscillatory delta responses showed significant differences between event-related responses of healthy aged controls, untreated and treated AD subjects. The main differences are observed at the central electrode locations: From the values of Table 3, one can recognize that in central locations the peak-to-peak amplitudes can be 50-100 % larger for controls than for AD subjects.

The ANOVA on delta oscillatory responses revealed a significant effect for group X location [F (9.120)=2.228; p=0.022] indicating higher delta response in controls. Post hoc comparisons using the Wilcoxon paired sample test revealed that the peak-to-peak delta response was significantly larger for controls than for either treated or untreated AD subjects over left and mid-central electrodes (p<0.05 for all comparisons) (Figures 1, 2 and Table 2).

Table 3. Mean values and standard deviations of delta oscillatory responses and comparisons of the treated AD (t-AD), untreated AD (u-AD) and healthy elderly controls (Cont) groups with post-hoc Wilcoxon paired test.

Site	Controls (n=20)	AD		Cont vs u-AD		Cont vs t-AD	
		Untreated (n=11)	Treated (n=11)	Z value	p	Z value	p
C3	7.25 (3.15)	4.48 (2.03)	3.45 (1.76)	-2.134	0.033	-2.490	0.013
Cz	8.38 (3.38)	5.51 (1.64)	4.77 (1.93)	-2.045	0.041	-2.667	0.008

-----Insert Figures 1 and 2 here-----

The single sweeps of a typical healthy aged control subject show good congruence and accordingly phase locking of delta responses at Cz, whereas responses of an AD subject do not (Figure 1). Phase locking indicates a stronger response to a given stimulus [25].

In the grand-averages of delta oscillatory responses at Cz, it is shown that the control group has larger amplitude in comparison to either treated or untreated AD groups (Figure 2). Peak-

to-peak amplitudes of the control group are 7.25 (3.15) and 8.38 (3.38) V in C3 and Cz locations, showing a regular oscillatory pattern. On the contrary, treated and untreated AD subjects have smaller amplitudes with an irregular shape (Table 3).

DISCUSSION

1. Generation of P300

According to a group of authors, event related potentials or P300 responses are generated in the neocortex, especially in frontal locations [26] or centroparietal / temporoparietal association cortices [27]. Involvement of limbic system or hippocampal formation in the generation of P300 has been also proposed [28,29]. Intracranial recordings also suggested that basal ganglia, especially putamen, may play an integrative role in cognitive information and in generation of P300 [30]. The possibility of volume conduction from C3 layer of the hippocampus to the cortex in the generation of P300 is excluded as animal experiments showed [31]. In human intracranial recordings, visual working memory task activates briefly visual association cortex and then activation soon spreads at once to multiple occipital, parietal and frontal sites, which all remains active for the entire epoch. Phase-locked oscillations in theta and alpha frequency ranges are prominent in multiple structures including the prefrontal cortex [32]

Further, according to several authors event-related potentials arise by superposition of event-related oscillations in various frequency ranges [1]. These approaches hypothesize that the EEG consists of the activity of an ensemble of generators producing oscillatory activity in several frequency ranges. These oscillators are active usually in a random way. However, by application of sensory stimulation these generators couple and act together in a coherent way. Evoked potentials representing ensembles of neural population responses were considered as

a result of transition from a disordered to an ordered state [25]. Among event-related oscillations, theta (4-8 Hz) oscillations are correlated with memory load, task difficulty or recognition of previous stimuli [12,13,19,33]. Oscillations at delta frequency range are related to “focused attention”, “signal detection”, “recognition” and “decision making” [29,34,35]. In these reports late theta responses behave similarly to delta oscillatory responses. Brain oscillations in lower frequencies are proposed to play a role in mediating long range interactions [36]. In agreement with this, simulation studies have indicated that lower frequencies such as delta or theta oscillations are better suited to sustain long range synchronization [37]. Not only thalamic neurons but also cortical neurons may discharge in the slow frequency range as delta [38]. The amplitude of delta response increases during oddball paradigms and may be related to signal detection and decision making [20]. As the major shape determining oscillatory activity of P300, delta responses are related to basic information processing mechanisms of attention allocation and immediate memory [39]. Since memory and complex attention functions are highly reduced in AD [40], our results are in accordance with cognitive deficits from the psychophysiologic viewpoint.

2 Topologic distribution and frequency ranges of brain oscillations in AD subjects

Earlier reports have shown that the P300 amplitudes are decreased in Alzheimer’s disease [8,10,39]. Reports on AD using other functional methods such as PET, SPECT or f-MRI also have a tendency to show deficits at left centro-frontal, left temporo-parietal locations. A recent report on the event-related oscillatory activity in AD has reported that the significant differences have been noted in peak amplitudes of alpha oscillatory activity (7-17 Hz) over frontal, central and left temporal electrodes [9].

In the present paper, we also found significant differences between healthy controls and two groups of AD subjects in delta oscillatory responses regardless of cholinergic medication. This difference was insistent prominently over C₃ and C_z in both AD groups in comparison to the control group.

In our study, classical oddball paradigm was used. In this task, mental counting of visual target stimuli is considered to be related to memory and complex attention functions. Major reduction in working memory and complex attention observed in Alzheimer patients may be possibly correlated with reduction of electrical response in central regions. However we cannot exclude the possibility of higher error rates in detecting target stimuli of AD group may have lead to reduced responses in delta activity.

Delta difference in left and mid-central positions are also in accordance with earlier reports of AD subjects studied with fMRI or PET reflecting mainly frontal or cingulate regions of left hemisphere. Our recent and other earlier reports imply that in AD, either effects of disease or response to treatment can be more readily seen over the left frontal hemisphere.

3. Differentiation of delta and theta oscillations in AD subjects on cholinergic treatment

Earlier functional imaging studies in AD showed that after administration of AChEI, clinical responders to treatment selectively display improvements mainly over left prefrontal areas or left anterior cingulate [41]. Cortical acetylcholine (ACh) is hypothesized to mediate the subjects' abilities to select stimuli and associations for further processing. The ability of prefrontal cortex to regulate transmission in more posterior cortical regions may represent a “top-down” mechanism to control attention [42]. Basal forebrain is the main source of ACh in

the neocortex and Alzheimer patients show depletion in cortical ACh due to degeneration of basal forebrain early in the course of illness [43].

We believe that delta oscillatory responses are not affected by cholinergic agents, because in our AD group, the degree of clinical impairment did not differ between the treated and untreated; and subjects in the treated group was not more advanced than the untreated.

Finally, majority of the treated group was considered as responder to treatment. However, a randomized controlled study can give a more probabilistic result on this matter.

Our recent report evaluating phase locking of the visual event-related theta oscillations indicated that *untreated* AD group has lower phase locking than controls at left frontal region. However, *the treated AD group* showed phase locking in theta frequency range similar to controls [22]. In the present report, peak amplitudes of delta oscillatory responses are highly reduced in AD regardless of cholinergic treatment. Therefore cholinergic agents seem to have differentiated effect on delta and theta responses in AD subjects. In other words, phase locking in theta oscillatory response may be sensitive to cholinergic interventions in AD, whereas amplitudes of delta oscillatory responses are not affected by these agents.

One might question whether the separation of delta and theta responses is a natural way of decomposition. If delta and theta responses would behave in a similar way such a separation could not be strongly assumed. These selective responses to pharmacological agents demonstrate the independent functional correlates of delta and theta responses. However, the underlying mechanism is yet obscure. Although a great number of studies establish that both components are physiologically separable, we have another argument: This is the selectivity based on the application of a pharmacological agent enhancing cholinergic transmission. We

also mention here the selectivity of another pharmacological agent such as valproate with GABAergic or glutamatergic activity which reduces delta responses in bipolar affective disorder [44].

Certainly, it can be stated that in cognitive functions of Alzheimer patients there is a high decline in working memory and complex attention [37,45,46]. Since cholinergic medication improves theta phase locking, but not delta oscillatory response; other transmitters such as serotonin which increases delta activity in animal studies [47] may help to enhance delta oscillatory activity in human. A recent report on administration of fluoxetine, a serotonergic agent, to patients with mild cognitive impairment, a prodromal state for AD, improves memory and cognition [48].

The present paper opens new conjecture to search a new type of physiological intervention to restore reduction of delta response in central regions. This question cannot be answered by this study, but remained to be searched.

There are a few conclusions and remarks related to our findings on AD patients:

- 1) Amplitudes of delta oscillatory responses are lower in Alzheimer disease regardless of medication over left and mid-central regions. Activation upon cholinergic medication is observed in theta oscillatory response but not in delta frequency range.

- 2) In a way, these two slow oscillatory activities behave separately upon application of cholinergic agents. Possibly, the separation of delta and theta oscillatory response in AD patients on cholinergic medication will gain high importance in future similar studies.

3) The studies on event-related oscillations may help for the diagnostic purposes and also for monitoring the effects of pharmacological agents, therefore in evaluating the transmitter effects.

REFERENCES

1. Başar E. *EEG-Brain Dynamics*. Relation between EEG and Brain Evoked Potentials. Elsevier, Amsterdam, 1980.
2. Başar E. *Memory and Brain Dynamics*. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory. CRC Press, 2004.
3. Babiloni C , Ferri R, Binetti G, et al. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Research Bulletin* 2006; 69(1): 63-73
4. Cichocki A, Shishkin SL, Musha T, et al. EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2005;116: 729–737.
5. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 2006;143: 793-803.
6. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, et al. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clinical Electroencephalography* 1996; 27(2): 61-68.
7. Babiloni C, Benussi L, Binetti G, et al. Genotype (cystatin C) and EEG phenotype in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2006;29(3):9948-964.
8. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology* 2000;38: 3-19.

9. Karrasch M, Laine M, Rinne JO, et al. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease *International Journal of Psychophysiology* 2006;59(2): 168-178. epub 2005 Jun 20.
10. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2004;115(7): 1490–505.
11. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging* 2000;21(4): 533-540.
12. 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.
13. 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(4): 374-385.
14. Wrobel A. Beta activity: a carrier for visual attention, *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2000;60: 247-260.
15. Güntekin B, Başar E. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International Journal of Psychophysiology* 2007;64(1):91-100. Epub 2006 Dec 5.
16. Özgören M, Basar-Eroglu C, Başar E (2005) Beta oscillations in face recognition. *International Journal of Psychophysiology* 2005;55: 51-59.
17. Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, et al. Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands, *Neuroscience Letters* 1997;238: 9–1213.
18. Schmiedt C, Meistrowitz A, Swendemann G, et al. Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2005;388: 138-143.

19. Schmiedt C, Brand A, Hildebrandt H, et al. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Cognitive Brain Research* 2005;25(3): 936-947.
20. Başar-Eroğlu C, Başar E, Demiralp T, et al. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology* 1992;13: 161-179.
21. Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Rahn E, et al. Event-related theta rhythms in cat hippocampus and prefrontal cortex during an omitted stimulus paradigm. *International Journal of Psychophysiology* 1994;18: 35-48.
22. Yener GG, Güntekin B, Öñiz A, et al. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Psychophysiology* 2007;64(1): 46-52. Epub 2006 Oct 2.
23. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7): 939-44.
24. Başar E., 1998. *Brain function and oscillations: I. Brain oscillations. Principles and Approaches*. Springer Publishers, Heidelberg, New York.
25. Yordanova J, Kolev V. Single sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiology* 1998;35: 116-126.
26. McCarthy G, Wood CC. Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1985;62(3): 203-208.
27. Verleger R, Heide W, Butt C, et al. Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research* 1994;2(2): 103-116

28. Wood CC, Allison T, Goff WR, et al. On the origin of P300 in man. *Progress in Brain Research* 1980;54: 51-56
29. Halgren E, Smith ME. Cognitive evoked potentials as modulatory processes in human memory formation and retrieval. *Human Neurobiology* 1987;6(2): 129-139.
30. Rektor I, Bares M, Kanovsky P, et al. Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res* 2004;158(3): 289-301.
31. Başar-Eroglu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *International Journal of Neuroscience* 1991;60(3-4): 227-237.
32. Halgren E, Boujon C, Clarke J, et al. Rapid distributed fronto-parieto-occipital processing stages during working memory in humans. *Cereb Cortex* 2002;12(7): 710-28
33. Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, et al. Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cerebral Cortex* 2006;16(2): 280-290.
34. Stampfer HG, Başar E. Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. *International Journal of Neuroscience* 1985;26(3-4): 181-96.
35. Demiralp T, Başar E. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. . *International Journal of Psychophysiology* 1992;13: 147-160.
36. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha-theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology* 2000;38: 301-313.
37. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, et al. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2000;15;97(4): 1867–1872.
38. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 76:481-508.

39. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology* 1995;41: 103-146.
40. Cummings JL, Miller BL, Hill MA, et al. The neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and Alzheimer type. *Archives of Neurology* 1987; 44:389-393.
41. Mega MS, Dinov ID, Porter V, et al. Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy. *Archives of Neurology* 2005;62: 721-728.
42. Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP, et al. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal- driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews* 2005; 48(1): 98-111.
43. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1993;7(2): 69–79.
44. Özerdem A, Kocaaslan S, Tunca Z, et al. Effect of valproate on oscillatory delta frequency responses to visual stimuli in a group euthymic bipolar patients in comparison to healthy controls. *62nd Annual Scientific Convention and Program*, May 17-May 19, 2007, Westin Horton Plaza, San Diego, California, USA
45. Miller BL, Read SL, Mahler ME, et al. Altered mental status in the elderly. *Primary Care* 1984;11(4):653-665.
46. Mesulam M-M. Patterns in behavioral neuroanatomy; association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam M-M (Ed.), *Principles of Behavioral Neurology*. F. A. Davis, 1985.
- 47 . Schütt A, Başar E. The effects of acetylcholine, dopamine and noradrenaline on the visceral ganglion of *Helix pomatia*. II. Stimulus evoked field potentials. *Comparative Biochemistry and Physiology- Part C: Toxicology and Pharmacology* 1992;102(1): 169–76.

48. Mowla A, Mosavinasab M, Pani A. Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment? A double blind, placebo controlled clinical trial.

Journal of Clinical Psychopharmacology 2007;27(1): 67-70.

Figure 1.

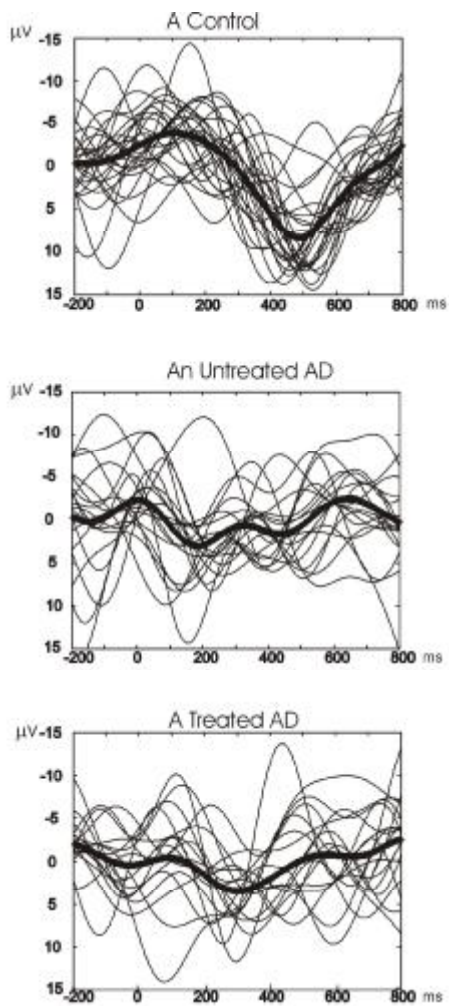


Figure 2.

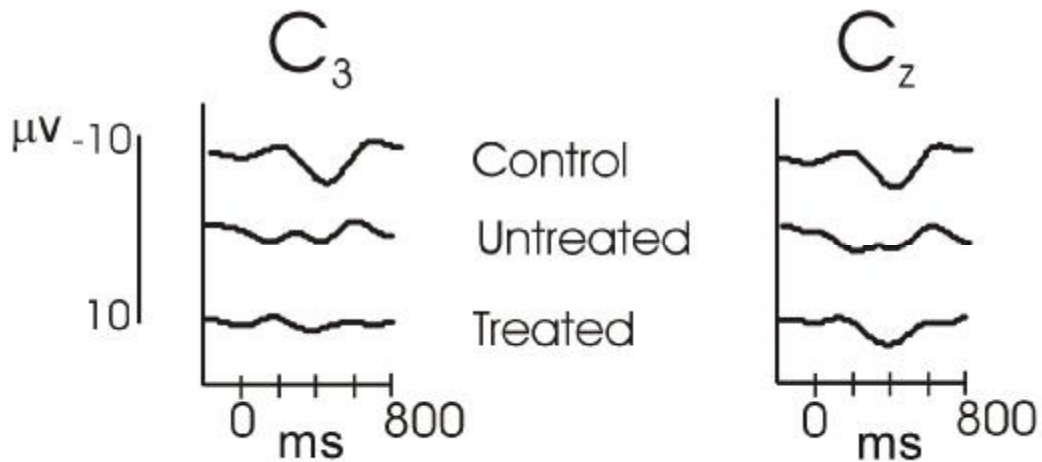


FIGURE LEGENDS

Figure 1. Examples from each group showing single sweeps in delta oscillatory frequency range, to the target stimuli elicited by a classical visual oddball paradigm recorded from the scalp electrode of Cz. The black and thick line indicates the average of single sweeps, and the grey and thin lines show each single sweep for the subject.

- A. An elderly healthy control
- B. An untreated Alzheimer subject
- C. A treated (cholinesterase inhibitor) Alzheimer subject

Figure 2. Grandaverages of delta oscillatory response of each group to the target stimuli elicited by a classical visual oddball paradigm recorded from electrodes of C3 and Cz.

- A. The healthy elderly control group (N=20)
- B. The untreated Alzheimer group (N=11)
- C. The treated (cholinesterase inhibitor) Alzheimer group (N=11)