

SEDA ATASEVEN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ İSTANBUL-2014

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK (HKB) HASTALARINDA
HİPPOKAMPUS HACİMLERİYLE SPONTAN EEG' NİN
SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

SEDA ATASEVEN

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAŞMET A. HANAĞASI**

**SİNİRBİLİM ANA BİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Sinirbilim Yüksek Lisans Programında Seda ATASEVEN tarafından hazırlanan Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hastalarında Hippokampus Hacimleriyle Spontan EEG'nin Spektral Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

24 / 02 / 2014


Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Tamer DEMİRALP İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	
3.Doç. Dr. Elif ÖZKÖK Deneysel Tıp Araş. Enst. Sinirbilim Anabilim Dalı	
4.	
5.	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SEDA ATASEVEN



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olmayı kabul ettiği ve her zaman anlayışla yaklaştığı için Tez Danışmanım Haşmet A. Hanağası' na,

Bu projede çok emeği olan ve sürekli zaman ayıran Tamer Demiralp' e,

Tezimin her aşamasında yanımda hissettiğim, sabrını hiç esirgmeden öğreten ve yönlendiren Başar Bilgiç' e,

Bana bu bölümü tanıtan, sevdiren ve ufkumu geliştiren Hakan Gürvit' e,

Aramızdan zamansız ayrılmasına rağmen varlığını her zaman hissettiğim sevgili Makbule Aydın' a,

Sinirbilim alanında kendimi geliştirmemi sağlayan tüm Sinirbilim Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Analizlerde desteğini esirgemeyip sabırla yardım eden Ali Bayram' a,

Analizlerdeki katkılarından dolayı Deniz Duru' ya,

EEG konusundaki katkılarından dolayı İtir Kaşıkçı' ya,

Tezimle ilgili bana her konuda destek olan Gülben Şentürk, Mehmet Aygüneş, Bernis Sütçübaşı, Canan Ulusoy, Fatma Göral, Aslı Demirtaş Tatlıdede, Atilla Uslu, Elif Kurt ve Gökçer Eskikurt' a,

Bu yola beraber başladığım, yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen yakın dostum ve meslektaşım Melis Demircioğlu' na,

Her zaman yanımda olan ve desteğini, güleryüzünü her daim hissettiğim İ. Dağhan Kurt' a,

Bu yaşıma kadar her konuda anlayış ve sabırla yanımda olan ve varlıklarının güç verdiği güzel aileme

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.2. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)	7
2.3. Elektroensefalogram (EEG).....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Katılımcılar	18
3.2. Tarama Testleri	20
3.3. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (vMRG)	21
3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler (EEG).....	21
3.5. Fourier Dönüşümü ile EEG' nin Güç Spektrumunun Hesaplanması	22
3.6. İstatistiksel Analizler	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Tarama Test Bulguları	25
4.2. Normalize Edilmemiş Hippokampal Hacimler.....	25
4.3. Beyin Hacmine Göre Normalize Edilmiş Hippokampal Hacimler.....	27
4.4. Normalize Hippokampal Hacimlerle Tarama Test Skorları Arasındaki Korelasyonlar	28
4.5. Elektrofizyolojik Ölçüm Bulguları	29
4.5.1. Göz Kapalı Spontan EEG' de Alfa Tepe Frekansı Değerleri	29

4.5.2. Göz Kapalı EEG’ de Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü.....	31
4.5.3. Göz Kapalı EEG’ de Düşük Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü	32
4.5.4. Göz kapalı EEG’ de Düşük Beta Frekans Bandının Bağlı Gücü.....	34
4.5.5. Göz Açık EEG’ de Alfa Tepe Frekans Değerleri	35
4.5.6. Göz Açık EEG’ de Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü.....	37
4.5.7. Göz Açık EEG’ de Düşük Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü	38
4.5.8. Göz Açık EEG’ de Yüksek Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü	40
4.6. Elektrofizyolojik Ölçüm Bulgularıyla Tarama Test Skorları ve Hippokampal Hacimler Arasındaki Korelasyonlar	41
5. TARTIŞMA.....	44
KAYNAKLAR	53
HAM VERİLER	68
FORMLAR	69
ETİK KURUL KARARI	74
PATENT HAKKI İZİNİ	75
TELİF HAKKI İZİNİ.....	76
ÖZGEÇMİŞ	77

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Elektroensefalogram frekans bantları.	14
Tablo 3-1: Katılımcıların demografik bilgileri.	19
Tablo 3-2: Sağlıklılar için çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.....	19
Tablo 3-3: Hastalar için çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.....	20
Tablo 4-1: Tüm grupların MMSE ile ACE-R skor ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları.	25
Tablo 4-2: Normalize edilmemiş sol ve sağ hippocampal hacim değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları.	27
Tablo 4-3: Beyin hacmine göre normalize edilmiş hippocampal hacim değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Sinir hücrelerinin oluşturduğu aktivitenin yüzeyden ölçülmesi (Davidson ve ark., 2000).....	11
Şekil 2-2: Elektroensefalogram işaretlerinin frekansa göre dalga biçimleri (Malmivuo ve Plonsey, 1995).	12
Şekil 2-3: Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi.....	13
Şekil 2-4: Göz açıp kapamanın alfa dalgası üzerindeki etkisi.	15
Şekil 3-1: Hanning ve Hamming pencereleme işlevleri.	23
Şekil 4-1: Sol ve sağ hipokampus hacim değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması. .	26
Şekil 4-2: Normalize edilmiş sol ve sağ hipokampus hacim değerlerinin karşılaştırılması.	28
Şekil 4-3: Grupların göz kapalı EEG’ de alfa tepe frekans değerleri açısından karşılaştırılması.	30
Şekil 4-4: Grupların göz kapalı EEG’ de alfa tepe frekanslarının antero-posterior ekseninde dağılımı.	30
Şekil 4-5: Grupların göz kapalı EEG’ de teta güç değerlerinin karşılaştırılması.	31
Şekil 4-6: Grupların göz kapalı EEG’ de teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.	32
Şekil 4-7: Grupların göz kapalı EEG’ de düşük teta güç değerlerinin karşılaştırılması.	33
Şekil 4-8: Grupların göz kapalı EEG’ de düşük teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.	33
Şekil 4-9: Grupların göz kapalı EEG’ de düşük beta güç değerlerinin karşılaştırılması.	34
Şekil 4-10: Grupların göz kapalı EEG’ de düşük beta değerlerinin topografik karşılaştırılması.	35
Şekil 4-11: Grupların göz açık EEG’ de alfa tepe frekansı değerlerinin karşılaştırılması.	36
Şekil 4-12: Grupların göz açık EEG’ de alfa tepe frekans değerlerinin topografik karşılaştırılması.	36
Şekil 4-13: Grupların göz açık EEG’ de teta güç değerlerinin karşılaştırılması.	37
Şekil 4-14: Grupların göz açık EEG’ de teta değerlerinin topografik karşılaştırılması. .	38
Şekil 4-15: Grupların göz açık EEG’ de düşük teta güç değerlerinin karşılaştırılması. .	39
Şekil 4-16: Grupların göz açık EEG’ de düşük teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.	39

Şekil 4-17: Grupların göz açık EEG' de yüksek teta güç değerlerinin karşılaştırılması.	40
Şekil 4-18: Grupların göz açık EEG' de yüksek teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.....	41
Şekil 4-19: Alfa gücünün parieto-okspital alanlarda dağılımı.....	42
Şekil 4-20: Teta gücünün fronto-sentral alanlarda dağılımı.	42

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

HKB:	Hafif kognitif bozukluk
AH:	Alzheimer hastalığı
Erken AH:	Erken evre Alzheimer hastalığı
fMRG:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
OİP:	Olaya ilişkin potansiyel
EEG:	Elektroensefalografi
NFY:	Nörofibriler yumak
CDR:	Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale)
GDS:	Yaşlılık Depresyon Değerlendirme Testi (Geriatric Depression Scale)
NINCDS-ADRDA:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
MMSE:	Mini Mental Durum Değerlendirmesi (Mini Mental State Examination)
BDS:	Blessed Demans Ölçeği (Blessed Dementia Rating Scale)
APP:	Amiloid prekürsör proteini
AAH:	Ailesel Alzheimer hastalığı
PreAH:	Alzheimer hastalığı öncesi
MTLA:	Medyal temporal lob atrofisi
vMRG:	Volumetrik manyetik rezonans görüntüleme
RO:	Risk oranı
ADNI:	Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative)
μ V:	Mikrovolt
Hz:	Hertz
VBM:	Voksel Bazlı Morfometri
MR:	Manyetik rezonans

ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Yenilenmiş
(Addenbrooke's Cognitive Examination)

LSD: Least Significant Difference

R: Pearson Korelasyon Katsayısı

ÖZET

Ataseven S. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hastalarında Hippokampus Hacimleriyle Spontan EEG' nin Spektral Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2014.

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) sağlıklı yaşlanma ile Alzheimer Hastalığı (AH) arası bir durum olarak tarif edilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve dinlenme elektroensefalografi (EEG) HKB' tan AH' na dönüşümü öngörmek için yararlı araçlar olarak kabul görmektedir. Bu çalışmada HKB hastaları ile erken evre AH hastalarını, sağlıklı kontrol olgularıyla hippokampal atrofi, elektrofizyolojik sonuçlar ve nöropsikiyatrik tarama test skor sonuçları açısından karşılaştırmayı amaçladık. Göz açık ve göz kapalı olarak kaydedilmiş olan spontan EEG verileri üzerinde Fourier dönüşümü kullanılarak frekans bantlarındaki güç değerleri hesaplandı. MRG görüntülerinin volumetrik analizi için subkortikal segmentasyon yapıldı. Yaşları 54-89 arasında değişen 38 HKB hastası, 22 AH hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hippokampus hacmi erken evre AH grubunda daha fazla olmak üzere HKB ve AH hastalarında anlamlı oranda azalmış bulundu. Göz kapalı ve göz açık EEG' de alfa tepe frekansı erken AH grubunda fronto-santral hatta diğer gruplara göre düşüş gösterirken, teta band bağıl gücü erken AH grubunda frontal alanda anlamlı derecede yüksek bulundu. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası- Yenilenmiş (ACE-R) tarama test skorlarında erken AH grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek sonuçlar elde edildi. Bu bulgular HKB' un sağlıklı yaşlanma ile AH arasında bir geçiş durumu olduğu düşüncesi ile tutarlıdır. Spontan EEG frekans spesifik spektral güçler, özellikle alfa gücü ve hippokampal hacim parametrelerinin değerlendirilmesi AH, HKB ve kontrol grubunu birbirinden ayırmada ilave gösterge olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hafif kognitif bozukluk, Alzheimer hastalığı, elektroensefalografi, volumetrik manyetik rezonans görüntüleme, hippokampus hacmi.

ABSTRACT

Ataseven, S. Investigation of the Relationship Between Hippocampal Volumes and the Spectral Characteristics of Spontaneous EEG in Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Neuroscience, Master's Thesis. İstanbul. 2014.

Mild cognitive impairment (MCI) is described as the intermediary state between healthy aging and Alzheimer's disease (AD). Magnetic resonance imaging (MRI) and resting electroencephalography (EEG) has been suggested as useful tools in prediction of conversion from MCI to AD. In this study, we aimed to compare hippocampal atrophy, electropsychological results and neuropsychiatric screening tests scores between MCI patients, early AD patients and healthy elderly control subjects. Power values in frequency bands was calculated by using Fourier transform on spontaneous EEG data recorded eyes closed and eyes open. Subcortical segmentation was performed for volumetric analysis of MRI images. Thirty eight MCI, 22 AD and 20 healthy control subjects ages ranged from 54 to 89 years were studied. Hippocampal volume was significantly reduced in MCI patients, predominantly in AD patients. In eyes closed and eyes open EEG alpha peak frequencies were lower in early AD group than in other groups over fronto-central regions, whereas relative power of the theta band was significantly higher in early AD group over frontal regions. Mini Mental State Examination (MMSE) and Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) screening test scores were lowest in AD and highest in healthy controls. These findings may be consistent with the notion that MCI is a transitional state between healthy aging and AD. Evaluation of spontaneous EEG frequency specific spectral powers, especially alpha powers and hippocampal volumes can be used as additional markers differentiating AD, MCI and healthy controls.

Key Words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, electroencephalography, volumetric magnetic resonance imaging, hippocampal volume.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH) demansa neden olan bir hastalıktır (Gürvit ve ark., 2008). Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ise AH öncüsü bir ara durum olarak düşünülmektedir. Buna karşın tüm HKB hastaları AH' na dönüşüm göstermezler. Özellikle amnestik tipte olan HKB' lar, ApoE4 taşıyıcıları ve hippokampal atrofi olan HKB hastalarında daha sık oranda AH' na dönüşüm görülmektedir (Petersen ve ark., 2001).

AH' nda izlenen amiloid birikimi klinik semptomlar ortaya çıkmadan belirlemektedir. Patolojik süreçler olan amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumu ile nöron ve sinaps kayıpları devam etmekteyken, aynı anda devreye giren kompensasyon süreçleri, klinik belirtilerin ortaya çıkmasını geciktirerek, ilk belirtilerin ortaya çıktığı dönem sonrasında bir plato şeklinde klinikte duraklamaya neden olmaktadır. İlerleyen zaman içinde, kompensasyon süreçlerinin artık yetersiz kalması ile klinik bozulma hızla devam etmektedir (Smith, 2007). Bu kompensasyon dönemi elektrofizyolojik ve/veya fMRG (fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme) yöntemleri ile gösterilebilir. Kompensasyon gösteren bireylerin de muhtemelen AH patolojisi taşıdığı düşünülebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) günümüzde hastalığın tanısı, ayırıcı tanısı ve hatta içinde bulunduğu evre hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (Bilgiç, 2009). MRG' de hippokampal hacim ölçümleri ve global ve/veya hippokampal değişim oranlarının AH' na dönüşümü gösteren biyobelirteçler olduğu ileri sürülmüştür (Jack ve ark., 1999).

Nöral ağların dinlenme durumundaki etkinliğini yansıtan spontan EEG (elektroensefalografi) ritimlerinde AH' na bağlı anlamlı değişimler olduğunu ve spesifik frekans bantlarındaki değişimlerin hippokampus hacmiyle korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (Babiloni, 2009).

Bu çalışmanın temel hipotezi, nöral ağların dinlenim ve kognitif süreçler arasındaki elektriksel aktivitesinin, hastalığın erken döneminde izlenen kompensasyonu yansıtabileceği üzerinedir. Bu bağlamda, HKB olgularında AH' na dönüşüm açısından belirgin bir risk faktörü olan hippocampal atrofinin elektrofizyolojik sinyallerle ölçülebilen işlevsel kompensasyon bulgularıyla korelasyon göstermesi de beklenebilir. Statik MRG görüntülerinden elde edilen hippocampal hacim verileriyle spontan EEG ritimleri arasında bir bağıntının varlığının gösterilmesi, beyinde işlev ile yapı arasındaki bağlantının anlaşılması için bilgi sağlayacaktır. Böyle bir ilişki HKB olgularında AH' na dönüşme riskinin takibi açısından çok daha kolay ve ucuz bir yöntem olan EEG' nin kullanımını gündeme getirecektir.

Çalışmanın amacı; hippocampal atrofi olan HKB hastalarının elektrofizyolojik (EEG) verilerinin kompensasyonu yansıtır şekilde bir patern gösterip göstermediğine bakmaktır. Bunun yanında, hippocampal atrofi ile klinik ve nöropsikolojik parametreler arasındaki ilişkiler de araştırılan konulardır. Bulguların güvenilirliğini test etmek için, yaş ve eğitim durumu eşlenmiş normal sağlıklı bireyler ve erken evredeki AH hastalarının da analizlere katılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı (AH) sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. İlk fark edilen belirtisi genellikle unutkanlıktır. Hafif unutkanlıklarla başlayan hastalık, zaman içinde artarak hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkiler hale gelir ve hasta otonomisini giderek yitirir. Kognitif bulgular yanında davranışsal bulgular da sıklıkla izlenir ve hem aile hem de bakıcılar için ciddi sorunlar yaratır (Yılmaz ve Turan, 2007). Alzheimer hastalığı sıklığı 65 yaşlarında % 2 civarında iken, bu oran 85 yaşlarına gelindiğinde % 30' a artış gösterir (Wimo ve ark., 1997).

1907 yılında senil plaklar ve Nörofibriler yumak (NFY)' lar Alois Alzheimer tarafından AH' nın temel patolojik elemanları olarak tanımlanmıştır. Sonrasında ise bu hastalığın patogenezeine dair çok az katkı yapılmasına rağmen, bunlardan en önemlileri senil plaklar ve NFY' ların kimyasal yapısının ortaya çıkarılması olmuştur. Buna göre senil plakların ana bileşeni beta amiloid, NFY' larınki ise tau proteindir (Erkol, 2009). 1987 yılında amiloid öncü proteini amiloid prekürsör proteini (APP)' nin geninin tanımlanması, 1991 yılında ailesel AH (AHH)' da APP geninde bir mutasyonun rol oynadığının gösterilmesi, 1993 yılında da apolipoprotein E4 alleli taşımanın AH için bir risk olduğunun bulunması ve presenilin 1 ve presenilin 2 mutasyonlarının keşfedilmesi diğer önemli katkılar olarak yerlerini almışlardır (Sorrentino ve Bonavita, 2007; Eckman ve ark., 2007).

Alzheimer hastalığı neokortikal atrofi, yaygın nöron ve sinaps kaybı ile senil plak ve nörofibriler yumak (NFY)' ların anormal birikimiyle karakterize, ilerleyici dejeneratif bir beyin hastalığıdır (Salmon ve Bondi, 2001). Alzheimer hastalığında hipokampus başta olmak üzere hemen tüm neokortekste yerleşmiş bulunan ekstraselüler yerleşimli, bazen damar çeperlerinde de yerleşik olarak bulunabilen senil plaklar, fibriler beta amiloid depolanmalarıdır. Amiloid plakların içindeki fibriler amiloidin büyük bir kısmı 42 aminoasit uzunluğunda, hidrofobik ve kümelenme eğilimi gösteren amiloid beta 42 iken; normalde hücrede amiloid öncü proteininin işlenmesi sırasında daha fazla ortaya çıkan A beta-40' da plak içinde yer alır (Sezer ve Memiş, 2001). Nörofibriler yumaklar ise, ölü nöronların sitoplazmalarında bulunan yoğun

olarak paketlenmiş mikrofibrillerdir. Bu yumaklar, intraselüler, membranla çevrilmemiş, çiftli sarmal şekilde yapılanmış anormal liflerden (çift sarmal) oluşmuş yapılardır (Samuel ve ark., 1997). Bu yapılar tau proteinini içerirler. Tau proteini, mikrotübüllerle ilişkili bir proteindir. Nörofibriler yumaklardaki tau proteini hiperfosforile haldedir (Selkoe, 2001). Nörofibriler yumaklar genellikle ilk ve en yaygın olarak hipokampus ve entorhinal kortekste ortaya çıkar ve daha sonra frontal, temporal, pariyetal lobların asosiyasyon kortekslerine geçerler (Salmon ve Bondi, 2001).

Alzheimer hastalarının dil, epizodik bellek, semantik bellek, yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler, zeka, bilişsel hız, algı, dikkat, psikomotor ve görsel-algısal süreçleri içeren kognitif bozuklukları bulunmaktadır (Salmon ve Bondi, 2001; Backman ve ark., 1999).

Hem erken başlangıçlı (65 yaş ve altı) hem de geç başlangıçlı (65 yaş üstü) alt tipleri dahil olmak üzere, AH primer demans vakalarının %50' sinden fazlasını oluşturur (Langa ve ark., 2004). Alzheimer hastalığının kesin tanısı, hastaların beyin dokularında karakteristik nöropatolojik bulguların doğrudan gözlenmesini gerektirmektedir (Sezer ve Memiş, 2001).

“Demans” tanısı konulabilmesi için, erken dönemde bellek bozulmasının yanı sıra, en az bir ek kognitif alanda daha kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede bir bozulmanın olması gerekmektedir. Bu durum dejeneratif sürecin ön ve arka asosiyasyon kortekslerine ilerlemesi ile ortaya çıkar. Genellikle ilk bozulan alanlar dikkat ve soyutlamadır. Dikkat bozulması, basit dikkatte değil karmaşık dikkatte (dikkati sürdürmede) ortaya çıkar (Öktem, 2003). Weintraub' un belirttiğine göre ise dikkat eksiklikleri bazen erken AH' nda erken dönemde, hatta bellek bozukluğundan önce ortaya çıkabilir (Weintraub, 2004).

Yeni tanı önerileri yayınlanmış olsa da tanı için en sık kullanılan kriterler McKhann tarafından 1984 yılında önerilen kriterlerdir. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)' ne göre AH tanı kriterleri şunlardır (McKhann, 1984):

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Blessed Demans Ölçeği (BDS) ya da benzer bir test ile dokumente edilen nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu,
- İki ya da daha fazla kognitif işlevlerde (bilişsel süreçte) bozulma,
- Bilinç bozukluğu olmaması,
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, çoğunlukla da 65 yaşından sonra,
- Bellek ya da diğer kognitif işlevlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık olmaması.

Tanı aşağıdakilerle desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı gibi özgül kognitif (bilişsel) işlevlerde ilerleyici bozulma,
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme,
- Ailede benzer hastalık öyküsü,
- Uyumlu laboratuvar bulgular.

Alzheimer hastalığı erken, orta ve ileri olmak üzere üç klinik evreye ayrılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan ölçek Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR)' dir. Erken AH CDR skoru olarak sıklıkla 1 puana denk düşmektedir (Morris, 2001). Bir diğer evreleme aracı olan Global Bozulma Ölçeği (GDS)' ne göre ise erken AH sıklıkla 4 puana denk düşmektedir (Gürvit, 2004).

Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI: Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative), çoklu merkezler tarafından sağlıklı yaşlılar, AH ve HKB hastaları üzerinde yapılan prospektif bir çalışmadır. Bu girişim, AH' nın tanısı ve tedavi etkilerinin izlenmesi için en güçlü biyolojik kombinasyonları araştırmaktadır. Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi araştırmaları incelendiğinde, AH üzerinde herhangi bir müdahalenin en etkili olacağı zamanın, çok erken bir aşamada teşhis edilebildiğinde gözlemlendiği yönündedir. Erken aşamada AH teşhisinin konulabilmesini kolaylaştırmak için nörogörüntüleme, serebrospinal sıvı (boyun-omurilik sıvısı) ve kan işaretleyicilerinin kombinasyonu önemli bilgi sağlayan araçlar olarak önerilmektedir (Mueller ve ark., 2005).

Alzheimer hastalığında ilk etkilenen bölgelerden biri medial temporal lobda yer alan hipokampustur. Bu nedenle AH' nda ilk bozulan işlev bellek olur. Hasta söylediklerini tekrarlar, isimleri unuttur ve kişisel eşyalarını yanlış yerlere koyar. Bellekteki bozulma seçici bir şekilde yakın geçmişteki olay ve deneyimlerin hatırlanmasını etkiler. Buna karşılık, erken evrelerde uzak geçmişteki olaylar ve yüksek emosyonel etkisi olan yeni olaylar görece olarak daha iyi hatırlanabilir (Mesulam, 2004). Alzheimer hastalığı ile ilişkili bellek bozukluklarının bir özelliği de hatırlanması gereken bilginin işlenmesinde yardımcı olacak semantik stratejiler ve ipuçlarını kullanma yeteneğinin azalmasıdır. Bilgi ve dilin temeli olan semantik bellek AH' nın seyri sırasında göreceli olarak daha erken bozulur (Salmon ve Bondi, 2001). Başlangıçta, bozuklukların şiddeti dalgalanabilir ve hasta sağlıklı ve sosyal ilişkilerde kontrollü davranıyor görünebilir. Hastanın bozukluklarının farkına varması, reaktif bir depresyona sebep olabilir. Profesyonel, sosyal ve eğlence ile ilgili aktivitelerden bir ölçüde uzaklaşma erken dönem Alzheimer hastalığı (erken AH)' nın tipik bir bileşeni olabilir (Mesulam, 2004).

Erken AH' nda gecikmeli hatırlama ve yeni öğrenme testlerini de içeren bellek performansında bozulma görülür. Hastaların çoğunda aynı zamanda dil, yürütücü işlevler ve dikkat bozukluğu da görülür ve birden fazla kognitif alandaki bozulma erken AH için iyi bir göstergedir. Bazı araştırmacılar erken dil bozuklukları görülen AH hastalarında, bu tür bozuklukları olmayan AH hastalarına göre hastalığın daha hızlı ilerlediğini bildirmiştir (Salmon ve Bondi, 2001). Yürütücü işlevlerde bozulma hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkabilir (Özen ve Rezaki, 2007).

Nörogörüntüleme teknikleri arasında, MRG gerek non-invaziv olması, gerekse prospektif bir çalışma süresince birçok kez tekrarlanabilir olması nedeniyle AH' nın erken evresinde olabilecek beyin fonksiyon değişikliklerinin saptanmasında birçok avantajı olan bir tekniktir (Bottino ve ark., 2002; Dickerson ve ark., 2007; Sperling, 2007).

Entorhinal korteks ve hipokampus hacmindeki azalmanın AH patolojisinin erken belirleyici işareti olabileceği fikrini öne süren çalışmalar uzun yıllardır yayınlanmıştır (Du ve ark., 2001; Chetelat ve Baron, 2003). Özellikle hipokampal atrofi oranları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında AH hastalarında belirgin oranda artmış olduğunu gösteren (Fox ve ark., 1996; Horn ve ark., 1996; Callen ve ark., 2001; Du ve

ark., 2001) ve HKB hastalarında artmış olduğunu gösteren (Du ve ark., 2001; Devanand ve ark., 2007) çalışmalar mevcuttur.

Histolojik çalışmalar göstermiştir ki, AH patolojisinde hipokampus klinik semptomlar ilk görüldüğü zaman oldukça zarar görmekte ve özellikle bu hastalıkta hassas bir bölge olma özelliğini korumaktadır (Braak ve Braak, 1998). Bu nedenle hipokampus, AH hastalarında MRG çalışmalarında birincil hedef haline gelmiştir. Histolojik çalışmalarla uyumlu olarak, boylamasına MRG çalışmaları sağlıklı yaşlı grubuna göre AH hastalarında (Jack ve ark., 2004; Fox ve ark., 2005; Hashimoto ve ark., 2005) ve HKB hastalarında (Jack ve ark., 2005; Van de Pol ve ark., 2007) hipokampal hacim kaybı oranlarının artışı göstermiştir. Xu ve arkadaşları, AH' nda entorhinal korteks ve hipokampusun MRG ölçümlerini karşılaştıkları çalışmalarında, erken AH karşılaştırmalarında entorhinal korteks yerine hipokampus ölçümlerinin tercih edilmesinin daha sağlıklı sonuçlara ulaşmada yarar sağladığını belirtmişlerdir (Xu ve ark., 2000).

2.2. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) normal bilişsel durum ile demans arasında değerlendirilebilecek bir ara durumudur. Amnestik HKB, AH' ndan önce en sık izlenen HKB alt tipidir. Genel olarak bellekle ilişkili yakınmaların veya bireyin yaşı ile uyumlu olmayan nesnel bellek kaybının olduğu, fakat diğer kognitif işlevlerde bozukluğun ya hiç eşlik etmediği ya da çok geri planda olduğu, günlük yaşam aktivitelerinin korunduğu durumu tarif eder (Petersen ve ark., 1995, 2001).

Petersen' e göre HKB tanı kriterleri şunlardır (Petersen ve ark., 1999):

- Hastanın kendisi tarafından açıklanan bellek sorunu,
- Yaşa uyarlandığında bellek kusurunun saptanması (epizodik bellek puanının normal değerlerin en az 1,5 standart sapmadan daha düşük olması),
- Genel kognitif işlevlerin normal olması (bellek dışında),
- Günlük yaşam aktivitelerinin korunuyor olması,

- Klinik olarak demans tanısının konamaması.

Dil, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulma, HKB' un gelecekte demansa dönüşmesi açısından erken ve duyarlı bir ön görme aracı olarak belirtilir (Celsis, 2000).

Görüntüleme çalışmalarında hippocampus ve entorhinal korteks hacmi HKB hastalarında yaşa göre eşlenmiş normal kontrollere göre anlamlı düzeyde azalmış görülmektedir. Hafif kognitif bozukluk hastalığında Medyal Temporal Lob Atrofisi (MTLA) izlenmesi AH dönüşüm riski açısından anlamlı bir indikatör olarak kabul edilir (de Toledo-Morrell, 2007; Bottino ve ark., 2002; Du ve ark., 2001; Devanand ve ark., 2007; Korf ve ark., 2004).

Hippokampus hem AH hem HKB hastalarında ilk ve en fazla etkilenen beyin bölgelerinden biridir (Arnold ve ark., 1991; Bobinski ve ark., 1995; Price ve Morris, 1999; Pennanen ve ark., 2004; Schönheit ve ark., 2004; Bennett ve ark., 2005). Yapısal olarak, HKB entorhinal korteks ve hippocampus gibi medial temporal lob yapılarının atrofi ile karakterizedir ve HKB atrofi miktarı sağlıklı yaşlı grubu ile AH grubu arasında bir seviyededir (Pihlajamaki ve ark., 2009).

Hafif kognitif bozukluk hastaları her yıl % 10-15 oranında AH hastasına dönüşmektedir (Petersen ve ark., 2001). Toplam 4 yılda ise, HKB hastalarının yarısında AH ortaya çıkmaktadır (Price ve Morris, 1999). Petersen ve ark. 76 HKB hastası, 106 AH hastası ve 234 sağlıklı yaşlı grubu ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, 4 sene boyunca takip edilen HKB hastalarının yılda % 12' sinin AH hastasına dönüştüğünü saptamışlardır (Petersen ve ark., 1999). Başka bir prospektif çalışmada da benzer şekilde HKB hastalarının yaklaşık olarak % 60' ının 3-6 yıl içinde AH geliştirdikleri bildirilmiştir (Collie, 2000). Bu da HKB' un AH' nın erken evresi olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra normal yaşlılarda AH' na dönüşüm oranı % 1 ila % 2 arasında bildirilmiştir (Price ve Morris, 1999).

Bottino ve ekibi 2002 yılında volumetrik MRG (vMRG) ölçümlerinin AH, HKB ve sağlıklı yaşlı grubu arasındaki farklılıkları yansıtabileceğini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, AH hastalarını HKB hastaları ve kontrollerle karşılaştırdıklarında amigdala, hippocampus ve parahippokampal girus hacimlerinde AH hastaları ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Bottino ve ark., 2002).

Devanand ve ark., ortalama 5 yıl takipten sonra geriye baktıklarında atrofinin en az olduğu hippokampal ve entorhinal korteksin kontrol grubunda olduğunu, bunu AH' na dönüşmeyen HKB hastalarının takip ettiğini, bunun da ardından dönüşüm gösteren HKB hastalarının geldiğini saptamışlardır. Hippokampal hacim azalması (Risk Oranı (RO) 2,21, %95 CI 1,14' ten 4,29' a, $p < 0,002$) ve entorhinal korteks hacim azalması (RO 2,48, % 95 CI 1,54' ten 3,97' e, $p < 0,002$) AH' na dönüşümün işaretleyicisi olabilir. Ayrıca yaş ve bilişsel değerler de hippokampal ve entorhinal korteks düşük hacim değerlerine ek olarak AH erken işaretleyici olabileceğinden klinikte beraber kullanılmasını tavsiye ederler (Devanand ve ark., 2007).

Mouiha ve Duchesne' nin 2011 yılındaki çalışmalarında, FreeSurfer programının diğer segmentasyon tekniklerine göre, aylık olarak değişen sol ve sağ atrofi oranlarının ortalama varyansının dağılımlarını hesaplamada, benzer tarama aralığındaki diğer tanılardan ayırmada daha hassas bir teknik olduğunu vurgulamışlardır. Yine aynı çalışmada FreeSurfer programında hippokampal atrofi oranları ölçülen AH, HKB ve sağlıklı yaşlılardan oluşan 684 kişinin başlangıç, 6 aylık ve 12 aylık zaman dilimleri arasındaki hippokampal atrofi oranları arasında karşılaştırma yapmışlardır. Tüm hippokampus değeri için aylık hacim azalma oranı AH grubunda % 0,77, HKB grubunda % 0,49 ve kontrol grubunda ise % 0,40 olarak bulunmuştur. Ayrıca sonuçlar, atrofi oranlarındaki sol/sağ hippokampus farklılığının tanılar arası belirleyici olduğunu da göstermiştir. Özellikle de bu farkın, 12 aylık uzun dönemli bir çalışma yapıldığında daha da belirginleştiği vurgulanmıştır (Mouiha ve Duchesne, 2011).

Schuff ve ark, 2009 yılında yayınladıkları çok merkezli bir çalışmada AH ve HKB hastalarının ve kontrol grubu olarak sağlıklı yaşlı kişilerin sol ve sağ hippokampus hacimlerini farklı zamanlarda çekimler yaparak ölçmüşlerdir. Başlangıçta hippokampal hacmi diğer gruplara göre en düşük olan AH hastalarında, ilk çekimden sonraki 6. ay ve daha sonra 12. ayda da hippokampal hacimlerinde azalma saptanırken, HKB hasta grubu da aynı oranlarda hippokampal hacim azalması gözlenmiştir. Hippokampal hacim azalması en az sağlıklı yaşlı grubunda görülmüştür. Çalışmada AH hastalarının yıllık ortalama hippokampus hacim kaybının % 4,5 olduğu bildirilmiştir (Schuff ve ark., 2009). Diğer MR çalışmaları da, hippokampal hacim azalma oranındaki artışın AH' na özgü olduğunu göstermiştir (Chupin ve ark., 2009).

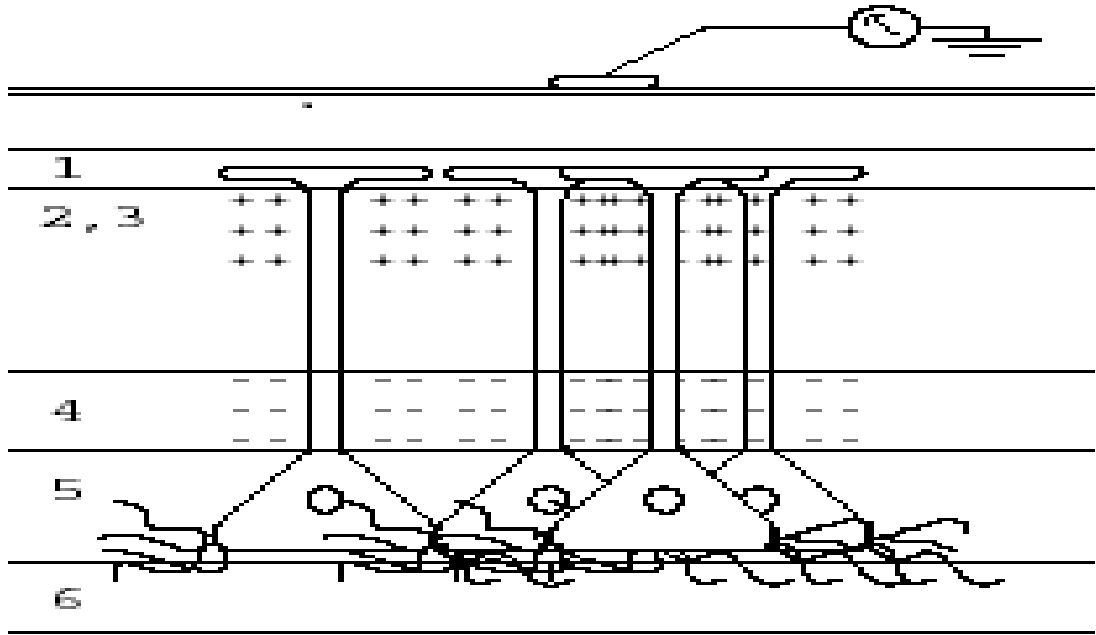
Moretti ve ark, HKB hastaları ile yaptıkları çalışmanın sonucunda, AH hastasına dönüşen HKB hastalarının en küçük hippokampal hacme sahip olan ve sözel öğrenme testinden en düşük performans gösteren HKB hastaları olduğunu yayınlamışlardır (Moretti ve ark., 2011a).

Jauhiainen ve ark. çalışmalarında entorhinal ve hippokampal hacimler HKB ve AH hastaları arasında farklı bulunurken, kontrol ve HKB hastaları arasında entorhinal hacim anlamlı olarak farklı tespit edilmiştir (Jauhiainen ve ark., 2009). Yine bu 3 grupta yapılan başka bir çalışmada ise AH grubunda kontrol grubuna göre hippokampal ve entorhinal atrofi gözlenirken, HKB grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hippokampal veya entorhinal hacimler açısından fark bulunmamıştır (Dickerson ve Sperling, 2005). Chetelat ve Baron sağlıklı yaşlılarla erken evredeki AH hastalarını karşılaştıran çalışmalara göz attıklarında, hippokampal atrofisinin AH için hassas bir özellik olduğuna vurgu yapmışlardır. Ayrıca HKB ve yine erken evredeki AH hastaları karşılaştırıldığında, hippokampal bölge atrofisinin önemli ölçüde komşu temporal asosiyasyon neokorkteksine dek uzandığından bahsetmişlerdir (Chetelat ve Baron, 2003). On yıllık periyotta 518 yaşlı ile yapılan bir çalışmada (den Heijer ve ark., 2010) MRG' de hippokampal hacimde azalma demans gelişimi veya bilişsel zayıflama ile ilişkili ve Barnes ve ark. (Barnes ve ark., 2008) çalışmasına benzer şekilde ilk takip MRG' de hippokampusta yıllık % 0,5 küçülme bulunmuştur. Asemptomatik yaşlılarda bile, MRG' de küçük hippokampal hacim AH gelişimi açısından risk faktörüdür (den Heijer ve ark., 2010).

2.3. Elektroensefalogram (EEG)

Elektroensefalogram, 1929 yılında Hans Berger tarafından insanda ilk EEG' yi kaydetmesiyle kullanılmaya başlanmıştır. Elektroensefalogram, serebral kortekste gerçekleşen beyin elektriksel aktivitesinin kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlardan kaydedilmesiyle elde edilen, beynin elektriksel potansiyel değişimleridir (Berger, 1929). İlgili bilim alanlarında, EEG' de gözlenen genlik, latans ve topoğrafya değişikliklerinin, gerek beyin ve gerekse de bilişsel ve psikolojik süreçlerin güvenilir göstergeleri olduğu konusunda görüş birliği vardır (Llinas ve Ribary, 1992; Picton, 1988).

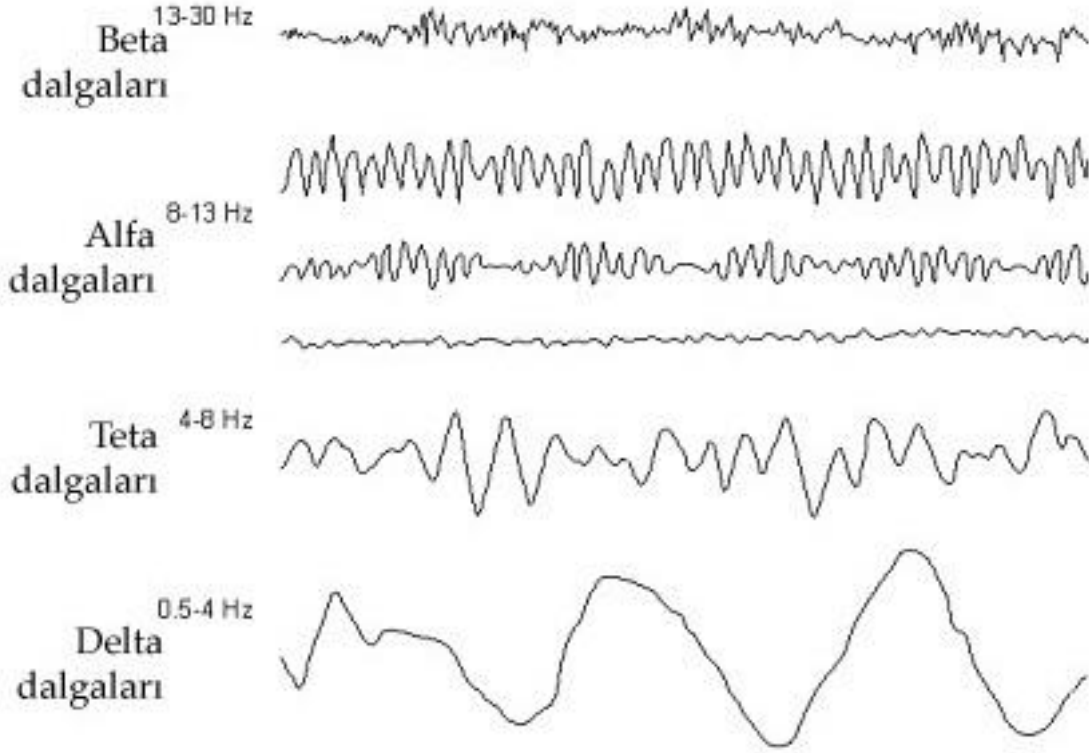
Beynin elektriksel etkinliği, beyin canlı olduğu s¼rece devam eder. Elektroensefalogram, serebral kortekste kafatası y¼zeyine dik ve birbirine paralel olarak dizilmiş piramidal h¼crelerin dendritlerindeki postsinaptik potansiyellerle ilişkili ekstrasel¼ler akımlardan kaynaklanır (Demiralp ve ark., 2007). Y¼zey elektrotları, ¼ok sayıda piramidal h¼crenin birbirine paralel dizilimli apikal dendritleri boyunca oluşan bu ekstrasel¼ler akımların toplamını kaydeder (Olejniczak, 2006). l¼¼¼m¼ y¼pan elektrot ile EEG' nin kaynağı arasındaki yalıtkan yapılar (beyin zarları, kafatası, deri) nedeniyle sinyal önemli l¼¼¼de zayıflar ve ancak ¼ok sayıda kortikal n¼ronun aynı y¼nde (eksitasyon veya inhibisyon) sinaptik girdiler olarak senkronizasyonu sonucu EEG' de l¼¼¼lebilen potansiyel değişimleri ortaya ¼ıkar (Regan, 1989). Eğer duysal bir giriş ya da motor ¼ıkıřı yoksa, bu etkinlik spontan EEG olarak adlandırılır. Herhangi bir beyin b¼lgesindeki aktivasyona bağlı olarak oluşan elektriksel potansiyeller pasif hacimsel iletkenlik sebebiyle kafa y¼zeyine ¼ıkarken geniş alanlara dağılır (Kurt, 2012) (şekil 2-1).



şekil 2-1: Sinir h¼crelerinin oluşturduğu aktivitenin y¼zeyden l¼¼¼lmesi (Davidson ve ark., 2000).

Elektroensefalogram işaretleri günümüzde klinik alanda birçok hastalığın teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca psikiyatri, pedagoji ve pediatri gibi alanlarda kullanımı da gün geçtikçe artmaktadır.

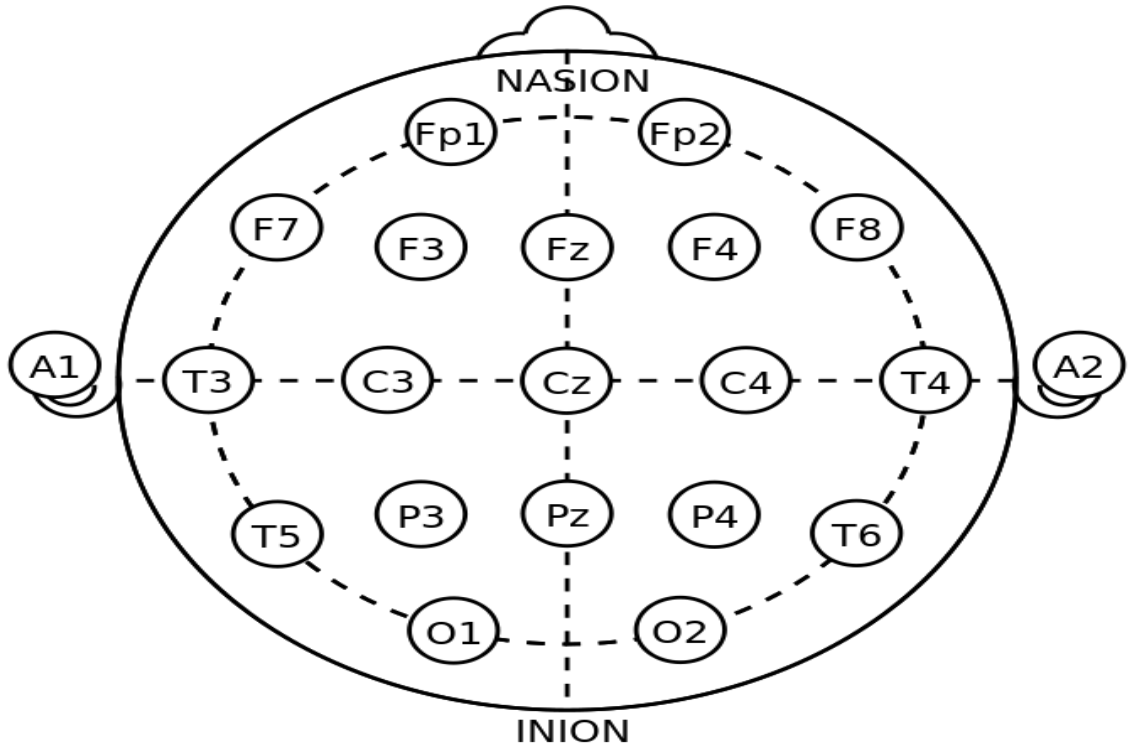
Elektroensefalogram işareti tipik olarak 0-200 mikrovolt (μV) arasında değişim göstermekle birlikte yetişkinlerde genellikle 10-50 μV bölgesinde yer alır. Beyin dalgalarının kafatası sıklıkları (frekansları) ise birkaç saniyede 1 ile saniyede 50 veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri serebral korteksin ilgili bölgelerindeki etkinlik düzeyine bağlıdır; dalgalar uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklılıklar gösterirler (Guyton, 2011) (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Elektroensefalogram işaretlerinin frekansa göre dalga biçimleri (Malmivuo ve Plonsey, 1995).

Elektroensefalogram işaretlerinin ölçülmesinde günümüzde yaygın olarak beyin-bilgisayar arabirimi kullanılmaktadır. Bu arabirimin ilk kısmı beynin elektriksel aktivitesini kafa yüzeyinden non-invaziv olarak ölçmeye yarayan metal elektrodlardır. Ölçüm elektrodlarının sayısı yapılan çalışmanın içeriğine veya amacına göre değişse de

genellikle ölçümler uluslararası 10-20 sistemi denilen bir elektrod yerleştirme düzenine göre yapılır (Şekil 2-3). Bu sisteme göre baş dört standart nokta ile işaretlenmiştir: burun (nasion), başın arka kısmı (inion), sol ve sağ kulak arkaları (preauriculars). Elektrotlar nasion ve inion arasına %10-20-20-20-10 olacak şekilde bölünerek yerleştirilir. Sistemin 10-20 sistemi olarak adlandırılmasının sebebi de buradan gelmektedir. Uluslararası 10-20 sisteminde yaygın olarak kulağa bağlanılan elektrod referans elektrod olarak kullanılır (Guyton, 2011).



Şekil 2-3: Uluslararası 10-20 elektrod yerleştirme sistemi.

F: Frontal, T: Temporal, O: Oksipital, Fp: Frontopolar, C: Santral, P: Parietal, Z: Orta hat.

Her EEG elektroduna ulaşan sinyal, tüm EEG sinyali üreten alanlardan gelen bilginin yanı sıra kas, göz ve elektrot hareketlerinden kaynaklanan artefaktları da içerir (Onton ve Makeig, 2006).

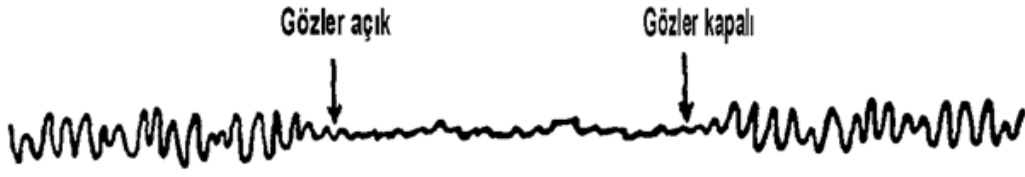
Elektroensefalogram işareti Tablo 2-1' de gösterildiği gibi farklı frekans bandlarına ayrılabilir. Normal kişilerde EEG' deki dalgaların çoğu alfa (8-13

Hz), beta (13-30 Hz), teta (4-8 Hz) ve delta (0,1-4 Hz) dalgaları olarak sınıflandırılabilir (Guyton, 2011).

Tablo 2-1: Elektroensefalogram frekans bantları.

BANT	FREKANS (Hz)	GENLİK (μV)	BÖLGE
Alfa (α)	8-13	10-150	Oksipital/Parietal
Beta (β)	13-30	25	Frontal
Teta (θ)	4-8	Değişken	Değişken
Delta (δ)	0,1-4	Değişken	Değişken

Alfa Dalgaları: Saniyede 8-13 arası frekanslardaki ritmik dalgalardır ve sakin dinlenme durumundaki genç uyanık erişkinlerin hemen hemen tümünün EEG' sinde bulunurlar. Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgede ölçülmekle birlikte, oksipital, pariyetal ve frontal bölgelerde gözlenirler. Genlikleri genellikle 50 μ V civarındadır. Alfa dalgalarının muhtemelen beyin sapı aktive edici sistemini de içeren yaygın talamokortikal sistemde kendiliğinden oluşan negatif geribildirim salınımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu salınım, hem alfa dalgalarının dönemselliğini hem de her dalga sırasında milyonlarca kortikal nöronun eş zamanlı etkinliğini sağlamaktadır. Derin uyku sırasında alfa dalgaları ortadan kalkar. En iyi olarak fiziksel gevşeme durumunda gözleri kapalı yetişkinlerde gözlenebilir. Alfa dalgalarının frekansı yaşlılıkla birlikte veya zihinsel özelliklerin kaybedildiği Parkinson hastalığı, AH gibi çeşitli hastalıklar nedeniyle düşebilir. Bu yüzden bu dalgaların teşhis ve tanı alanında geniş kullanımı vardır. Alfa ritminin ani olarak engellenmesi durumunda, örneğin gözleri açtırmak suretiyle dalgaların genlik ve frekansındaki değişim kolaylıkla gözlenebilir (Guyton, 2011). Şekil 2-4' te göz açmanın alfa dalgaları üzerindeki etkisi görülmektedir.



Şekil 2-4: Göz açıp kapamanın alfa dalgası üzerindeki etkisi.

Beta Dalgaları: Frekansı saniyede 14' ten yüksek, 30' dan düşüktür. Başlıca beyin paryetal ve frontal alanlarından bu bölgelerin özgül aktivasyonu sırasında kaydedilirler. Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yöneltildiğinde, alfa dalgaları yerini senkron olmayan, yüksek frekanslı ve fakat genliği düşük beta dalgalarına bırakırlar (Guyton, 2011).

Teta Dalgaları: Saniyede 4-8 arasında frekansa sahiptirler. Özellikle çocukların paryetal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilirler. Teta dalgaları sıklıkla beyin dejeneratif bozuklukları olmak üzere bir çok beyin beyin hastalıklarında da oluşurlar (Guyton, 2011).

Delta Dalgaları: Elektroensefalogramın frekansı saniyede 3.5' tan az olan tüm dalgalarını içerirler. Ve genlikleri genellikle diğer beyin dalgalarına göre 2 ila 4 kez daha yüksektir. Çok derin uykuda, çocukluk çağında ve ciddi organik beyin hastalıklarında ortaya çıkarlar. Subkortikal kesiyile korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarının kortekslerinde de oluşurlar. Delta dalgaları beynin daha aşağı bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak kortekste oluşabilir. Talamustan kortekse giden lif demetlerinin kesilmesi, korteksin talamik aktivasyonunu durdurmakta ve alfa dalgalarını ortadan kaldırmakta, ancak korteksteki delta dalgalarını ortadan kaldırmamaktadır. Bu durum delta dalgalarını oluşturan bazı senkronizasyon mekanizmalarının, beynin daha alt yapılarından bağımsız olarak, kortikal nöronlarda gerçekleşebileceğini göstermektedir. Delta dalgaları derin yavaş-dalga uykusunda da oluşmaktadır; bu, korteksin büyük ölçüde talamus ve diğer aşağı merkezlerin aktive edici etkilerinden kurtulduğu bir aşamadır (Guyton, 2011).

Elektroensefalogram spektral profili hastalığın evresi ile koreledir. Spektral analiz AH olgularını diğer demanslardan ayırabilir (Pucci, 1998). Hafif kognitif

bozukluktan AH' na ilerleyişte özellikle alfa ve teta gücü ortalama frekansı bir öngörü sağlayabilir (Jelic, 2000).

Alzheimer hastalarından uyanık halde elde edilen spontan EEG kayıtlarında en belirgin özellik dominant oksipital alfa ritminde yavaşlamadır ve sıklıkla asimetrik olarak görülür. Özellikle teta ve delta aktiviteleri belirginleşir. Odaksal yavaşlama nadiren görülür ve genellikle asimetriktir. Yavaşlama hastalığın evresi ile koreledir. Normal ve demanslı olguları birbirinden en iyi ayıran ölçüt dominant oksipital frekanstır (Soininen, 1982).

Alzheimer hastalarıyla yapılan bilgisayarlı-dijital EEG çalışmalarına göre, 8-13 Hz aralığında olan alfa dalgaları %50' lerden %10-20' lere düşmektedir (Babiloni, 2009).

Erken evre AH hastalarında; artmış teta aktivitesi, azalmış beta aktivitesi ve tepe frekanslarda yavaşlama gözlenmiştir (Coben, 1983). Rölatif teta gücü hastalık evreleriyle kontrol olgularını birbirinden ayırıcı özelliكتedir; orta evre olgularda ise patolojik alfa ve ciddi ölçüde artmış delta dalgaları ortaya çıkar (Coben, 1985).

Alzheimer hastalığında en erken değişiklik teta aktivitesindeki artıştır. Erken AH olgularında alfa/teta oranı düşer ve ortalama oksipital frekansta anlamlı düşüş ortaya çıkar (Penttila, 1985).

Babiloni ve ark., 2009 yılında AH ve HKB hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, dinlenme durumundaki göz-kapalı EEG alfa ritmlerinin kortikal kaynaklarını ve hippokampal hacimlerini incelemişlerdir. Hippokampal hacmi normalize etmek için HKB hastaları 2 demografik alt grup çiftine bölmüşlerdir: hippokampal hacmi büyük olanlar (HKB+h) ve hippokampal hacmi küçük olanlar (HKB-h). Oksipital, parietal ve temporal alfa 1 (8-10,5 Hz) kaynaklarının en fazla HKB+h grubunda, orta seviyede HKB-h grubunda ve en düşük seviyede AH grubunda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu kaynakların gücü, normalize edilmiş hippokampal hacim ile ilişkili bulunurken, AH ve HKB hastalarında hippokampusun ilerleyici atrofisi, azalmış kortikal alfa gücü ile ilişkili bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2009).

Ishii ve ark., AH hastalarında alfa ritminde frontal bir kayma ve özellikle prefrontal korteksten yayılan alfa frekansında belirgin bir artış gözlemlemişlerdir. Alfa

bandındaki frontal kaynaklar ile MMSE skorları arasında da negatif bir korelasyon saptamışlardır (Ishii ve ark., 2010).

Hafif kognitif bozukluk hastalarının sağlıklı yaşlı grubu ve AH hastaları ile karşılaştırıldığı elektrofizyolojik çalışmalarda, HKB hastalarında oksipital delta kaynakları ve parietal, oksipital, temporal ve limbik alanlardaki alfa 1 (8-10,5 Hz) kaynakları orta derecede bir genlik yansıtmaktadırlar (Babiloni, 2006a).

Moretti ve arkadaşları, yayınladıkları çalışmalarda, HKB hastalarında artan teta/gama oranının amigdala atrofisiyle ilişkili olduğunu, artan alfa 3 (9,1-11,1 Hz)/ alfa 2 (8,1-9,1 Hz) oranının ise hippokampal atrofiyle ilişkili olduğunu ve bu oranın sadece AH' na dönüş ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Moretti ve ark., 2009a; 2011b; 2012). Ayrıca HKB hastalarında, teta relatif gücünde artış, gama relatif gücünde azalma ve özellikle düşük alfa bandıyla karşılaştırıldığında yüksek alfa frekansındaki artışın AH' na dönüşte önemli bir işaret olduğunu ileri sürmüşlerdir (Moretti ve ark., 2011b).

Bu çalışmanın amacı; hippokampal atrofisi olan HKB hastalarının elektrofizyolojik (EEG) verilerinin kompansasyonu yansıtır şekilde bir patern gösterip göstermediğine bakmak idi. Ayrıca hippokampal atrofi ile klinik ve nöropsikolojik parametreler arasındaki ilişkiler de araştırılmak istendi. Bulguların güvenilirliğini test etmek için, yaş ve eğitim durumu eşlenmiş normal sağlıklı bireyler ve erken evredeki AH hastalarının da analizlere katılması planlandı. Statik MRG görüntülerinden elde edilen hippokampal hacim verileriyle spontan EEG ritimleri arasında bir bağıntının varlığının gösterilmesi, beyinde işlev ile yapı arasındaki bağlantının anlaşılması için bilgi sağlayacaktır. Böyle bir ilişki HKB olgularında AH' na dönüşme riskinin takibi açısından çok daha kolay ve ucuz bir yöntem olan EEG' nin kullanımını gündeme getirecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu tez çalışmasında kullanılan veriler, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunca verilen onayın ardından kaydedilmiştir. Ayrıca bu tez çalışması için de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 10/10/2011 tarihinde 054532 sayılı onay alındı.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Hareket ve Davranış Birimi' ne Haziran 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran hastaların ve benzer yaş ve eğitim durumuna sahip normal kontrollerin verilerinden yararlanmıştır. Çalışmada kullanılan bu veriler, 2011 yılında Prof. Dr. İ. Hakan GÜR VİT' in danışmanlığında yürütülen “MCI' da Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri ve Salınımlarının Alzheimer Hastalığı' nı Öngörme Yeteneği” adlı Uzm. Dr. Meltem Hale ALPSAN GÖKMEN' in uzmanlık tezi kapsamında çalışmaya alınan sağlıklı gönüllü ve hastaların klinik, nöropsikolojik, elektrofizyolojik ve MRG verileridir. Hastalar ilk görüşmede detaylı bir mental muayene ile değerlendirilmişler, her hastanın Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası- Yenilenmiş (ACE-R) skorları hesaplanmış, Demans Evreleme Ölçeği (CDR-Clinical Dementia Rating) ve Blessed Demans Ölçeği (BDS- Blessed Dementia Rating Scale) kullanılmıştır. Hastalara Yaşlılık Depresyon Değerlendirme Testi (GDS-Geriatric Depression Scale) uygulanarak toplam skoru 14 altında olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Ek psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Kortikal aktiviteler üzerinde ilaç tedavisinin etkisini dışlamak için hastaların ilaçlarını en az altı ay aynı dozda aldıklarına dikkat edilmiştir. İlk aşamada mental durumu incelenen hastalar, onam formları (FORMLAR-1,2,3) imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiş ve nöropsikolog tarafından nöropsikolojik testleri uygulanmıştır. Daha sonraki iki gün içinde, elektrofizyolojik çekimleri ve Nöropsikiyatri İstanbul Hastanesi' nde MR görüntülemeleri yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan imzalı onam formu alınan 38 HKB hastası, 22 AH hastası ve 20 sağlıklı birey tüm testleri tamamlamış ve yaş ile eğitim açısından uygun olanları değerlendirmeye alınmıştır. Üç ayrı grupta, 54-89 yaş aralığında 20' si

erkek, 32' si kadın toplamda 52 kişinin verilerinden yararlanıldı. Tablo 3-1' de çalışmada verileri kullanılan katılımcıların yaş aralıkları, cinsiyetleri, cinsiyete ve gruplara göre kişi sayıları ve gruplara göre yaş aralıkları verildi. Tablo 3-2 ve Tablo 3-3' te de çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri sağlıklı ve hasta gruplarının her birinde belirtildi.

Tablo 3-1: Katılımcıların demografik bilgileri.

	Kadın Sayısı	Erkek Sayısı	Toplam Kişi Sayısı	Yaş Aralığı
Hafif Kognitif Bozukluk Grubu	20	9	29	58-89
Alzheimer Hastalığı Grubu	5	7	12	57-89
Kontrol Grubu	7	4	11	54-77
Toplam	32	20	52	54-89

Tablo 3-2: Sağlıklılar için çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.

Sağlıklılar için Dahil Edilme Kriterleri	Sağlıklılar için Dahil Edilmeme Kriterleri
1- 50 yaşından büyük olması	Ciddi bir sistemik hastalığın varlığı
2- Yazılı olur verilmesi	Yazılı olur verilmemesi
	Herhangi bir bellek bozukluğuna sahip olması

Tablo 3-3: Hastalar için çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.

Hastalar için Dahil Edilme Kriterleri	Hastalar için Dahil Edilmeme Kriterleri
1- Klinisyen tarafından HKB tanısı alması	Herhangi bir sistemik hastalığın varlığı
2- Yazılı olur verilmesi	Yazılı olur verilmemesi
3- Okur-yazar olması	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk.

3.2. Tarama Testleri

Mini Mental Durum Değerlendirme (Mini Mental State Examination-MMSE) Testi 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından demans taraması için geliştirilmiş ve günümüzde halen en sık kullanılan testtir. On bir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, Türk toplumunda ideal eşik değer 23/24 seçilerek hafif demans tanısında geçerli ve güvenilirdir. Skorun düşük olması kognitif kaybı gösterir. Bu çalışmada hasta gruplarındaki ve sağlıklı kontrol gruplarındaki kişilerin istatistiksel analizler sırasında MMSE skorlarından yararlanıldı.

Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Yenilenmiş (Addenbrooke's Cognitive Examination-ACE-R) testi demans öncesi kognitif bozukluğu (HKB) normal kognisyondan ayırma yeteneği olduğu düşünülen yeni geliştirilmiş testlerdendir. 100 puan üzerinden değerlendirilen ACE-R testi, MMSE testinin maddelerini de içinde barındırır. 6 adet alt skor elde edilebilir. Skorun düşük olması kognitif kayba işaret eder. Bu çalışmada hasta gruplarındaki ve sağlıklı kontrol gruplarındaki kişilerin istatistiksel analizler sırasında ACE-R test skorlarından yararlanıldı.

3.3. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (vMRG)

MRG ile elde edilmiş olan görüntüler, aynı değer sekansı (Eko Süresi= 3,8 ms; Tekrarlama Süresi= 10,7 ms; Inversiyon Süresi= 1000ms; Flip Açısı= 8°; İki Katına Çıkma Süresi = 750ms; Bant Genişliği= 31.25 Hz/piksel; Görüş Alanı= 24cm; Matris= 192 x192, Kesit Kalınlığı= 1.2mm) ile elde edilen konvansiyonel bir 3-açık yerleşimli ve iki T1-ağırlıklı hacim içermektedir. Bu amaçla bu tez kapsamında elde edilmiş olan DICOM formatındaki bu MRG görüntüleri volumetrik analiz için Ubuntu Linux işletim sistemi bulunan iş istasyonlarına transfer edildi. Subkortikal segmentasyon yapılması için bu iş istasyonlarında bulunan FreeSurfer 4.05 yazılımı kullanıldı. Bu segmentasyon sonucu belirlenen hipokampal hacimlerin ortalamasına göre, EEG frekans bantlarının güçleri ve diğer parametrelerdeki farklar değerlendirildi. Tüm HKB olguları ile kontrol grubu ve erken AH olgularının arasında hipokampal hacim ve diğer değişkenler açısından farklar incelendi. Ayrıca hipokampal hacim ölçümlerinin normalize edilmiş verilerinden de yararlandı. Bunun için sol hipokampal hacim/toplam hacim*100 ile sol hipokampus normalize hacim değerlerine ve sağ hipokampal hacim/toplam hacim*100 ile de sağ hipokampus normalize hacim değerlerine ulaşıldı. Bu değerler çalışmada yer alan her bir birey için, kendi hacim değerleri kullanılarak ayrı ayrı hesaplandı.

Son olarak, gruptan bağımsız olarak hipokampal hacim ile elektrofizyolojik, klinik ve nöropsikolojik değişkenler arasında korelasyon analizleri gerçekleştirildi.

3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler (EEG)

Elektrofizyolojik ölçümler 10/20 sistemine göre 30 kanaldan elde edilmiştir. 200 Hz örnekleme hızı ve 30 Hz filtre ile sayısallaştırılarak bilgisayara aktarılmış olan veriler artefaktlardan arındırıldı. Göz ve hareket artefaktlarının kolaylıkla engellenemediği demans olgularında, bu işlem için BrainVision - Analyzer programında bulunan bağımsız bileşen analizi (ICA) algoritması kullanıldı. Bunun ardından, göz açık ve göz kapalı olarak kaydedilmiş olan spontan EEG verileri üzerinde Fourier dönüşümü kullanılarak frekans bantlarındaki delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-

30 Hz) ana bantları ve düşük teta (4-6 Hz), yüksek teta (6-8 Hz), düşük alfa (8-10 Hz), yüksek alfa (10-12 Hz), düşük beta (13-18 Hz) ve yüksek beta (18-30 Hz) alt bantlarının bağıl güç değerleri hesaplandı. İncelenen spektral parametreler, göz kapalı ve göz açık koşullarda pariyeto-okspital EEG spektrumunda global bir tepe oluşturan alfa bandının tepeye ulaştığı frekans (alfa tepe frekansı) değeri de hesaplandı.

3.5. Fourier Dönüşümü ile EEG' nin Güç Spektrumunun Hesaplanması

Elektrofizyolojik ölçüm sinyaline katkı veren salınımların ayrımı çeşitli yöntemlerle yapılabilmekle birlikte en sık kullanılan yöntem Fourier dönüşümüdür. Prensip olarak tüm zaman serileri sinüzoidlerin toplamı olarak ifade edilebilir. Fourier dönüşümü sinyali oluşturan sinüzoidlerin faz ve genliklerini ifade eden kompleks bir dönüşümdür.

$$X(f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) e^{-j2\pi ft} dt \quad (3-1)$$

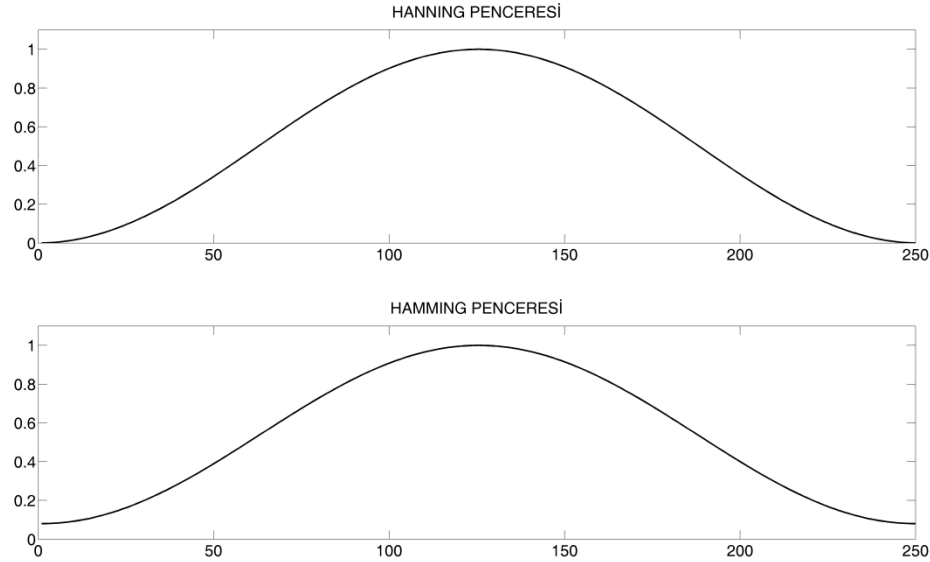
Denklemden (3-1) yer alan üssel ifade, "f" frekansındaki sinüzal salınımı ifade etmektedir. Bu şekilde, sinyalin içerdiği tüm sinüzoidlerin genlik ve fazları hesaplanarak, zaman alanındaki sinyal frekans alanına taşınmaktadır. Frekans alanında kompleks sayılardan oluşan "X(f)" sinyalinin mutlak değeri alındığında zaman alanındaki "x(t)" sinyalinin içerdiği sinüzoidlerin genlikleri, imajiner kısmın reel kısma bölümünün arctanı hesaplandığında ise bu sinüzoidlerin faz açısı bulunmaktadır.

Elektrofizyolojik ölçüm gibi zamanda sürekli (İng.: continuous) sinyallerin sayısal bilgisayarlarda işlenebilmesi için sayısallaştırılarak ayrık zamana (İng.: discrete time) taşınması gerekmektedir. Bu amaçla, sürekli sinyal " Δt " kadar aralıklarla, yani " $1/\Delta t$ " örnekleme frekansı ile örneklenebilir. Bu şekilde ayrık zamanda elde edilen " $x(n\Delta t)$, $n=0, \dots, N-1$ " sinyalinin Fourier dönüşümü (İng.: Discrete Fourier Transform, DFT) ise Denklem 3-2' deki şekli almaktadır:

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-j2\pi \frac{k}{N} n} \quad (3-2)$$

Sinüzoidler stasyonere salınımlar olduğu için, Fourier dönüşümü ile bulunan frekans bileşenlerinin tüm zamanda eşit ağırlıkta var oldukları varsayılmaktadır. Fourier dönüşümünde ilk bileşen olan 0 Hz bileşeni sinyalin zaman içindeki ortalama değerine karşılık gelen zemin hattını (İng.: baseline) veya diğer tanımıyla DC (doğru akım; İng.: direct current) bileşeni yansıttığı ve frekans analizi açısından bu bileşen değer taşımadığı için, Fourier dönüşümü öncesinde zaman sinyalinden kendi ortalama değeri çıkartılarak sinyal 0 ortalama (İng.: zero mean) hale getirilmekte, yani zemin hattı 0 değerine çekilmektedir (baseline correction).

Fourier Dönüşümü stasyonere olduğu varsayılan veri üzerine uygulanırken, örneklene verinin zamanda $-/+$ yönde ∞ kez yineleniği varsayılmakta, bu nedenle örneklene sonlu zaman penceresinin ilk ve son noktası farklı değerlere sahip olduğu takdirde, her yinelemede bir süreksizlik oluşmaktadır. Bundan kaynaklanacak hatayı gidermek için, Fourier Dönüşümü öncesinde incelencek sinyal diliminin zaman alanında kenarlara doğru 0' a yaklaşan bir işlemlerle pencerelemesi fayda sağlamaktadır. Bu amaçla genellikle Hanning veya Hamming pencereleme işlemleri kullanılmaktadır (Bülbül ve Karaca, 2007) (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: Hanning ve Hamming pencereleme işlemleri.

Bu şekilde, Fourier Dönüşümü uygulanan zaman diliminin orta bölümü ağırlık kazanırken, kenarlarda oluşan süreksizliklerin oluşturacağı spektral artefaktların önüne geçilmiş olur.

3.6. İstatistiksel Analizler

MATLAB programına aktarılan her bireyin ayrı ayrı hesaplanmış göz açık ve göz kapalı alfa frekans ölçüm değerlerinin, her kanaldaki alfa frekans tepe noktaları göz açık ve göz kapalı olarak ayrı ayrı hesaplandı.

SPSS programına aktarılan alfa tepe frekansı değerleri göz açık ve göz kapalı gruplarında ayrı olarak değerlendirildi. Fronto-okspital hatta 4 alanda (frontal, santral, parietal ve oksipital) seçilen alfa tepe frekansı antero-posterior üzerinden 3 tane topografi seviyesi olacak şekilde ANOVA ile değerlendirildi.

Relatif bant güç hesaplaması için, EEG verileri MATLAB programına aktarılarak çalışıldı. Spektral analizdeki 1-30 Hz arasındaki toplam güç, her bir kanal için bulunduktan sonra, bunun tüm kanallar arasındaki ortalama değeri alındı. Ve her bir kanaldan alınan spektrum, bu değere bölünerek denekler arasındaki EEG' nin toplam gücündeki global farklılıklar giderilmiş oldu. Bunun ardından delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz) ana bantları ve düşük teta (4-6 Hz), yüksek teta (6-8 Hz), düşük alfa (8-10 Hz), yüksek alfa (10-12 Hz), düşük beta (13-18 Hz) ve yüksek beta (18-30 Hz) alt bantları için ortalama güç değerleri hesaplandı.

SPSS programında ise, göz açık ve göz kapalı gruplarında ayrı ayrı fronto-okspital hatta 4 alanda (frontal, santral, parietal ve oksipital) seçilen bağıl frekans bant güç değerleri, antero-posterior üzerinden 3 tane topografi seviyesi olacak şekilde ANOVA ile değerlendirildi.

Normalize edilmiş ve normalize edilmemiş sol ve sağ hipokampus hacim verileri tek yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Hipokampal hacim verileri ile spontan EEG frekans bantlarının güçleri, klinik ve tarama test skorları arasındaki korelasyonlar SPSS programı 14.0 versiyon ile istatistiksel olarak analiz edildi. SPSS programında korelasyonlarda Pearson Korelasyon Katsayısı (R) hesaplanırken, post-hoc analizlerde Least Significant Difference (LSD) ve Bonferroni yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Tarama Test Bulguları

Tüm grupların ACE-R skorları tek yönlü ANOVA ile değerlendirildiğinde, aralarındaki ilişki anlamlı bulundu ($F(2,51) = 57,46$; $p < 0,001$). Post-hoc analizlerde kontrol grubu ile HKB grubu arasındaki fark anlamsız bulunurken, kontrol grubu ile erken AH grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$). HKB grubu ile erken AH grubu arasındaki fark da anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 4-1).

Tüm grupların MMSE skorları tek yönlü ANOVA ile değerlendirildiğinde, aralarındaki ilişki anlamlı bulundu ($F(2,51) = 54,44$; $p < 0,001$). Post-hoc analizlerde kontrol grubu ile HKB grubu arasındaki fark anlamlılık sınırına yakınken ($p = 0,060$), kontrol grubu ile erken AH grubu ve HKB grubu ile erken AH grubu arasındaki farklar ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Tüm grupların MMSE ile ACE-R skor ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları.

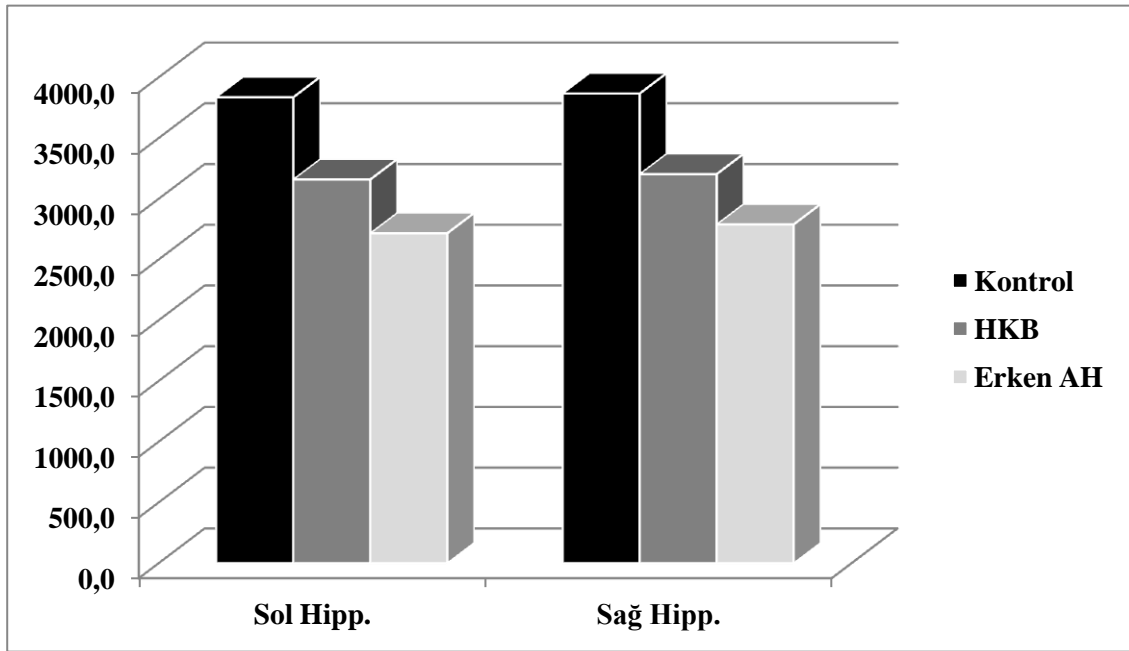
	Kontrol	HKB	Erken AH	P değeri	POST-HOC		
					Kontrol-HKB	Kontrol-Erken AH	HKB-Erken AH
ACE- R	88,73 ± 4,941	83,14 ± 8,450	55,67 ± 10,334	P= 0,000	0,194	0,000	0,000
MMSE	29,82 ± 0,405	28,14 ± 1,767	22,00 ± 3,045	P= 0,000	0,060	0,000	0,000

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Yenilenmiş, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi.

4.2. Normalize Edilmemiş Hippokampal Hacimler

Sağ ve sol toplam hippocampal hacimler gruplar arasında karşılaştırıldığında, kontrol grubu hippocampal hacimleri HKB ve erken AH gruplarından anlamlı derecede

daha yüksekti (Şekil 4-1). HKB grubunun hippocampus hacimleri normallerden daha düşük (sol Hipp: $p=0,002$ ve sağ Hipp: $p=0,001$), erken AH (sol Hipp: $p=0,028$ ve sağ Hipp: $p=0,030$) gruplarından anlamlı derecede daha yüksek hacimlere sahipti (Tablo 4-2). Hippokampus hacim değerleri tüm gruplarda sağda sola göre anlamlı derecede daha büyüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında bu lateralizasyon açısından anlamlı bir fark saptanmadı.



Şekil 4-1: Sol ve sağ hippocampus hacim değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, Hipp: Hippokampus.

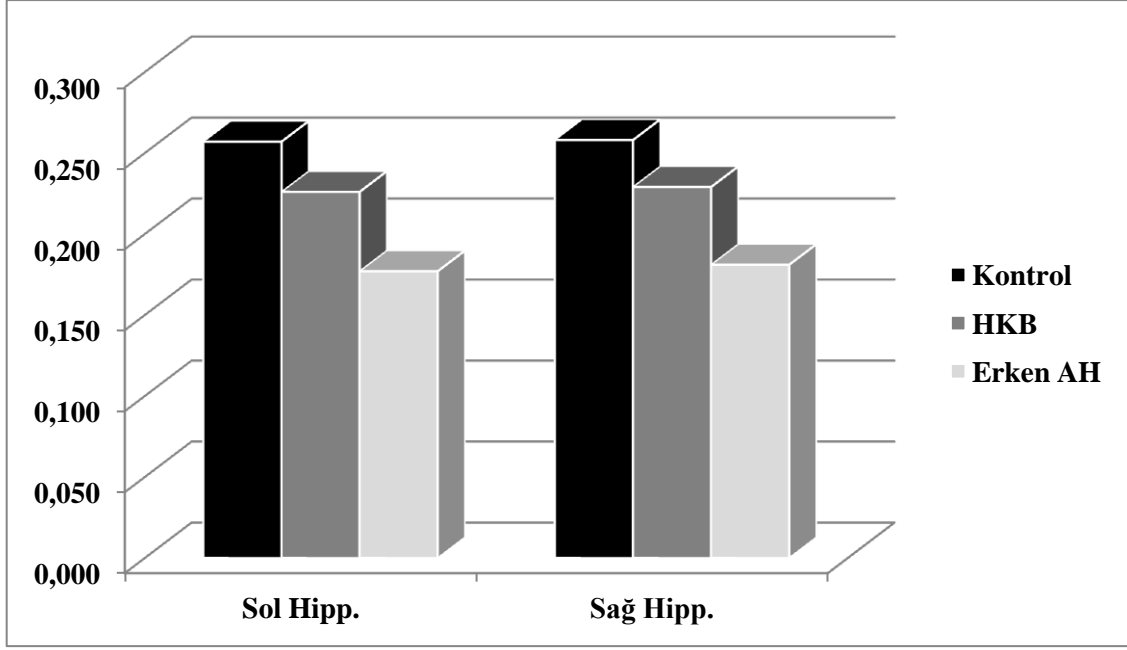
Tablo 4-2: Normalize edilmemiş sol ve sağ hippocampal hacim değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	Kontrol	HKB	Erken AH	P değeri	POST-HOC		
					Kontrol-HKB	Kontrol-Erken AH	HKB-Erken AH
Sol Hippokampus	3836,5 ±463,2	3159,4 ±625,0	2716,5 ±505,0	P=0,000	0,002	0,000	0,028
Sağ Hippokampus	3867,3 ±436,4	3203,8 ±593,9	2789,5 ±483,3	P=0,000	0,001	0,000	0,030

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

4.3. Beyin Hacmine Göre Normalize Edilmiş Hippokampal Hacimler

Beyin hacmine göre normalize edilmiş sol ve sağ hippocampus hacim değerleri, normalize edilmemiş sol ve sağ hippocampus hacim değerlerine benzer sonuçlar vermiştir (Şekil 4-2). Sağ ve sol normalize hippocampal hacimler 3 grup arasında karşılaştırıldığında farkların anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Post-hoc analizlerde HKB grubu kontrol grubundan anlamlılık sınırına yakın bir azalma gösterirken (sol Hipp: $p = 0,063$ ve sağ Hipp: $p = 0,064$), erken AH grubu hem kontrol ($p = 0,001$) hem de HKB (sol Hipp: $p = 0,003$ ve sağ Hipp: $p = 0,002$) gruplarından anlamlı derecede daha küçük hippocampus hacimlerine sahipti (Tablo 4-3). Tüm gruplarda normalize hippocampal hacim, sağda sola göre anlamlı derecede daha büyüktü ($p < 0,001$). Gruplar arasında bu lateralizasyon açısından anlamlı bir fark saptanmadı.



Şekil 4-2: Normalize edilmiş sol ve sağ hippocampus hacim değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, Hipp: Hippokampus.

Tablo 4-3: Beyin hacmine göre normalize edilmiş hippocampal hacim değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	Sol Hippokampus		Sağ Hippokampus	
	F(2,51)	P Değeri	F(2,51)	P Değeri
Kontrol- HKB- Erken AH	8,920	0,001	9,390	0,001
Kontrol- HKB		0,063		0,064
Kontrol- Erken AH		0,001		0,001
HKB- Erken AH		0,003		0,002

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

4.4. Normalize Hippokampal Hacimlerle Tarama Test Skorları Arasındaki Korelasyonlar

Sol ve sağ hippocampusların normalize hacim değerleri ve tarama test skorları arasındaki korelasyonlar tüm katılımcılar arasında araştırıldığında, sol ve sağ hippocampus normalize hacimleri arasında ($R=0,928$; $p<0,001$) anlamlı korelasyonlar saptandı. ACE-R ve MMSE skorları arasında da ileri derecede anlamlı korelasyonlar

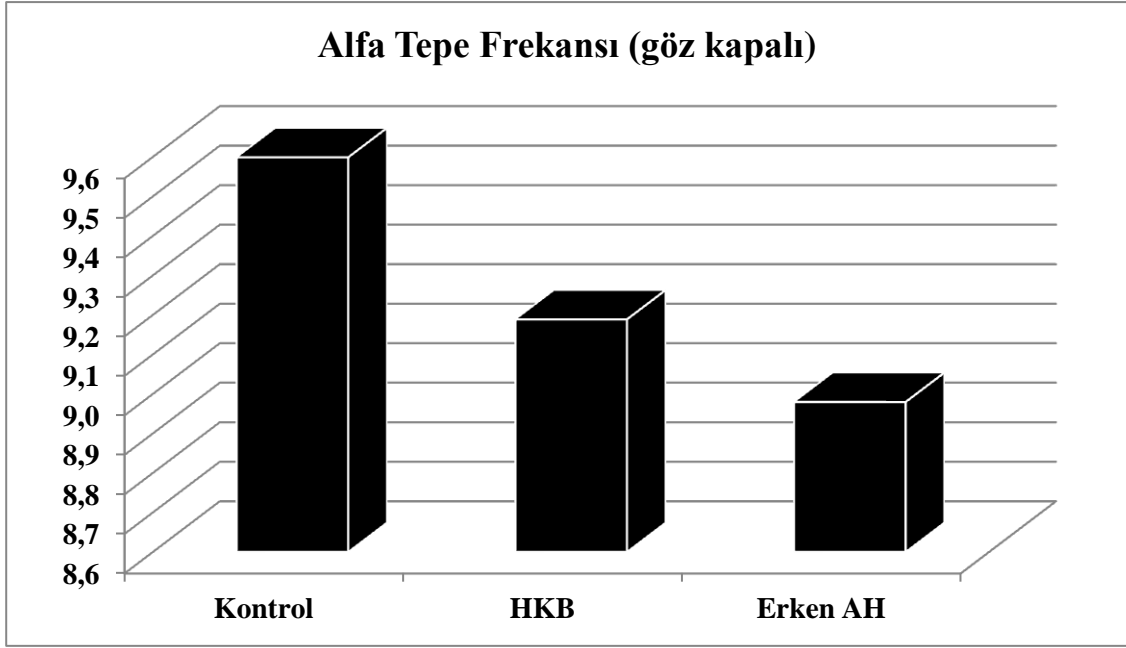
saptandı ($R=0,925$; $p<0,001$). Her iki tarafta elde edilen hippokampal hacim değerleri hem ACE-R skoruyla (sol Hipp: $R=0,486$; $p<0,001$ ve sağ Hipp: $R=0,49$; $p<0,001$) hem de MMSE skorlarıyla (sol Hipp: $R=0,498$; $p<0,001$ ve sağ Hipp: $R=0,527$; $p<0,001$) ileri derecede anlamlı korelasyonlara sahipti.

4.5. Elektrofizyolojik Ölçüm Bulguları

4.5.1. Göz Kapalı Spontan EEG' de Alfa Tepe Frekansı Değerleri

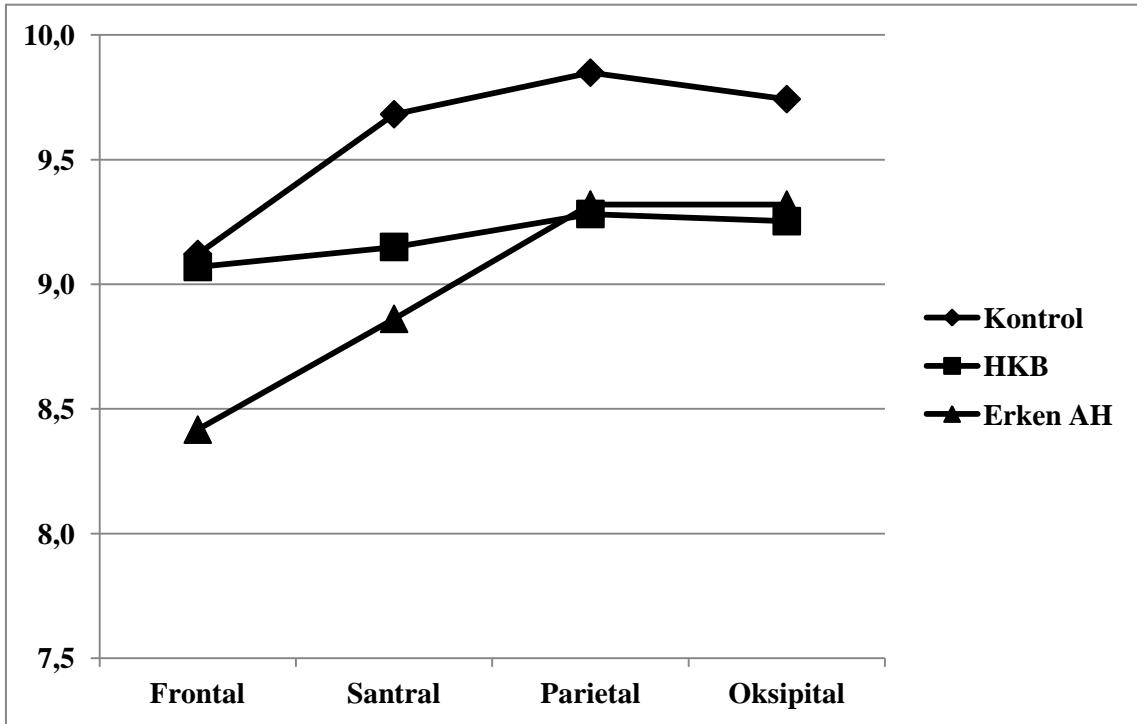
Göz kapalı alfa tepe frekans değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, üç grup arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı, ancak gruplar arasında bir farklılık eğiliminin varlığını gösterdi ($F(2,49)=2,45$; $p=0,09$) (Şekil 4-3). Post-hoc karşılaştırmalarda ise, HKB grubu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamsız bir yavaşlama gösterirken ($p=0,097$), erken AH grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yavaş alfa aktivitesine sahip olduğu saptandı ($p = 0,035$). Erken AH grubundaki bu yavaşlama HKB grubuna kıyasla anlamlı bulunmadı.

Göz kapalı alfa tepe frekanslarının gruplar arasındaki topografik yayılımı analiz edildiğinde ise, üç grup arasında antero-posterior ekseninde anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F(6,147)=2,68$; $p=0,026$). Bu farkın, alfa tepe frekansının HKB grubunda santro-oksipital kanallarda düşerken frontal kanallarda kontrol grubu seviyesinde kalmasına, oysa erken AH grubunda tüm kanallarda birden yavaşlamasına bağlı olduğu Şekil 4-4' te görülmektedir.



Şekil 4-3: Grupların göz kapalı EEG' de alfa tepe frekans değerleri açısından karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

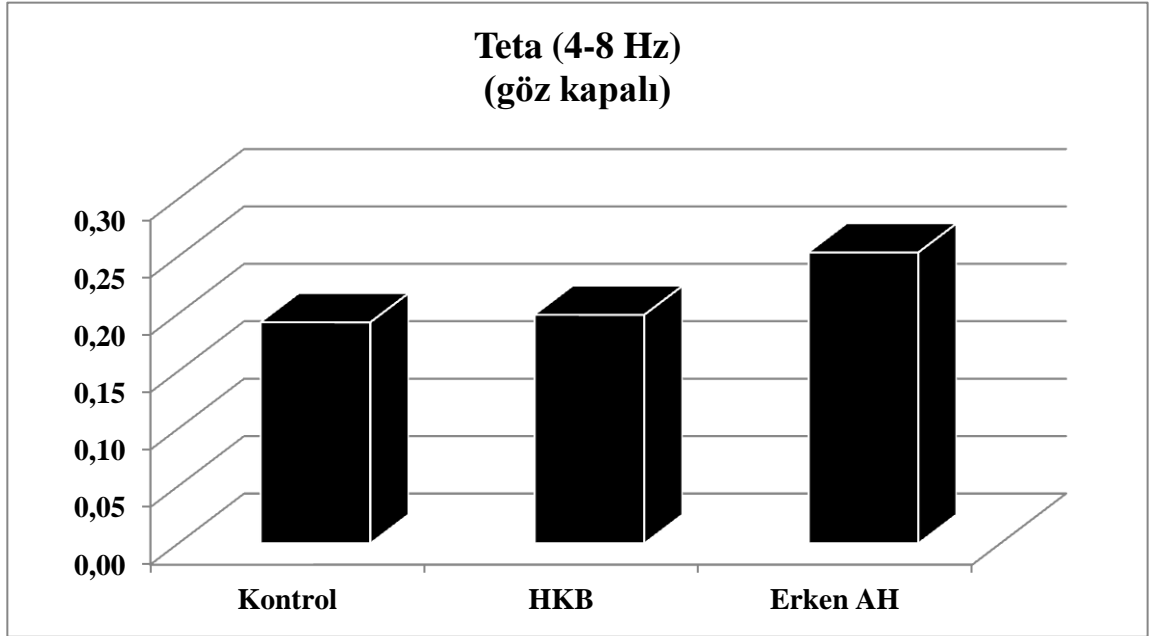


Şekil 4-4: Grupların göz kapalı EEG' de alfa tepe frekanslarının antero-posterior ekseninde dağılımı.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

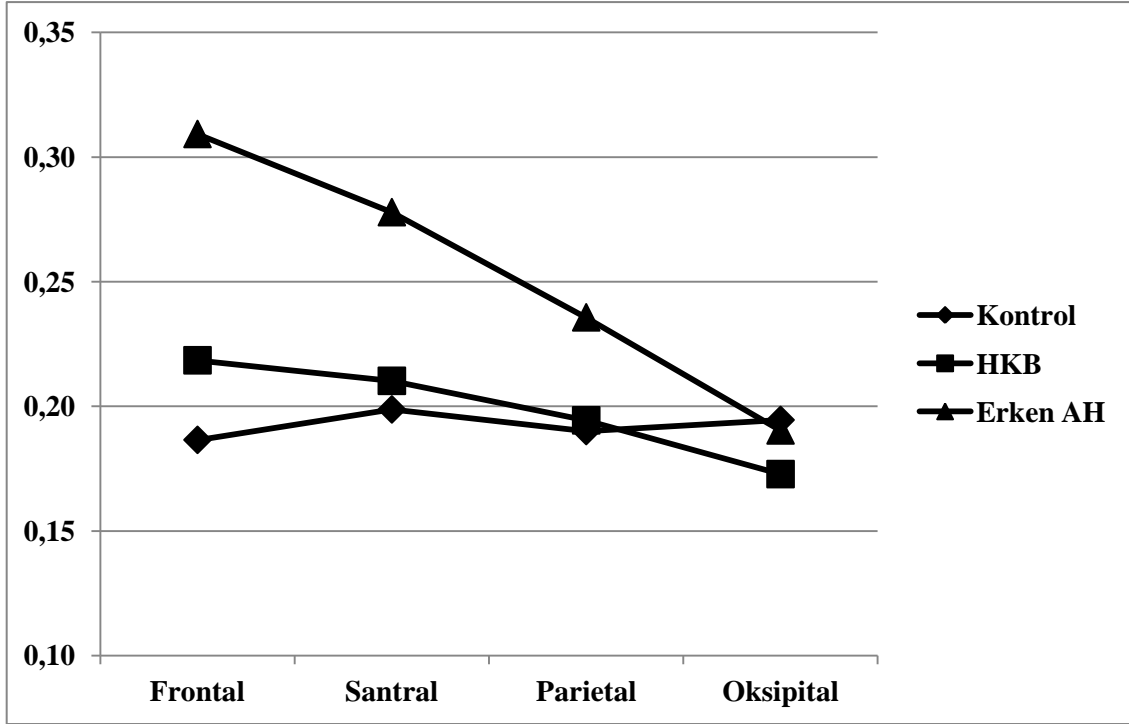
4.5.2. Göz Kapalı EEG' de Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Göz kapalı teta frekans bandının bağlı gücünün erken AH, HKB ve kontrol grupları arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($F(2,49)=2.18$; $p=0,124$) (Şekil 4-5). Anteroposterior dağılımlar açısından 3 grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($F(6,147)=4,11$; $p=0,005$). Bu topografik farkın erken AH grubunun frontalde hem kontrol hem HKB grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek teta oluşturmasından kaynaklandığı Şekil 4-6' da görülmektedir.



Şekil 4-5: Grupların göz kapalı EEG' de teta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

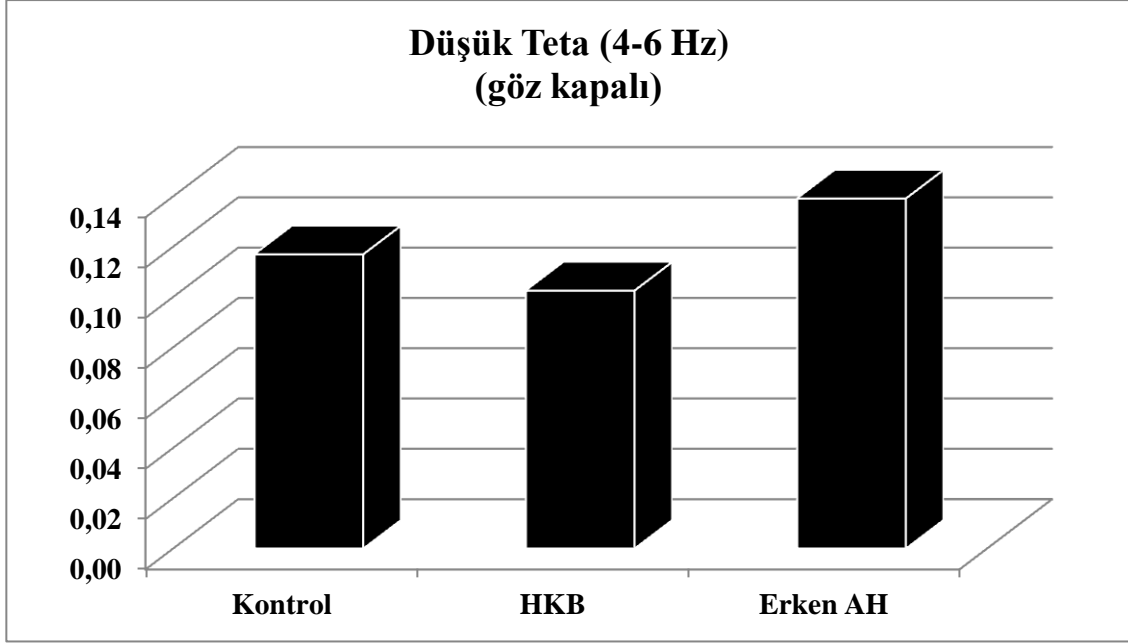


Şekil 4-6: Grupların göz kapalı EEG’ de teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

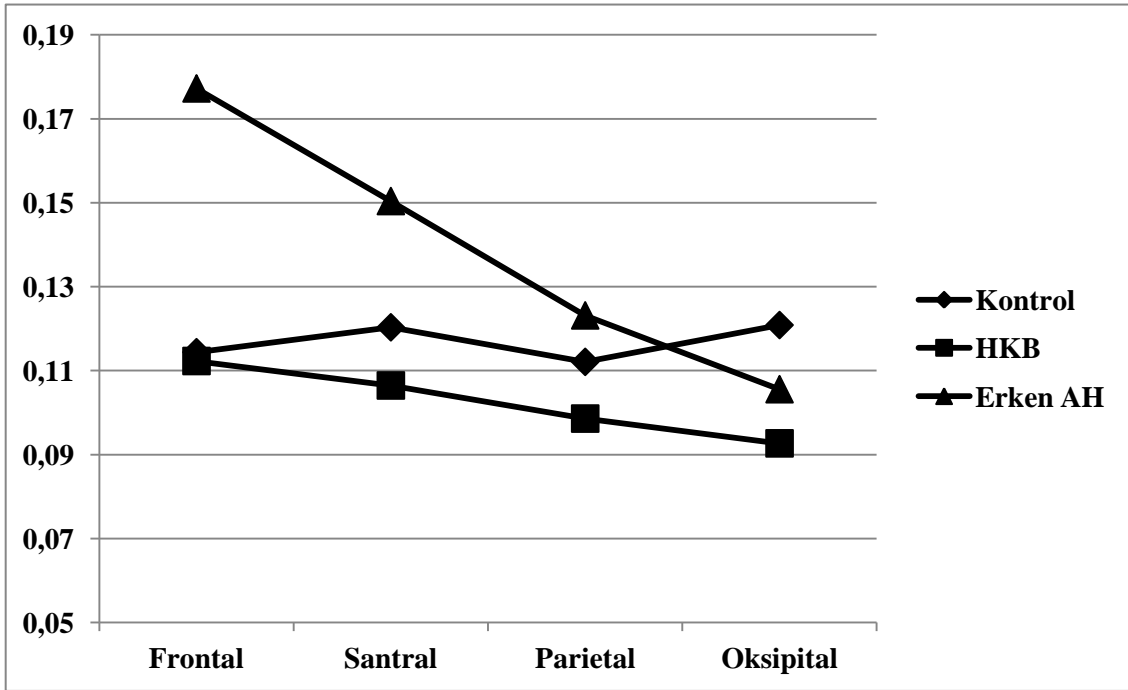
4.5.3. Göz Kapalı EEG’ de Düşük Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Göz kapalı EEG’ de düşük teta frekans bandının bağlı gücü, erken AH grubu, HKB grubu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($F(2,49)=1,9$; $p=0,16$) (Şekil 4-7). Çoklu karşılaştırmalarda ise erken AH grubunun HKB grubundan anlamlı derecede daha yüksek güce sahip olduğu saptandı ($p=0,05$). Erken AH grubu, HKB grubu ve kontrol grubu arasında topografik fark olup olmadığı araştırıldığında ise, fronto-santral bölgede erken AH grubunun her iki gruptan daha yüksek güç değerlerine sahip olduğu saptandı ($F(6,147)=4,45$; $p=0,004$) (Şekil 4-8).



Şekil 4-7: Grupların göz kapalı EEG' de düşük teta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

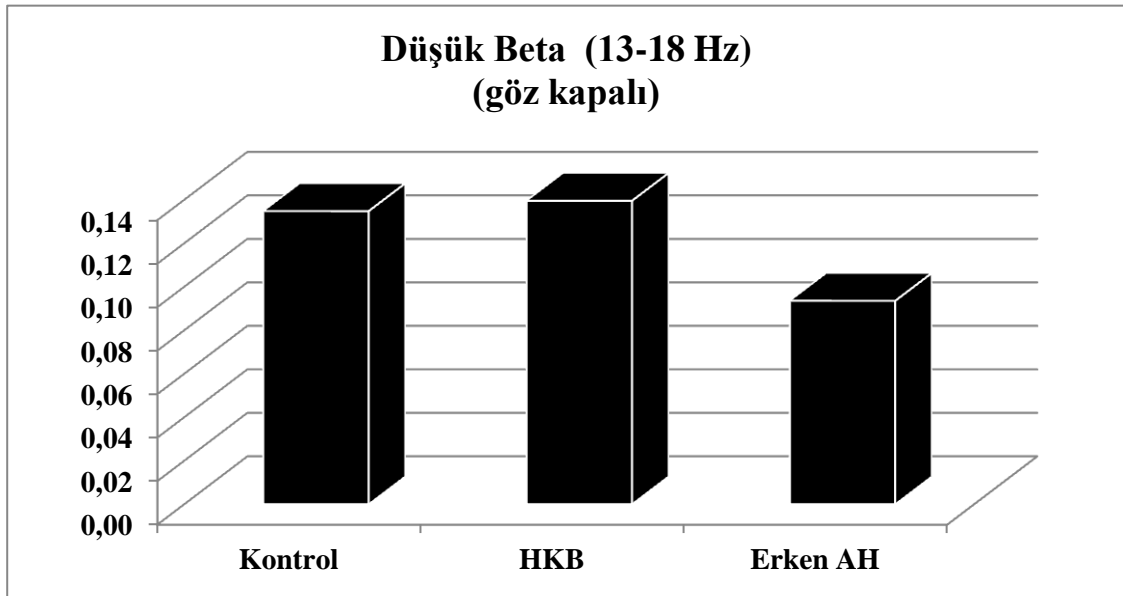


Şekil 4-8: Grupların göz kapalı EEG' de düşük teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

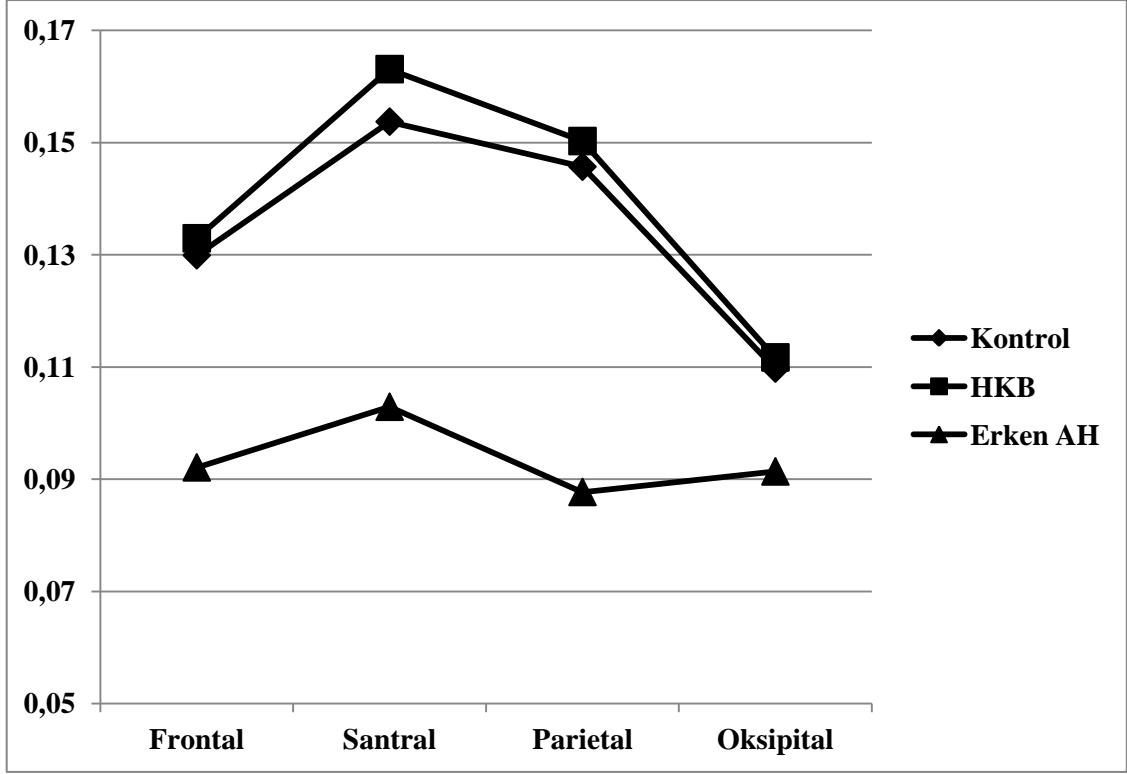
4.5.4. Göz kapalı EEG' de Düşük Beta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Erken AH grubu, HKB grubu ve kontrol grubuna ait göz kapalı düşük beta frekans bandının bağlı güç değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakındı ($F(2,49)=2,82$; $p=0,06$). Çoklu karşılaştırmalarda ise, erken AH grubunda düşük beta frekans bandı gücünün HKB' den anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,024$) (Şekil 4-9). Antero-posterior dağılımda ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($F(6,147)=0,9$; NS) (Şekil 4-10).



Şekil 4-9: Grupların göz kapalı EEG' de düşük beta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

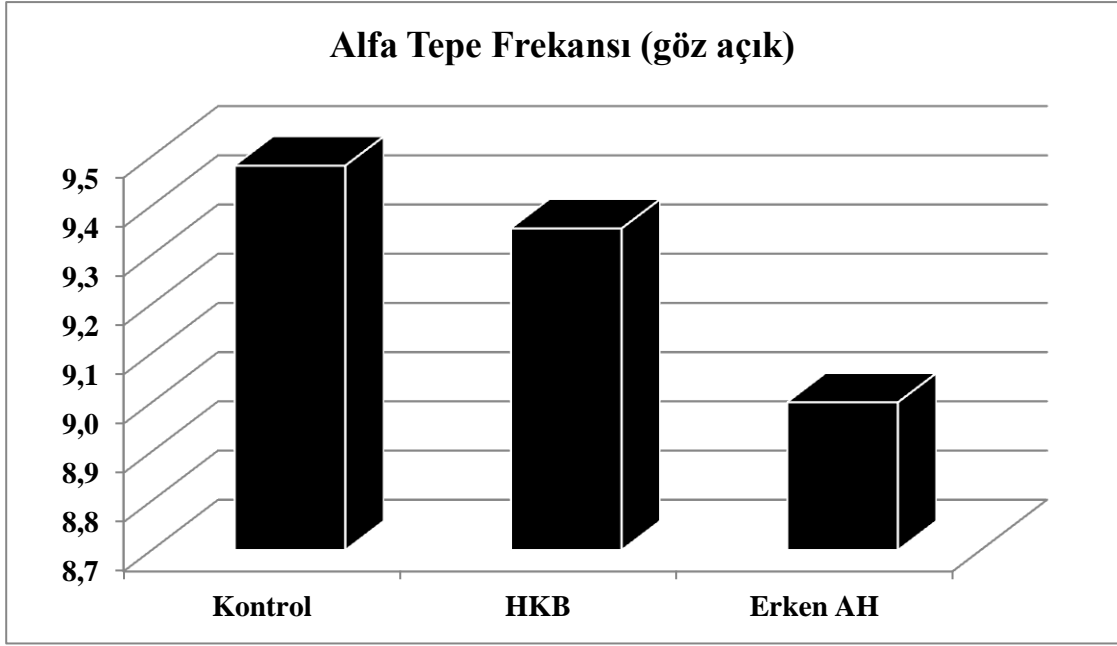


Şekil 4-10: Grupların göz kapalı EEG’ de düşük beta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

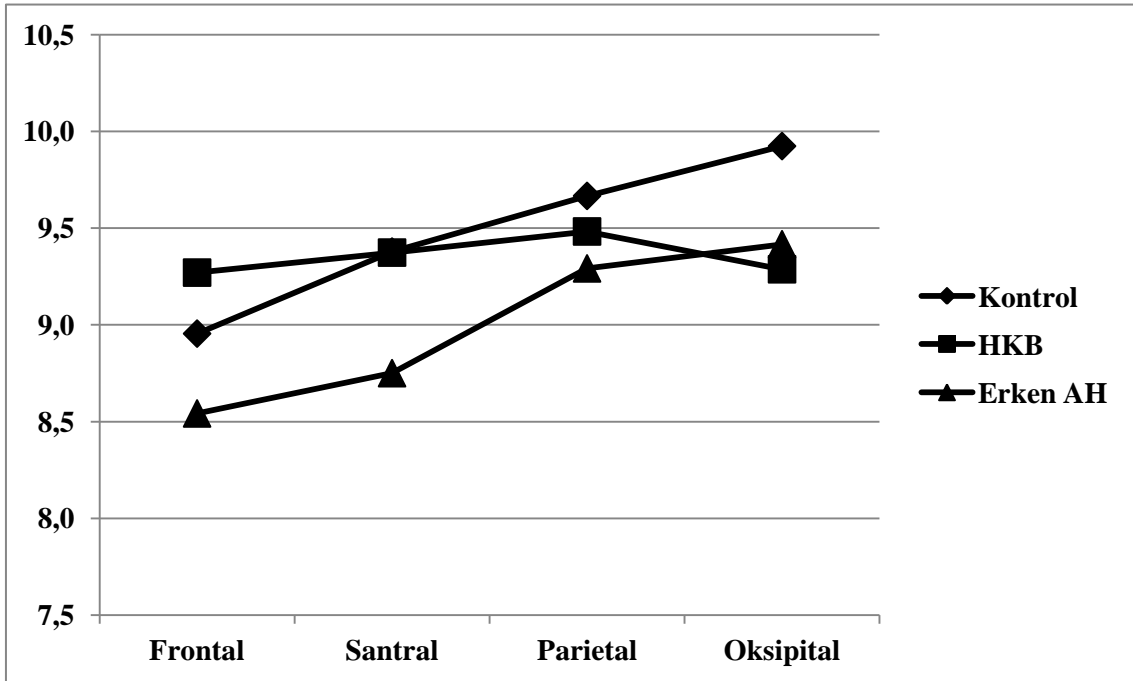
4.5.5. Göz Açık EEG’ de Alfa Tepe Frekans Değerleri

Hafif kognitif bozukluk grubu, erken AH grubu ve kontrol grubundan göz açık olarak elde edilen spontan EEG çekimleri sonucunda ortaya çıkan alfa tepe frekans değerleri karşılaştırıldığında, göz kapalı elde edilen değerlere benzer şekilde kontrol grubundan erken AH grubuna doğru progresif bir yavaşlama gözlenmekle birlikte (Şekil 4-11), bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında alfa tepe frekansının topografik değişimleri analiz edildiğinde ise, göz kapalı elde edilen bulgulara paralel yönde, HKB grubunda kontrol grubuna göre sadece oksipital alanda düşüş gözlenirken, erken AH grubunda fronto-santral hatta homojen bir düşüş olduğu saptandı (Şekil 4-12). Gruplar arasında gözlenen bu topografik farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F(6,147)=3,47; p=0,007$).



Şekil 4-11: Grupların göz açık EEG’ de alfa tepe frekansı değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

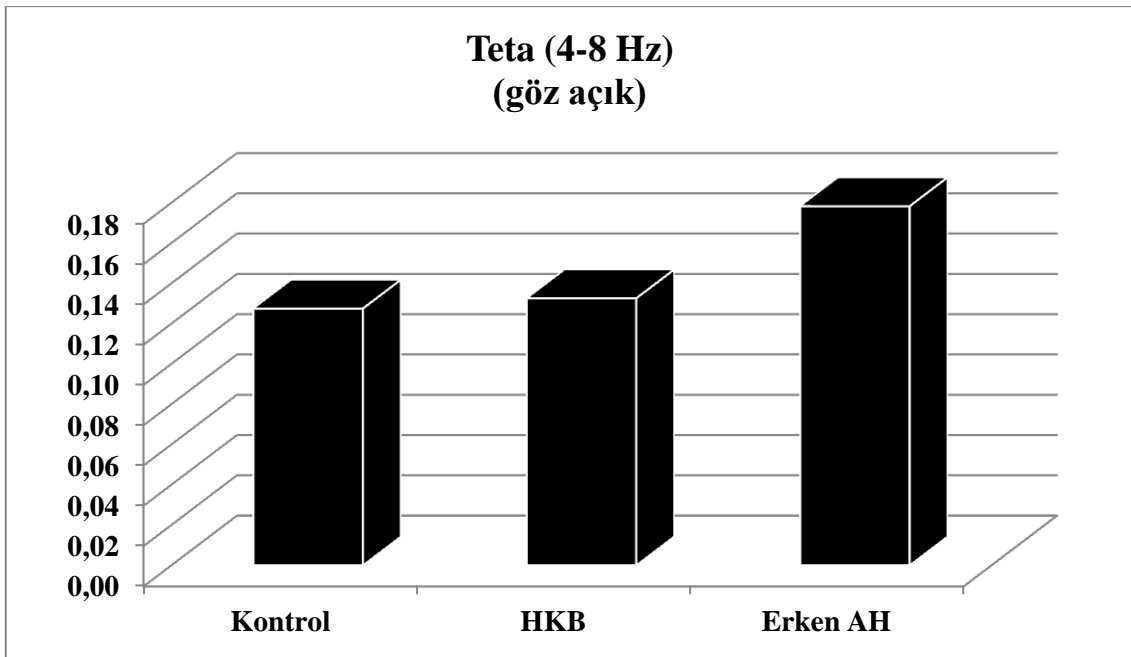


Şekil 4-12: Grupların göz açık EEG’ de alfa tepe frekans değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

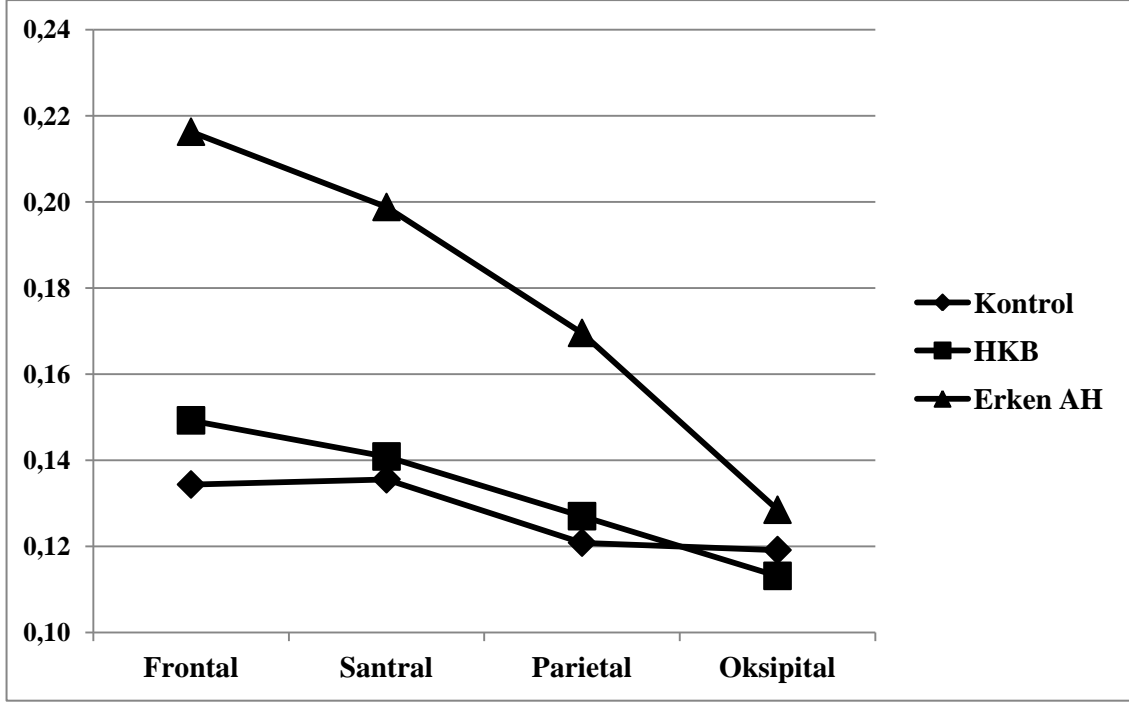
4.5.6. Göz Açık EEG' de Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Erken AH grubu, HKB grubu ve kontrol grubuna ait göz açık teta frekans bandının bağlı güç değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F(2,49)=3,07$; $p=0,05$) (Şekil 4-13). Post-hoc analizlerde ise erken AH grubunun teta gücü hem HKB ($p=0,026$) hem de kontrol grubundan ($p=0,041$) anlamlı derecede daha yüksekti. Topografik analizlerde de gruplar arasında teta frekans bandı bağlı gücünün anteroposterior eksenindeki dağılımında ileri derece anlamlı fark bulundu ($F(6,147)=3,96$; $p=0,006$). Bu da özellikle erken AH grubunda fronto-santral bölgedeki teta bağlı gücünün diğer iki gruptan ileri derecede daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu (Şekil 4-14).



Şekil 4-13: Grupların göz açık EEG' de teta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

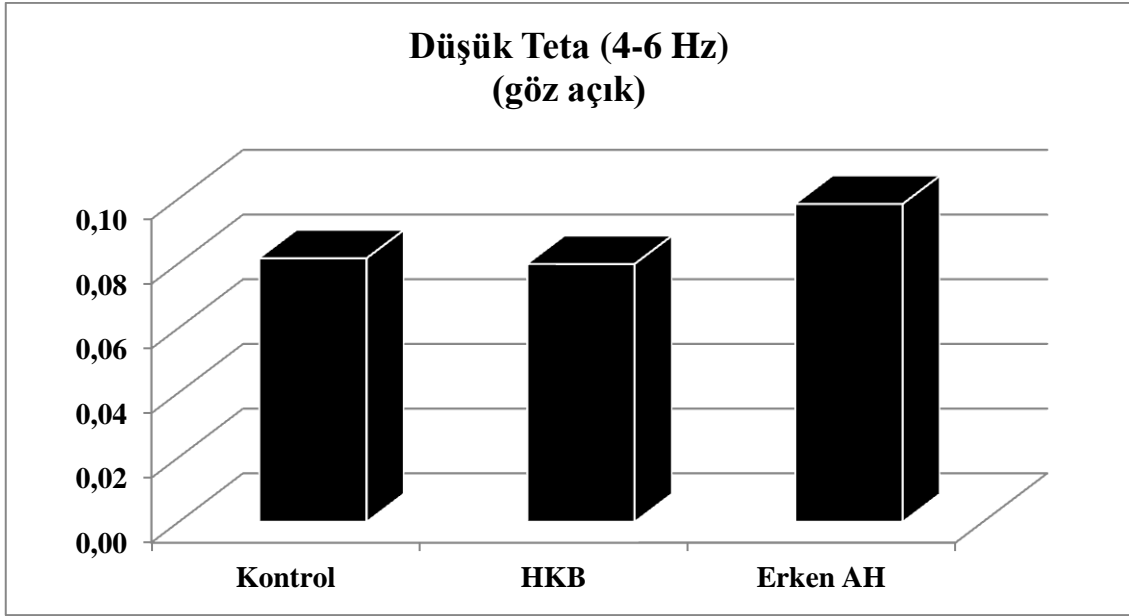


Şekil 4-14: Grupların göz açık EEG' de teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

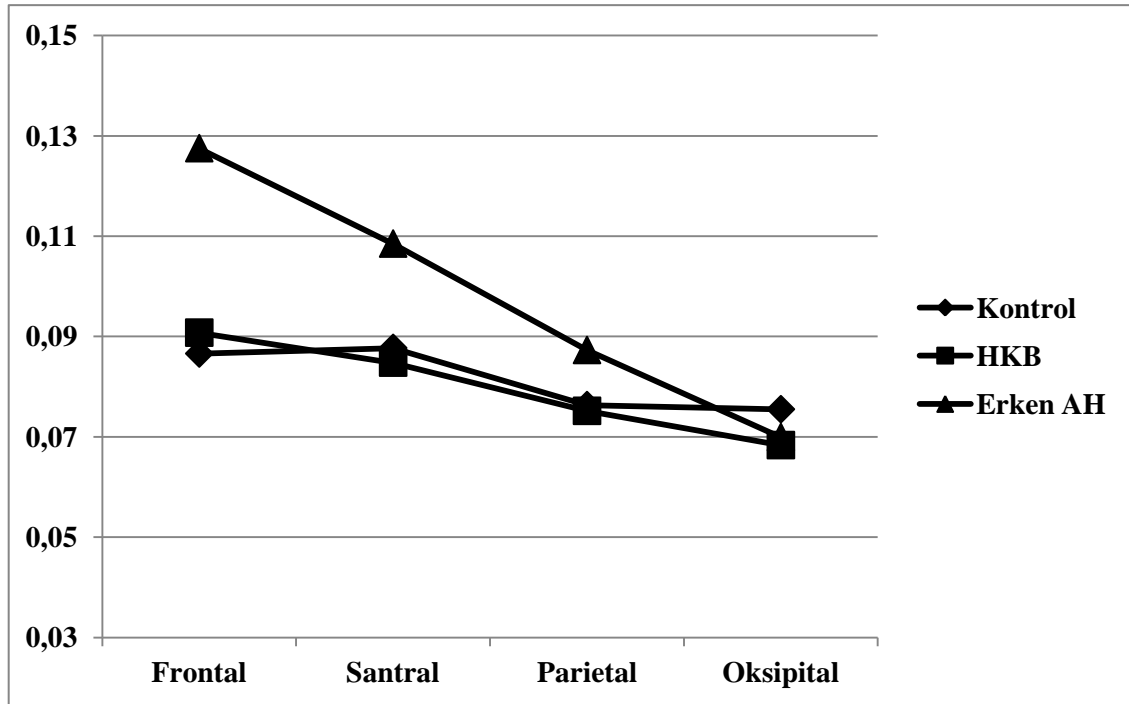
4.5.7. Göz Açık EEG' de Düşük Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Düşük teta frekans bandının gücü gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemekle birlikte ($F(2,49)=1,13$; NS.) (Şekil 4-15), gruplar arasında antero-posterior eksenindeki güç dağılımları açısından anlamlı fark bulundu ($F(6,147)=4,21$; $p=0,006$) (Şekil 4-16).



Şekil 4-15: Grupların göz açık EEG' de düşük teta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

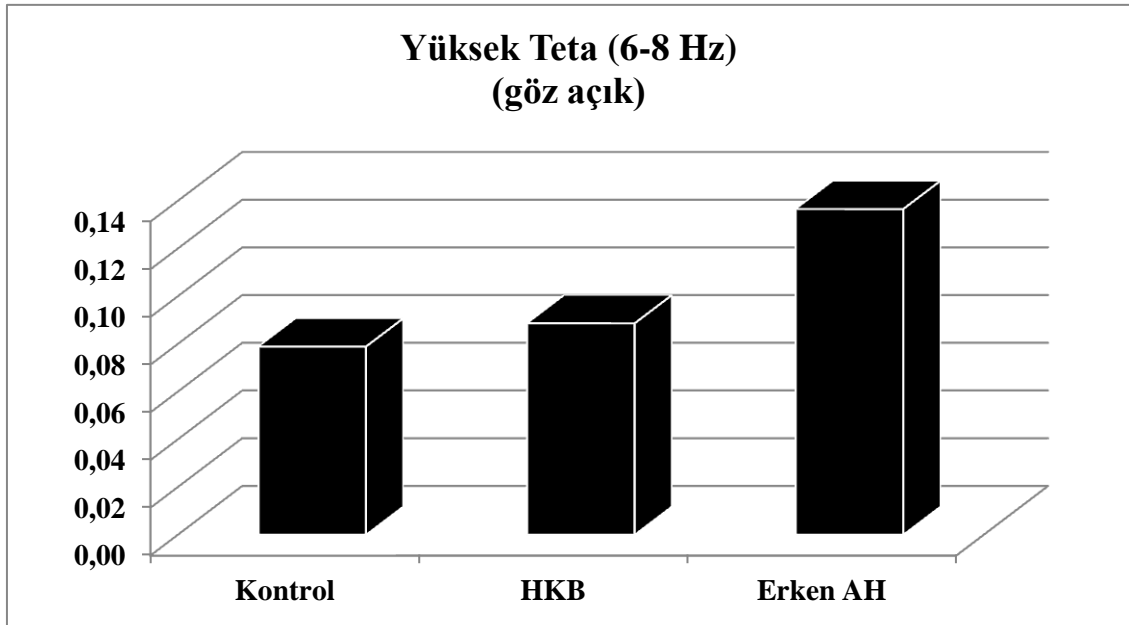


Şekil 4-16: Grupların göz açık EEG' de düşük teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

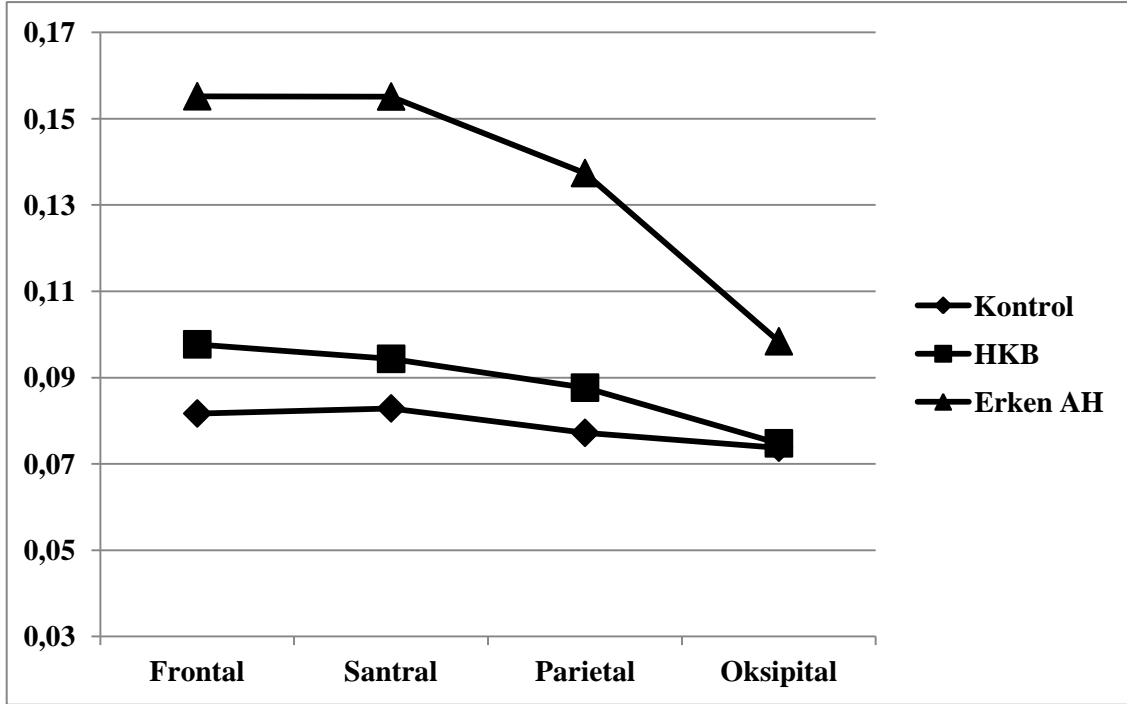
4.5.8. Göz Açık EEG' de Yüksek Teta Frekans Bandının Bağlı Gücü

Üç grup arasında yüksek teta frekans bandının bağlı güçleri anlamlı derecede farklıydı ($F(2,49)=4,97$; $p=0,01$). Post-hoc analizler bu farkın erken AH grubunun hem HKB ($p=0,007$) hem de kontrol grubundan ($p=0,008$) anlamlı derecede daha yüksek güç değerlerine sahip olmasından kaynaklandığını gösterdi (Şekil 4-17). Topografik analiz bulguları, erken AH grubunun diğer iki gruba göre olan farkının fronto-santral bölgedeki yüksek teta gücünden kaynaklandığı ortaya koydu ($F(6,147)=3,06$; $p=0,023$) (Şekil 4-18).



Şekil 4-17: Grupların göz açık EEG' de yüksek teta güç değerlerinin karşılaştırılması.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.



Şekil 4-18: Grupların göz açık EEG’ de yüksek teta değerlerinin topografik karşılaştırılması.

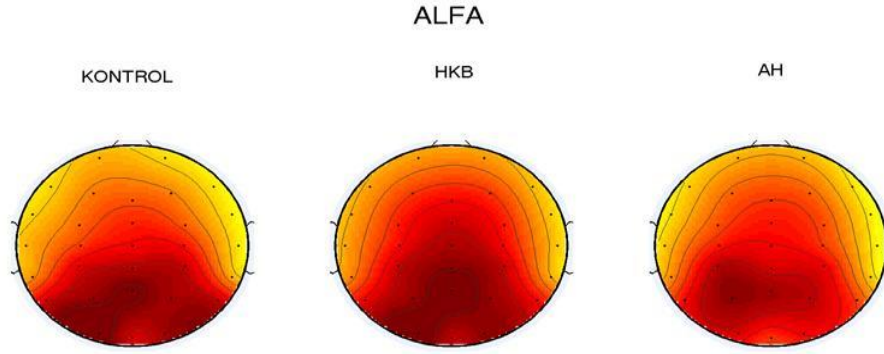
HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

4.6. Elektrofizyolojik Ölçüm Bulgularıyla Tarama Test Skorları ve Hippokampal Hacimler Arasındaki Korelasyonlar

Elektrofizyolojik ölçüm bulgularının normalize edilmiş hippocampal hacimler, tarama testler ve yaş ile olan ilintisini araştırdığımızda, normalize edilmiş sol ve sağ hippocampal hacimlerin yaş ile ileri derecede ters bir korelasyona sahip olduğu (sol hipp: $R=-0,533$; $p<0,001$ ve sağ hipp: $R=-0,498$; $p<0,001$), ACE-R skoru (sol hipp: $R=0,486$; $p<0,001$ ve sağ hipp: $R=0,490$; $p<0,001$) ve MMSE skoru (sol hipp: $R=0,498$; $p<0,001$ ve sağ hipp: $R=0,527$; $p<0,001$) ile de ileri derecede korele olduğu, ayrıca ACE-R skoru ile MMSE skorunun da birbirleriyle korele olduğu bulundu ($R=0,925$; $p<0,001$).

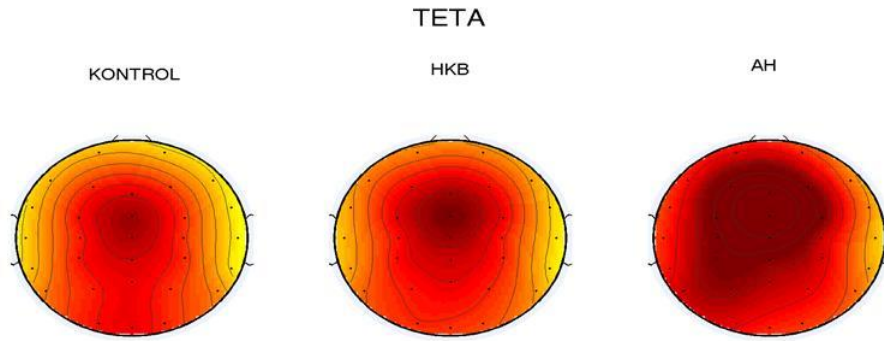
Elektrofizyolojik güçler ile, tarama test skorları ve hippocampus hacimleri arasındaki korelasyonları incelemek için, alfa gücünün 3 grupta ortak maksimumu parieto-okspital alanda olduğu için P3, Pz, P4, O1 ve O2 parieto-okspital kanallarının ortalama güç değerleri (Şekil 4-19), teta bandındaki EEG gücü ise her üç grupta da

fronto-santral bölgede maksimuma ulaştığı için, Fz, Fcz ve Cz fronto-santral kanallarının ortalama gücü (Şekil 4-20) kullanıldı.



Şekil 4-19: Alfa gücünün parieto-oksipital alanlarda dağılımı.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.



Şekil 4-20: Teta gücünün fronto-sentral alanlarda dağılımı.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

Parieto-okspital alanda alfa gücü yaş ile korele bulunurken ($R=0,223$; $p=0,05$), buna karşın fronta-santral alanda teta gücü MMSE skoru ile anlamlılığa yakın derecede ters korele bulundu ($R=-0,187$; $p=0,092$). Düşük alfa gücü de parieto-okspital alanda, yaş ile korele bulundu ($R=0,250$; $p=0,037$). Bunun yanı sıra fronto-santral alanlarda düşük teta gücü, teta gücü gibi MMSE ile ters korele ($R=-0,223$; $p=0,05$) ve yüksek teta gücü de yaş ile korele bulundu ($R=0,279$; $p=0,023$).

Alfa tepe frekansında gruplararası fark, özellikle fronto-santral bölgede belirgin olduğu için, alfa tepe frekansının diğer değişkenlerle korelasyonu F3, Fz ve F4 elektrodlarının ortalama değeri kullanılarak incelendi. Frontal alanda göz açık ve göz kapalı EEG' de alfa tepe frekansının tarama test skorları, beyin hacmi ile normalize edilmiş hippokampal hacimler ve yaş ile ayrı ayrı korelasyonlarına bakıldı.

Göz kapalı EEG' de alfa tepe frekansı, MMSE skoru ($R=0,296$; $p=0,016$) ve ACE-R skoru ($R=0,320$; $p=0,010$) ile korele bulundu. Ayrıca normalize edilmiş sol hippokampal hacim de alfa tepe frekansı ile korele bulunurken ($R=0,242$; $p=0,042$), normalize edilmiş sağ hippokampal hacimle korelasyon anlamlılığa yakındı ($R=0,181$; $p=0,099$).

Göz açık EEG' de ise alfa tepe frekansı ile normalize edilmiş sol hippokampal hacim arasında ilişki bulunamazken, normalize edilmiş sağ hippokampal hacim ile arasında anlamlılığa yakın korelasyon bulundu ($R=0,211$; $p=0,066$). Ayrıca frontal alan alfa tepe frekansı ACE-R skoruyla anlamlı ($R=0,250$; $p=0,037$) ve MMSE ($R=0,208$; $p=0,070$) skoruyla anlamlılığa yakın korele bulundu.

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, demansın en sık nedenidir ve zamanla bilişsel yetilerde bozulma kompleks günlük yaşam aktivitelerini engellemekte ve en sonunda bağımsız fonksiyonların kaybı ile sonuçlanmaktadır (Cummings, 2004). Alzheimer hastalığında tanı konuluncaya kadar önemli derecede nöron kaybı ve geri döndürülemez nöropatolojik değişiklikler olmaktadır (DeKosky ve Marek, 2003).

Alzheimer hastalığında nörogörüntülemenin başlıca amaçları AH' nın prognozunu belirlemek, klinik durum veya bilişsel performanstaki olacak değişiklikleri öngörmek, HKB' tan AH' na dönüşümü tahmin etmek, demansa neden olan diğer hastalıklardan ayırıcı tanısını yapmak ve potansiyel terapötik ajanlarla ilişkili beyin fizyolojisindeki değişiklikleri belirlemektir (Touchon ve Portet, 2002; De Leon ve ark., 2004; Dickerson ve Sperling, 2005; Dickerson, 2006; Matsuda, 2007). Nörogörüntüleme teknikleri arasında, MRG gerek non-invaziv olması, gerekse prospektif bir çalışma süresince birçok kez tekrarlanabilir olması nedeniyle AH' nın erken evresinde olabilecek beyin fonksiyon değişikliklerinin saptanmasında birçok avantajı olan bir tekniktir (Bottino ve ark., 2002; Dickerson ve ark., 2007; Sperling, 2007).

Hafif kognitif bozukluk ve AH' nın tanısı ve etyolojik nedeninin anlaşılabilmesi için son zamanlarda klinik verilerin yanında hippokampus atrofisi ve elektroensefalik ritimlerdeki değişikliklerin de incelenmesi önerilmektedir (Babiloni ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda, beklenen şekilde erken AH grubunda, HKB grubundan ve kontrol grubundan ve de HKB grubunda kontrol grubundan oranla daha fazla hippokampal atrofi bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde patolojik geçerlilik çalışmaları MRG' de hippokampal atrofisinin spesifik AH nöropatolojisi ile korele olduğunu gösterirler (Bobinski ve ark., 2000; Gosche ve ark., 2002). Alzheimer hastalığı ve HKB hastaları ile yapılan izlem çalışmalarında da sağlıklı kontrol grubuna göre hippokampal hacimde yaklaşık 2-6 kat daha hızlı küçülme gösterilir (Jack ve ark., 2000; Laakso ve ark., 2000; Wang ve ark., 2003; Morra ve ark., 2009). Alzheimer hastalığı için otozomal dominant mutasyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre hippokampal hacimde azalma klinik tanıdan 5 yıl önce saptanabilir

(Ridha ve ark., 2006). Bu sonuçlara göre hippokampal hacim değerleri açısından birbirinden anlamlı derecede farklı değerlere sahip bulunan bu grupları birbirinden ayırt etmede hippokampal hacim değerleri kullanılabilir. Ancak metodolojide daha fazla standardizasyon ve bölgesel beyin hacimlerinin normatif yaş referanslı veri tabanının geliştirilmesi gerekmektedir.

Hippokampal atrofi için sağ-sol asimetrisine literatürde nadir olarak rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda normalize hippokampal hacim, sağda sola göre anlamlı derecede daha büyüktü ve gruplar arasında lateralizasyon açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar ile uyumlu şekilde yapılan birkaç çalışmada da hem sağ hem solda küçülme olup solda daha fazla atrofi saptanmıştır (Anstey ve Maller, 2003; Shi ve ark., 2009).

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda normalize edilmiş hippokampal hacim ölçümlerinin yaş ile ilişkisi ters ve anlamlı bulunurken, bilişsel tarama test skorları ile ilişkisi ileri derecede anlamlı olarak bulundu. Bu sonuçlarla uyumlu olarak, ayırddedici analizlerin sonuçlarında da HKB' tan AH' na dönüşüm için yaş, bilişsel değişkenler, hippokampal ve entorhinal korteks hacim azalması belirleyici faktörler olarak belirlenmiştir (Bottino ve ark., 2002; Devanand ve ark., 2007; Fleisher ve ark., 2008; Jauhiainen ve ark., 2009). Buna karşın hippokampal hacimlerinde azalma olan herkeste demans gelişmemektedir. Bu durum bu hastalarda anlamlı bilişsel zayıflama gelişmeden hastaların kaybına veya hippokampal hacimde azalmanın sağlıklı yaşlanmanın bir parçası da olmasına bağlı olabilir (West ve ark., 1994; den Heijer ve ark., 2010). Bu nedenle MRG sonuçlarının yaş, bilişsel ölçümler, serebrospinal sıvı analizleri, difüzyon tensor görüntüleme ve PET gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile elde edilen değişiklikler gibi parametrelerle kombine edilmesinin belirleyiciliği arttırarak klinik uygulamada da kullanılabilceği düşünülmektedir.

Elektrofizyolojik ölçüm sonuçları da HKB ve erken AH' nın güvenilir ve duyarlı biyomarkerı olup non-invaziv, hızlı, düşük maliyetli ve değişiklikleri gözlemlemek için yinelenebilir bir tekniktir (John ve Prichep, 1990; Prichep ve ark., 1994; Coburn ve ark., 2006; John ve Prichep, 2006; Jackson ve Snyder, 2008; Giannakopoulos ve ark., 2009). Alzheimer hastalığı ve HKB' taki spektral değişimler temel olarak spontan aktivite kaydedildiğinde düşük frekans bandlarında artış (delta ve teta) ve yüksek frekans

bandlarında düşüş (alfa, beta, gamma) ile karakterizedir (Stam ve ark., 2003; Moretti ve ark., 2007; 2008a; 2008b; Fernández ve ark., 2012).

Mental inaktivite durumları sırasında EEG alfa (10 Hz civarında) insan beyinde baskın ritmdir (Zheng ve ark., 2007). Çalışmamızda göz kapalı ve göz açık spontan EEG çekimleri sonucunda alfa tepe frekans değerlerinde kontrol grubundan erken AH grubuna doğru progresif bir yavaşlama gözlenmiştir. Göz kapalı alfa tepe frekansı HKB grubunda santro-okspital kanallarda düşerken frontal kanallarda kontrol grubu seviyesinde kalmıştır, oysa erken AH grubunda tüm kanallarda birden yavaşladığı görülmüştür, bu bulgulara paralel olarak göz açık EEG analizlerinde alfa tepe frekansında, HKB grubunda kontrol grubuna göre sadece oksipital alanda düşüş gözlenirken, erken AH grubunda fronto-santral hatta homojen bir düşüş olduğu saptanmıştır. Literatürdeki diğer EEG çalışma sonuçlarında da çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde (Jelic ve ark., 1996; Babiloni ve ark., 2000; Jelic ve ark., 2000) HKB hastalarında normal sağlıklı yaşlı grup ile karşılaştırıldığında alfa frekans güç bandında düşüş -8-10,5 Hz arası (düşük alfa)- gösterilmiştir (Zappoli ve ark., 1995; Huang ve ark., 2000; Jelic ve ark., 2000; Koenig ve ark., 2005; Babiloni ve ark., 2006b).

Çalışmamızda ayrıca parieto-okspital alanda alfa ve düşük alfa frekans bant değerleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişkili mevcuttur. Bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Alzheimer hastalığı, HKB ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada parieto-okspital alfa ve frontal ile temporal beta 2 band güçleri en yüksek sağlıklı grupta ve en düşük AH' nda bulunmuştur (Roh ve ark., 2011).

Çalışmamızda göz açık ve göz kapalı dinlenme durumundaki EEG' de kognitif alanda alfa tepe frekansı tüm gruplarda tarama testleri ile ilişkili bulunurken, normalize edilmiş sağ hippocampal hacimle de anlamlılığa yakın bir ilişki içinde olduğu saptandı. Benzer şekilde Babiloni ve ark.' nın yaptıkları bir çalışmada, göz kapalı dinlenme EEG analizlerinde oksipital, parietal ve temporal alfa 1 (8-10,5 Hz) kaynakların gücü, hippocampal hacim kaybı az olan HKB hastalarında maksimum, hippocampal hacim kaybı fazla olan HKB hastalarında orta ve AH hastalarında en düşük olarak saptanmıştır ve aynı çalışmada bu kaynakların gücü normalize hippocampal volum ile korele bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2009).

Huang ve ark. çalışmasında AH hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında delta ve teta GFP (global field power)' da artış gösterilmiş, HKB hastaları ile karşılaştırıldığında alfa ve beta GFP' de düşüş saptanmıştır. Yaklaşık 25 ay takip edilen HKB hastalarında AH gelişimi açısından alfa frekansının antero-posterior lokalizasyonu en iyi prediktor olarak bulunmuştur (Huang ve ark., 2000). Luckhaus ve ark. AH ve ilerleyici HKB hastalarının stabil HKB hastalarından alfa gücündeki düşüş ile ayrıldığını ve alfa gücünün temel değerlerinin HKB ve AH için en yüksek pozitif prediktif değere (% 69-80) sahip olduğunu bildirmiştir (Luckhaus ve ark., 2008). Kontrol ve HKB grubunun karşılaştırıldığı ve en az 6 ay ara ile 2 kez ölçümün yapıldığı bir çalışmada ise spektral güç, dinlenme ve bellek görevleri sırasında anlamlı farklılık bulunmadığı gibi, başlangıç ve son EEG ölçümleri arasında da farklılık saptanmamıştır (Schmidt ve ark., 2009). Bu zıt bulgular, HKB hastalarının hepsinin homojen bir hastalık süreci göstermediğini ve farklı organizasyon paternleri ve farklı hippokampal atrofi paternlerine sahip olduklarını düşündürmektedir (Moretti ve ark., 2011a).

Çalışmamızda hippokampal hacim ile alfa tepe frekansı korelasyonu incelendiğinde normalize edilmiş sol hippokampal hacim göz kapalı EEG' de alfa tepe frekansı ile korele bulunurken, göz açık EEG' de ise korele değildi; normalize edilmiş sağ hippokampal hacim göz kapalı EEG' de anlamlılığa yakın korele ve göz açık EEG' de korele bulundu. Benzer şekilde güncel çalışmalar da göstermiştir ki kortikal alfa ritimlerindeki anormallikler HKB ve AH hastalarında normalize edilmiş hippokampal atrofi ile ilişkilidir. Babiloni ve ark. çalışmasında hippokampusun progresif atrofisi HKB ve AH sürecinde azalmış kortikal alfa gücü ile korele bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda kognitif bozuklukta hippokampal atrofi ile kortikal teta aktivitesi arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (Grunwald ve ark., 2001; 2007). Bu sonuçlara göre alfa gücü ile hippokampus arasındaki ilişki AH' nın ilerleyişini anlamak açısından faydalı olabilir.

Çalışmamızda göz kapalı EEG' de düşük beta frekans bantlarının bağıl gücünün gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Dierks ve ark. dinlenme alfa ve beta bandında EEG gücü ile AH hastalarında demansın derecesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında topografik EEG güç değişikliklerin hastalığın gidişatı sırasında kortikal atrofisinin erken bulguları ve/veya kompensatuar kortikal reorganizasyonu erkenden yansıttığı bildirilmiştir (Dierks ve ark., 1991). Jiang'

ın çalışmasında teta, alfa 1 (8,0-10,0 Hz), alfa 2 (10,5-13,0) ve beta 1 (13,5-18,0 Hz) band güçleri HKB hastalarında dinlenme ve işler bellek görevleri sırasında normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu sonuç HKB hastalarının kortikal atrofinin erken işareti ve/veya kompensatuar kortikal reorganizasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Jiang, 2005). Pijenburg ve ark. HKB hastalarının anlamlı derecede daha yüksek EEG senkronizasyonu alfa ve beta bandlarında bildirmişler ve kognitif performans sırasında HKB' da kompensasyonel mekanizma varken, AH' da daha fazla kompanse olmadığı belirtilmiştir (Pijenburg ve ark., 2004). Hafif kognitif bozukluk hastalarında kompensatuar mekanizma olabileceğinin düşünülmesi, alfa ritmlerinin direkt olarak kognitif eylem ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca, HKB hastalarında muhtemelen normal kortikal bağlantıların arızası mevcuttur (Jiang, 2005). Bu sonuçlara göre alfa frekans bandı HKB hastalarını normal kontrol grubundan ayırmada kullanılabilir.

Elektrofizyolojik ölçümler, HKB ve AH hastalarında kullanılmakta, ancak hastalığın ilerleyici özelliğinden dolayı EEG' deki değişiklikler her dönemde farklı ve kompleks olmaktadır (Kwak, 2006). Alzheimer hastalarında düşük alfa frekansı baskınken HKB hastalarında hippokampus hacmine göre alfa alt tipinin baskınlığı değişmektedir (Moretti ve ark., 2007). Kritik soru; HKB ve AH hastalarında hippokampal hacim ve dinlenme durumundaki düşük-alfa ritminin kortikal kaynakları arasındaki fonksiyonel ilişkinin ne olduğudur. İnsanlarda, kolinerjik bazal önbeyin nükleus bazalis nöronları ağırlıklı olarak talamusa, singulat kortekse ve komşularına (medial kolinerjik yollar) ilaveten frontal, temporal, parietal ve oksipital kortekslere (lateral kapsular ve lateral perisilvian yollar) yayılırken, kolinerjik bazal önbeyin medial septum nöronları ağırlıklı olarak bol non-kolinerjik projeksiyonlar ile kortekse bağlı olan hippokampus ve amigdalaya yayılırlar (Selden ve ark., 1998). Bu kolinerjik bazal önbeyin yolları, düşük bantlı (8-10,5 Hz) alfa osilasyonlarını (uyanık dinlenme durumundaki insan beyninin baskın ritmi olarak anılır) jenereden kortikal piramidal nöronlara doğru, talamokortikal ve kortiko-kortikal döngüyü birleştirerek sürdürürler (Rossini ve ark., 1991). Bu görüşü destekleyen manyetoensefalografik çalışmalar da mevcuttur (Osipova ve ark., 2003). Alzheimer hastalarında da kolinerjik bazal önbeyinde hasarlanma olmaktadır. Sonuçta posterior alfa ritimleri diğer delta ritimlerine göre, hastalığın şiddetinin bir fonksiyonu olarak AH hastalarında anormal bulunur ve

uzun dönem kolinerjik terapi tarafından ayarlanabilir (Babiloni ve ark., 2004). Hafif kognitif bozukluk ve AH sürecinde, düşük-bant alfa ritimleri kolinerjik bazal önbeyin ve kolinerjik olmayan hippocampal nöronların serebral kortekse sinyaller iletmesi ile etkinlik gösterebilir (Manshanden ve ark., 2002). Fakat AH semptomları tamamen “Kolinerjik Hipotez” tarafından açıklanamaz. Kolinerjik sistemle birlikte, monoaminerjik sistem ve intrakortikal uyarıcı devrelerdeki anormallikler gibi faktörler de EEG ritimlerine ve HKB ve AH hastalarında kognisyona etki ediyor olabilir (Dringenberg, 2000; Di Lazzaro ve ark., 2004).

Hippokampus ve kolinerjik yolak sıkı sıkıya birbirine bağlıdır. Hippokampal bağlantıların iki ana yolağı vardır: posterior singulat/retrosplenial ile medial temporal korteksi kapsayan polisinaptik hippocampal yolak ve temporal uç, temporo-parietal bağlantı korteksi ile dorsal prefrontal korteksi kapsayan direkt hippocampal yolak (Moretti ve ark., 2011a). Frisoni ve ark., polisinaptik hippocampal yolağın HKB’ da erkenden etkilendiğini, direkt yolağın ise daha geç evre olan AH’ da etkilendiğini göstermiştir (Frisoni ve ark., 2009). Kolinerjik hasarın artması ile alfa 3 (9,1-11,1 Hz) güç bandında daha fazla etkilenme olmaktadır (Moretti ve ark., 2008b). Daha önceki çalışmalar alfa 3 (9,1-11,1 Hz) bandının kortikal işlem ile diğer alfa sub-bandlarına göre daha fazla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Klimesch, 1999; Moretti ve ark., 2007). Alfa 2 (8,1-9,1 Hz) ritmi büyük beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantılarının ekspresyonu iken alfa 3 (9,11-11,1 Hz) daha küçük bölgelerin senkronizasyonunu gösterir. Teta/gamma oranı demansta HKB dönüşümü ile ilişkili ve alfa 3 (9,1-11,1 Hz)/alfa 2 (8,1-9,1 Hz) oranı spesifik olarak AH’ da HKB dönüşümü ile ilişkili bulunmuştur (Moretti ve ark., 2011a). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, teta/gamma ve alfa 3 (9,1-11,1 Hz)/alfa 2 (8,1-9,1 Hz) oranlarındaki artışın amigdalo-hippokampal kompleks atrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Moretti ve ark., 2009b; 2009c). Bu oranlar AH gelişimi için risk faktörü olarak ele alınabilir.

Bizim çalışmamızda göz kapalı teta frekans bandının bağlı gücünün erken AH, HKB ve kontrol grupları arasında anteroposterior dağılımlar açısından anlamlı olduğu ve erken AH grubunda frontal alanda kontrol ve HKB grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek teta izlendiği görüldü. Düşük teta frekans bandı ise anteroposterior dağılımlar açısından sınıra yakın anlamlı ve fronto-santral bölgede erken AH grubunun her iki gruptan daha yüksek güç değerlerine sahip olduğu saptandı. Göz açık spontan

EEG' de teta, düşük teta ve yüksek teta frekans bantlarının bağıl gücünün gruplar arası farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, özellikle fronto-santral alanda erken AH grubunda kontrol ve HKB grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek aktivasyon görüldü. Çalışmamızda teta ve düşük teta sonuçlarının benzer çıkması düşük teta band aralığını ayırmanın anlamlı olmadığını, ayrıca hesaplanmasına gerek olmadığını düşündürmektedir. Moretti ve ark, hippocampal atrofi grubunda en yüksek artışı frontal bölgelerde teta güç bandında ve frontal ile temporo-parietal bölgelerde alfa 3 (9,1-11,1 Hz) ve alfa 2 (8,1-9,1 Hz) güç bandlarında göstermiştir (Moretti ve ark., 2007). Başka bir çalışmada temporal ve parieto-okspital teta band güçleri AH hastalarında en yüksek bulunmuştur (Roh ve ark., 2011). Çalışmamızda fronto-santral alanda teta ve düşük teta frekans bantları tarama testlerinden MMSE ile ters ilişki içinde ve yine aynı alanlarda yüksek teta frekans bandının yaş ile anlamlı ilişki içinde olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde teta ritminin fonksiyonel olarak hippocampal/amigdala sistemleri ve korteksin aktivitesi ile bağlantılı olduğunu bildirilen çalışmalar bulunmakla beraber (Selden ve ark., 1998), aynı zamanda odaklanmış dikkat, çalışma belleği, episodik belleğin kodlama süreçleri ve hareketin kontrolü ile de ilişkili olduğu fikrini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (Klimesch ve ark., 2006). Gerçekten de hippocampus içindeki kolinerjik yansıtma hippocampal teta ritimlerini düzenler (Andersen ve ark., 2007). Bu çerçevede, HKB aşamasında hippocampal atrofinin bazal önbeyin yolları aracılığıyla hippocampus/amigdala (özellikle teta ritimlerinin module ettiği) ve direkt olarak serebral kortekse (özellikle alfa ritimlerinin module ettiği) yansıttığı etkileşimlerine belirgin olarak etki etmediği fikri spekülasyon olabilir. Bu spekülasyon, AH hastalarında posterior yavaş-frekanslı EEG ritimlerinde hippocampal-entorhinal atrofinin bir etkisini göstermesi açısından önceki kanıtlarla uyumludur (Fernández ve ark., 2003).

Hafif kognitif bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada dinlenimdeki EEG gücü zihinsel hesaplama yapılması gereken farklı zorluk derecelerindeki işler bellek görevlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Zheng ve ark., 2007). Jiang ve Zheng HKB hastalarında işler bellek görevleri sırasında artmış teta-band aktivitesi saptamıştır (Jiang ve Zheng, 2006). İşler bellek görevleri sırasında yapılan bir başka çalışmada kontrol grubunda alfa bandında düşük EEG güç değerleri bildirilmiştir (Klimesch, 1996). Bizim çalışmamızda işler bellek görevleri

sırasında ölçüm yapılmadı, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde işler bellek görevleri sırasında yapılacak ölçümleri de kapsayan çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Çalışmamızda tarama test skorları erken AH grubunda en düşük, kontrol grubunda ise diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksektir. Klinik progresyonu ölçen bu parametreler beklenildiği gibi klinik gidişin bir diğer parametresi olan hippokampal hacim kaybı ile oldukça belirgin bir korelasyon göstermiştir. Ayrıca fronto-santral teta gücü MMSE skoru ile anlamlılığa yakın derecede ters korele; bunun yanı sıra fronto-santral alanlarda düşük teta gücü, teta gücü MMSE ile ters korele saptanmıştır. Göz kapalı EEG’ de alfa tepe frekansı, MMSE skoru ve ACE-R skoru ile korele bulunmuş; ayrıca frontal alan alfa tepe frekansı ACE-R skoruyla anlamlı ve MMSE skoruyla anlamlılığa yakın korelasyon saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmanın sonuçlarını destekler şekilde MMSE skorlarını aktif görev ve dinlenme sırasında EEG spektral güç ile korele bulunmuştur (Gianotti ve ark., 2007; Babiloni ve ark., 2011). Luckhaus ve ark. alfa gücündeki azalmanın psikometrik testlerdeki kognitif performanstaki azalma ile ilişkili olduğunu saptamıştır (Luckhaus ve ark., 2008). Roh ve ark. temporal ve parieto-oksipital teta güçlerinin, sözel ve visuospanyal bellek geri çağırma test performansları ile negatif olarak korele olduğunu ve parieto-oksipital alfa ve temporal beta 2 güçlerinin sözel bellek geri çağırma skorları ile pozitif olarak korele olduğunu göstermiştir (Roh ve ark., 2011). Bir diğer çalışmada ise HKB hastalarının MMSE skorları kontrol grubundan anlamlı olarak fark olmasa da korelasyon analizinde alfa 1 (8-10,5 Hz) ve alfa 2 (8,1-9,1 Hz) EEG güçleri ile MMSE skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Jiang, 2005).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre spontan EEG frekans bant güçleri ve hippokampal hacim parametreleri AH, HKB ve kontrol grubunu birbirinden ayırmada ilave gösterge olarak kullanılabilir. Alzheimer hastalığına ilerleme açısından riskli HKB hastalarının erken dönemde saptanması tedavi açısından önemlidir. Alfa frekans bandı HKB hastalarını normal kontrol grubundan ayırmada karakteristik band olabilir. Çalışmamızda kortikal aktiviteler üzerinde ilaç tedavisinin etkisini dışlamak için hastalar dikkatle seçilmiştir ve bu nedenle hasta sayısı kısıtlı olmuştur. Bu sonuçları doğrulamak için daha fazla sayıda kişi ile çalışmaların yapılması gereklidir, ayrıca testlerin tekrarlanarak gidişatın izlenebilmesi için uzun süreli prospektif çalışmalar yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. ve O'Keefe, J. (2007). *The Hippocampus Book*. Oxford University Press.
- Anstey, KJ. Ve Maller, JJ. (2003). The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging and Mental Health*, 7(4), 238-250.
- Arnold, SE., Hyman, BT., Flory, J., Damasio, AR. ve Van Hoesen, GW. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 1(1), 103–116.
- Babiloni, C., Babiloni, F., Carducci, F., Cincotti, F., Del Percio, C., De Pino, G. ve ark. (2000). Movement-related electroencephalographic reactivity in Alzheimer disease. *Neuroimage*, 12(2), 139–146.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Cerboneschi, D., Dal Forno, G., Del Percio, C. ve ark. (2004). Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22(1), 57–67.
- Babiloni, C., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R. ve ark. (2006b). Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: Responders vs. Nonresponders. *Neuroimage*, 31(4), 1650–1665.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F. ve ark. (2006a). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 252–268.
- Babiloni, C., Frisoni, GB., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttiglione, M. ve ark. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage*, 44(1), 123-135.
- Babiloni, C., Vecchio, F., Lizio, R., Ferri, R., Rodriguez, G., Marzano, N. ve ark. (2011). Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and

- Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26 Suppl 3, 201–214.
- Backman, L., Andersson, JL., Nyberg, L., Winblad, B., Nordberg, A. ve Almkvist, O. (1999). Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(9), 1861-1870.
 - Barnes, J., Foster, J., Boyes, RG., Pepple, T., Moore, EK., Schott, JM. ve ark. (2008). A comparison of methods for the automated calculation of volumes and atrophy rates in the hippocampus. *Neuroimage*, 40(4), 1655–1671.
 - Bennett, DA., Schneider, JA., Bienias, JL., Evans, DA. ve Wilson, RS. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64(5), 834-841.
 - Berger, H. (1929). Über Das Elektrenkephalogramm Des Menschen. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
 - Bilgiç, B. (2009). Alzheimer Hastalığı' nın tanısında yeni yardımcı yöntemler. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology-Special Topics*, 2(1), 52-56.
 - Braak, H. ve Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 53, 127–140.
 - Bobinski, M., Wegiel, J., Wisniewski, HM., Tarnawski, M., Reisberg, B., Mlodzik, B. ve ark. (1995). Atrophy of hippocampal formation subdivisions correlates with stage and duration of Alzheimer's disease. *Dementia*, 6(4), 205–210.
 - Bobinski, M., de Leon, MJ., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, LA. ve ark. (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95(3), 721–725.
 - Bottino, CM., Castro, CC., Gomes, RL., Buchpiguel, CA., Marchetti, RL. ve Neto, MR. (2002). Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *International Psychogeriatrics*, 14(1), 59-72.
 - Bülbül, H.İ. ve Karaca, A. (2007). Bilgisayar ortamında sesli komutları tanıma: örüntü tanıma yöntemi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 15(1), 45-62.

- Callen, DJ., Black, SE., Gao, F., Caldwell, CB. ve Szalai, JP. (2001). Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology*, 57(9), 1669–1674.
- Celsis, P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Annals of Medicine*, 32(1), 6-14.
- Chetelat, G. ve Baron, JC. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2): 525-541.
- Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R., Boutet, C., Lemieux, L., Lehericy, S. ve ark. (2009). Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 19(6), 579–587.
- Coben, LA., Danziger, WL. ve Hughes CP. (1983). Visual evoked potentials in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(2), 121-130.
- Coben, LA., Danziger, W. ve Storandt, M. (1985). A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 61(2), 101-112.
- Coburn, KL., Lauterbach, EC., Boutros, NN., Black, KJ., Arciniegas, DB. ve Coffey, CE. (2006). The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(4), 460–500.
- Collie, A. ve Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(3), 365-374.
- Cummings, JL. (2004). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(1), 56–67.
- Davidson, RJ, Jackson, DC, Larson, CL. Human electroencephalography. In: Cacioppo, JT, Tassinary, LG, Bernston, GG, editors. *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:27-56.
- DeKosky, ST. ve Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 302(5646), 830–834.

- Demiralp T. ve ark. (2007). Nörotransmitter sistemlerindeki gen polimorfizmlerinin olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) üzerine etkileri. TÜBİTAK Proje No: 104S488(SBAG-2953). İstanbul.
- Devanand, DP., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S. ve ark. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828-836.
- Dickerson, BC. ve Sperling, RA. (2005). Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2(2), 348–360.
- Dickerson, BC. (2006). Functional magnetic resonance imaging of cholinergic modulation in mild cognitive impairment. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(3), 299–306.
- Dickerson, BC., Miller, SL., Greve, DN., Dale, AM., Albert, MS., Schacter, DL. ve ark. (2007). Prefrontal-hippocampal-fusiform activity during encoding predicts intraindividual differences in free recall ability: an event-related functional-anatomic MRI study. *Hippocampus*, 17(11), 1060–1070.
- Dierks, T., Perisic, I., Frolich, L., Ihl, R. ve Maurer, K. (1991). Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Research*, 40, 181-194.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Marra, C. ve ark. (2004). Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(4), 555–559.
- Dringenberg, HC. (2000). Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder' - evidence that cholinergic- monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behavioural Brain Research*, 115(2), 235–249.
- Du, AT., Schuff, N., Amend, D., Laakso, MP., Hsu, YY., Jagust, WJ. ve ark. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71(4), 441–447.
- Eckman, CB. ve Eckman, EA. (2007). An update on the amyloid hypothesis. *Neurologic Clinics*, 25(3), 669-682, vi.

- Erkol, G. (2009). Alzheimer hastalığının etyolojisi ve patofizyolojisi üzerine teoriler. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology-Special Topics*, 2(1), 14-19.
- Fernández, A., Arrazola, J., Maestú, F., Amo, C., Gil-Gregorio, P., Wienbruch, C. ve ark. (2003). Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study. *American Journal of Neuroradiology*, 24(3), 481–487.
- Fernández, A., Gil Gregorio, P. ve Maestú, F. (2012). Spontaneous electroencephalographic and magneto-encephalographic activity as a marker of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Revista española de Geriatria y Gerontología*, 47(1), 27-32.
- Fleisher, AS., Sun, S., Taylor, C., Ward, CP., Gamst, AC., Petersen, RC. ve ark. (2008). Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(3), 191-199.
- Fox, NC., Warrington, EK., Freeborough, PA., Hartikainen, P., Kennedy, AM., Stevens, JM. ve ark. (1996). Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, 119 (Pt 6), 2001–2007.
- Fox, NC., Black, RS., Gilman, S., Rossor, MN., Griffith, SG., Jenkins, L. ve ark; AN1792(QS-21)-201 Study. (2005). Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*, 64(9), 1563–1572.
- Frisoni, GB., Prestia, A., Rasser, PE., Bonetti, M. ve Thompson, PM. (2009). In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 256(6), 916-924.
- Giannakopoulos, P., Missonnier, P., Kövari, E., Gold, G. ve Michon, A. (2009). Electrophysiological markers of rapid cognitive decline in mild cognitive impairment. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 24, 39-46.
- Gianotti, LR., Küni, G., Lehmann, D., Faber, PL., Pascual-Marqui, RD., Kochi, K. ve ark. (2007). Correlation between disease severity and brain electric LORETA tomography in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 118(1), 186–196.

- Gosche, KM., Mortimer, JA., Smith, CD., Markesbery, WR. ve Snowdon, DA. (2002). Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, 58(10), 1476–1482.
- Grunwald, M., Busse, F., Hensel, A., Kruggel, F., Riedel-Heller, S., Wolf, H. ve ark. (2001). Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(2), 178-184.
- Grunwald, M., Hensel, A., Wolf, H., Weiss, T. ve Gertz, HJ. (2007). Does the hippocampal atrophy correlate with the cortical theta power in elderly subjects with a range of cognitive impairment? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(1), 22-26.
- Guyton, AC. ve Hall, JE. (2011). B. Çağlayan, Z. Solakoğlu, İ. Alican (Çev. Ed.) (11. Baskı), *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 356-412.
- Gürvit, İH. (2004). Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. İçinde A.E. Öge (Ed.), *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 367-415.
- Gürvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H. ve ark. (2008). The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 23(1), 67-76.
- Hashimoto, M., Kazui, H., Matsumoto, K., Nakano, Y., Yasuda, M. ve Mori, E. (2005). Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *The American Journal of Psychiatry*, 162(4), 676–682.
- den Heijer, T., van der Lijn, F., Koudstaal, PJ., Hofman, A., van der Lugt, A., Krestin, GP. ve ark. (2010). A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. *Brain*, 133(Pt 4), 1163–1172.
- Horn, R., Ostertun, B., Fric, M., Solymosi, L., Steudel, A. ve Möller, HJ. (1996). Atrophy of hippocampus in patients with Alzheimer's disease and other diseases with memory impairment. *Dementia*, 7(4), 182–186.
- Huang, C., Wahlund, L., Dierks, T., Julin, P., Winblad, B. ve Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by

equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 111(11), 1961-1967.

- Ishii R. ve ark. (2010). Frontal shift of posterior alpha activity is correlated with cognitive impairment in early Alzheimer's disease: A magnetoencephalography–beamformer study. *Psychogeriatrics*. 10(3), 138-143.
- Jack CR, Jr., Petersen, RC., Xu, YC., O'Brien, PC., Smith, GE., Ivnik, RJ. ve ark. (1999). Prediction of AD With MRI-based hippocampal volume in MCI. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jack CR, Jr., Petersen, RC., Xu, Y., O'Brien, PC., Smith, GE., Ivnik, RJ. ve ark. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55(4), 484–489.
- Jack CR, Jr., Shiung, MM., Gunter, JL., O'Brien, PC., Weigand, SD., Knopman, DS. ve ark. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62(4), 591–600.
- Jack CR, Jr., Shiung, MM., Weigand, SD., O'Brien, PC., Gunter, JL., Boeve, BF. ve ark. (2005). Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*, 65(8), 1227–1231.
- Jackson, CE. ve Snyder, PJ. (2008). Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 4(1 Suppl 1), S137-143.
- Jauhiainen, AM., Pihlajamäki, M., Tervo, S., Niskanen, E., Tanila, H., Hänninen, T. ve ark. (2009). Discriminating accuracy of medial temporal lobe volumetry and fMRI in mild cognitive impairment. *Hippocampus*, 19(2), 166-175.
- Jelic, V., Shigeta, M., Julin, P., Almkvist, O., Winblad, B. ve Wahlund, LO. (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*, 7(6), 314–323.
- Jelic, V., Johansson, SE., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A. ve ark. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(4), 533-540.

- Jiang, ZY. ve Zheng, LL. (2006). Inter- and intra-hemipheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *Journal of Zhejiang University. Science B*, 7(5), 357-364.
- Jiang, ZY. (2005). Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *Journal of Zhejiang University. Science B*, 6(12), 1213-1219.
- John, ER. ve Prichep, LS. (1990). Neurometric studies of aging and cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 85, 555–565.
- John, ER. ve Prichep, LS. (2006). The relevance of QEEG to the evaluation of behavioral disorders and pharmacological interventions. *Clinical EEG and Neuroscience*, 37(2), 135–143.
- Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2), 61-100.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169–195.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M. ve Hanslmayr, S. (2006). Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Progress in Brain Research*, 159, 151–165.
- Koenig, T., Prichep, L., Dierks, T., Hubl, D., Wahlund, LO., John, ER. ve ark. (2005). Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 26(2), 165–171.
- Korf, ES., Wahlund, LO., Visser, PJ. ve Scheltens, P. (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 94-100.
- Kurt, E. (2012). *Görme Sisteminde Nöronal Osilatörlerin Varlığının, Çeşitli Frekanslardaki Görsel Uyarılara Karşı Elde Edilen Elektroensefalografik Yanıtlarla İncelenmesi* (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kwak, YT. (2006). Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 456-461.

- Laakso, MP., Lehtovirta, M., Partanen, K., Riekkineni, PJ. ve Soininen, H. (2000). Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biological Psychiatry*, 47(6), 557–561.
- Langa, KM., Foster, NL. ve Larson, EB. (2004). Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 292(23), 2901-2908.
- de Leon, MJ., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, PD., Pratico, D., Segal, S. ve ark. (2004). MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 205-223.
- Llinas, RR. ve Ribary, U. (1992). Oscillation in CNS neurons: a possible role for cortical interneurons in the generation of 40-Hz rhythms. İçinde E. Başar, T.H. Bullock (Ed.), *Induced Rhythms Of The Brain*. Boston: Birkhauser; 215-216.
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G. ve ark. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1148-1155.
- Malmivuo J. ve Plonsey R. (1995). Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. İçinde *Electroencephalography*. New York: Oxford University Press; 265.
- Manshanden, I., De Munck, JC., Simon, NR. ve Lopes da Silva, FH. (2002). Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms. *Clinical Neurophysiology*, 113(12), 1937–1947.
- Matsuda, H. (2007). The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology*, 27(6), 570-577.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. ve Stadlan, EM. (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.
- Mesulam, M. (2004). The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem*, 11(1), 43–49.
- Mesulam, M. (2004). Yaşlanma, Alzheimer Hastalığı ve Demans. İçinde M. Mesulam (Ed.), İ.H. Gürvit (2. Baskı), *Klinik ve Nöropatolojik Bakış Açuları, Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 439-522.

- Moretti, DV., Miniussi, C., Frisoni, GB., Geroldi, C., Zanetti, O., Binetti, G. ve ark. (2007). Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2716–2729.
- Moretti, DV., Frisoni, GB., Pievani, M., Rosini, S., Geroldi, C., Binetti, G. ve ark. (2008a). Cerebrovascular disease and hippocampal atrophy are differently linked to functional coupling of brain areas: an EEG coherence study in MCI subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, 14(3), 285–299.
- Moretti, DV., Pievani, M., Fracassi, C., Geroldi, C., Calabria, M., De Carli, C. ve ark. (2008b). Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15(3), 357–372.
- Moretti, DV. ve ark. (2009a). EEG markers discriminate among different subgroup of patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 25(1), 58-73.
- Moretti, DV., Pievani, M., Fracassi, C., Binetti, G., Rosini, S., Geroldi, C. ve ark. (2009b). Increase of theta/gamma and alpha3/alpha2 ratio is associated with amygdalo-hippocampal complex atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(2), 349-357.
- Moretti, DV., Fracassi, C., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., Zanetti, O. ve ark. (2009c). Increase of theta/gamma ratio is associated with memory impairment. *Clinical Neurophysiology*, 120(2), 295–303.
- Moretti, DV., Frisoni, GB., Binetti, G. ve Zanetti, O. (2011a). Anatomical substrate and scalp EEG markers are correlated in subjects with cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, 1, 152.
- Moretti, DV., Frisoni, GB., Fracassi, C., v Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G. ve ark. (2011b). MCI patients' EEGs show group differences between those who progress and those who do not progress to AD. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 563-571.
- Moretti, DV., Prestia, A., Fracassi, C., Binetti, G., Zanetti, O. ve Frisoni, GB. (2012). Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 253153.

- Morra, JH., Tu, Z., Apostolova, LG., Green, AE., Avedissian, C., Madsen, SK. ve ark; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage*, 45(1 Suppl), S3–15.
- Morris, JC., Storandt, M., Miller, JP., Mckeel, DW., Price, JL., Rubin, EH. ve ark. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397-405.
- Mouiha, A., Duchesne, S., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease: automated segmentation variability analysis. *Neuroscience Letters*, 495(1), 6-10.
- Mueller, SG., Weiner, MW., Thal, LJ., Petersen, RC., Jack, CR., Jagust, W. ve ark. (2005). Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's and Dementia*, 1(1), 55–66.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- Onton, J. ve Makeig, S. (2006). Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Progress in Brain Research*, 159, 99-120.
- Osipova, D., Ahveninen, J., Kaakkola, S., Jääskeläinen, IP., Huttunen, J. ve ark. (2003). Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects. *Clinical Neurophysiology*, 114(10), 1902–1907.
- Öktem, Ö. (2003). Alzheimer hastalığının erken, orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. İçinde S. Karakaş, C. İrkeç ve N. Yüksel (Ed.), *Beyin ve Nöropsikoloji*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 101-111.
- Özen, NE. ve Rezaki, M. (2007). Prefrontal korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(3), 262-269.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, MP. ve ark. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303-310.
- Penttilä, M., Partanen, JV., Soininen, H. ve Riekkinen, PJ. (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(1), 1-6.

- Petersen, RC., Smith, GE., Ivnik, RJ., Tangalos, EG., Schaïd, DJ., Thibodeau, SN. ve ark. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273(16), 1274–1278.
- Petersen, RC., Smith, GE., Waring, SC., Ivnik, RJ., Tangalos, EG. ve Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
- Petersen, RC., Doody, R., Kurz, A., Mohs, RC., Morris, JC., Rabins, PV. ve ark. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992.
- Picton, TW. (1988). *The Endogenous Evoked Potentials*. E. Başar (Ed.), Springer Series in Dynamics 1., Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 96-101.
- Pihlajamäki, M., Jauhiainen, AM. ve Soininen, H. (2009). Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 6(2), 179-185.
- Pijnenburg, YAL., v d Made, Y., van Cappellen van Walsum, AM., Knol, DL., Scheltens, P. ve Stam, CJ. (2004). EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1332-1339.
- van de Pol, LA., van der Flier, WM., Korf, ES., Fox, NC., Barkhof, F. ve Scheltens, P. (2007). Baseline predictors of rates of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Neurology*, 69(15), 1491–1497.
- Price, JL. ve Morris, JC. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and “preclinical” Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45(3), 358–368.
- Prichep, LS., John, ER., Ferris, SH., Reisberg, B., Almas, M., Alper, K. ve ark. (1994). Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 15(1), 85–90.
- Pucci, E., Cacchiò, G., Angeloni, R., Belardinelli, N., Nolfe, G., Signorino, M. ve ark. (1998). EEG spectral analysis in Alzheimer's disease and different degenerative dementias. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 26(3), 283-297.
- Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. New York: Elsevier, 672.

- Ridha, BH., Barnes, J., Bartlett, JW., Godbolt, A., Pepple, T., Rossor, MN. ve ark. (2006). Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurology*, 5(10), 828–834.
- Roh, JH., Park, MH., Ko, D., Park, KW., Lee, DH., Han, C. ve ark. (2011). Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2169-2176.
- Rossini, PM., Desiato, MT., Lavaroni, F. ve Caramia, MD. (1991). Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Research*, 567(1), 111–119.
- Salmon, DP. ve Bondi, MW. (2001). Alzheimer hastalığının nöropsikolojisi. İçinde R.D. Terry, R. Katzman, K.L. Bick ve S.S. Sisodia (Ed.), İ.H. Gürvit (Çev. Ed.), *Alzheimer Hastalığı*. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 39-56.
- Samuel, W. ve ark. (1997). Alzheimer Disease: Biochemical And Pharmacologic Aspects. İçinde TE. Feinberg, M.J. Farah (Ed.), Mc Graw-Hill. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. The McGraw-Hill Companies; 551-563.
- Schmidt, MT., Anghinah, R., Basile, LF., Forlenza, O. ve Gattaz, WF. (2009). EEG alpha peak frequency analysis during memorizing of figures in patients with mild cognitive impairment. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 67(2B), 428-431.
- Schönheit, B., Zarski, R. ve Ohm, TG. (2004). Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer pathology. *Neurobiology of Aging*, 25(6), 697–711.
- Schuff, N., Woerner, N., Boreta, L., Kornfield, T., Shaw, LM., Trojanowski, JQ. ve ark; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*, 132(Pt 4), 1067-1077.
- Selden, NR., Gitelman, DR., Salamon-Murayama, N., Parrish, TB. ve Mesulam, MM. (1998). Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, 121 (Pt 12), 2249–2257.
- Selkoe, DJ. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 81(2), 741-766.

- Sezer, C. ve Memiş, L. (2001). Alzheimer hastalığı histopatolojisi. *Demans Dergisi*, 1, 42-49.
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C. ve Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055-1064.
- Smith, GE., Pankratz, VS., Negash, S., Machulda, MM., Petersen, RC., Boeve, BF. ve ark. (2007). A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms? *Neurology*, 69(2), 133-139.
- Soininen, H., Partanen, VJ., Helkala, EL. ve Riekkinen, PJ. (1982). EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica*, 65(1), 59-70.
- Sorrentino, G. ve Bonavita, V. (2007). Neurodegeneration and Alzheimer's disease: the lesson from tauopathies. *Neurological Sciences*, 28(2), 63-71.
- Sperling, R. (2007). Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097, 146-155.
- Stam, CJ., van der Made, Y., Pijnenburg, YA. ve Scheltens, P. (2003). EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2), 90-96.
- De Toledo-Morrell, L., Stoub, TR. ve Wang, C. (2007). Hippocampal atrophy and disconnection in incipient and mild Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 163, 741-753.
- Touchon, J. ve Portet, F. (2002). Mild cognitive impairment: imaging data. *Revue Neurologique (Paris)*, 158(10 Suppl), S21-29.
- Wang, L., Swank, JS., Glick, IE., Gado, MH., Miller, MI., Morris, JC. ve ark. (2003). Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging. *Neuroimage*, 20(2), 667-682.
- Weintraub, S. (2004). Mental Durumun Nöropsikolojik Değerlendirilmesi. İçinde M. Mesulam (Ed.), İ.H. Gürvit (Çev. Ed.), *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. (2. Baskı). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 121-173.

- West, MJ., Coleman, PD., Flood, DG. ve Troncoso, JC. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344(8925), 769–772.
- Wimo, A., Ljunggren, G. ve Winblad, B. (1997). Costs of dementia and dementia care: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 841–856.
- Xu, Y., Jack CR, Jr., O'Brien, PC., Kokmen, E., Smith, GE., Ivnik, RJ. ve ark. (2000). Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology*, 54(9), 1760-1767.
- Yılmaz, A. ve Turan, E. (2007). Alzheimer hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik, tükenmişliğe neden olan faktörler ve başatme yolları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27(3), 445-454.
- Zappoli, R., Versari, A., Paganini, M., Arnetoli, G., Muscas, GC., Gangemi, PF. ve ark. (1995). Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 16(6), 341–376.
- Zheng, LL., Jiang, ZY. ve Yu, EY. (2007). Alpha spectral power and coherence in the patients with mild cognitive impairment during a three-level working memory task. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 8(8), 584-592.

HAM VERİLER

FORMLAR

1: GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

MCI' da Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri ve Salınımlarının AH' yi Öngörme Yeteneği (İleriki Bir Uzunlamasına Çalışma İçin Kesitsel Hipotez Sınama Çalışması) isimli bu çalışma MCI (hafif kognitif bozukluk), ve erken evre Alzheimer Hastalarında yapılacak olan bir dizi incelemeyi içermektedir. Unutkanlıkla başlayan ve MCI (hafif kognitif bozukluk) denilen hastalığın bir kısım hastada ilerleyen dönemde Alzheimer hastalığına dönüştüğü gözlenmekte ve bu çalışmanın amacı da bu dönüşümün önceden tahmin edilebilmesine yönelik yöntemler geliştirmektir.

Çalışma süreci, Fizyoloji ABD' nda uygulanacak olan OİP (olaya ilişkin potansiyel) kayıtlarını, kan alınarak DETAE' de yapılacak olan APO E geni polimorfizmi tesbiti, NPI hastanesinde uygulanacak olan f MRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ve kan alma ve LP ve BOS çalışılması için izin belgesi imzalayan tüm hastalardan lomber ponksiyon incelemesi (belden sıvı alınması) sonrası kan ve BOS'ta bakılacak biyokimyasal işaretleyicileri kapsamaktadır. Ayrıca hastalara çalışmanın başlangıcında psikologlarımız tarafından geniş boyutlu bir nöropsikolojik inceleme uygulanacaktır. Tüm işlemler 2 günde yapılacaktır.

OİP kayıtları kafa derisine yerleştirilen elektrodlarla önce spontan EEG çekimini takiben bir takım kognitif testler sırasında EEG çekimini kapsamaktadır. Bu işlem yaklaşık yarım saat sürecektir. Bu işlemin yan etkisi bulunmamaktadır, sadece saçlara yapışkan bir madde bulaşması nedeniyle saçlar işlem sonunda yıkanacaktır. Fonksiyonel MR işlemi Nöropsikiyatri İstanbul Hastanesi'nde yapılacaktır. MR içinde geçirilecek süre yaklaşık olarak yarım saattir. Burda hareketsiz durmak gerekmektedir. Çekimin bir yan etkisi yoktur, MR manyetik alanla çekim yapmaktadır, hastaya zararlı ışın vermemektedir. Bu işlem için hastadan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Hastanın bu çekimlerden önce venöz kanı alınacaktır. Bu işlem deneyimli hemşireler tarafından yapılacaktır. Çok düşük oranda kan alınan yerde şişlik (hematom) oluşması dışında bir yan etki riski yoktur.

Bu çalışma yıllardır üzerinde çalışılmakta olan Alzheimer hastalığının erken tanısı ve erken tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır. Yaklaşık 2 yıl sürecek olan çalışmaya 30 MCI, 30 AH ve 30 sağlıklı kontrol katılacaktır.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı) (bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın Dr. Meltem Hale Alpsan tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. M. Hale Alpsan' ı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan veya 0538 965 46 47' den arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

2: GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

3: EEG, OİP, MRI GÖNÜLLÜ ONAY BELGESİ

Hastalığımın kesin tanısı ve tedavimin yönlendirilmesi amacıyla, EEG, ERP, MRI yöntemleri ve kan alınmasını, saptanan ve kayıt edilen bulguların tümünün veya bir kısmının araştırma ve eğitim amaçlı olarak bilimsel toplantılarda görsel ve sözel materyal olarak kullanılmasını ve bilimsel yayınlarda yer almasını kabul ediyorum.

İstediğim zaman bu onayı geri çekme hakkım saklı bulunmaktadır.

Hastanın adı-soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza

Velayet altında olanlar için,

Veli veya vasiinin adı-soyadı:

İmza

Doktor adı-soyadı:

İmza

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1702

Tarih : 19.10.2011

Konu : Doç. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI

Sayın Doç. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI
DETAE Sinirbilim Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
İlgi :10.10.2011 tarihli 356 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Seda ATASEVEN'in yürüteceği 2011/1634-725 dosya numaralı "Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Volumetrik MRG Temelli Klinik, Nöropsikolojik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 14.10.2011 tarihli 03 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

PATENT HAKKI İZİNİ

TELİF HAKKI İZNI

06/01/2014

Sinirbilim Anabilim Dalı Başkanlığı' na;

Anabilim Dalınız 2009-2010 öğretim yılı bahar yarıyılında başladığı Yüksek Lisans eğitimine Doç. Dr. Haşmet A. HANAĞASI altında devam eden 2701090177 no'lu Seda ATASEVEN' in "Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Hastalarında Hippokampus Hacimleriyle Spontan EEG' nin Spektral Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması için 2011 yılında Meltem Hale ALPSAN GÖKMEN' in danışmanlığında yürüttüğü "MCI' da olaya ilişkin beyin potansiyelleri ve salınımlarının Alzheimer Hastalığı' nı öngörme yeteneği" adlı uzmanlık tezi kapsamında çalışmaya alınan hastaların klinik, nöropsikolojik, genetik, elektrofizyolojik ve MRG verilerini kullanmasında bir sakınca yoktur.

Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SEDA	Soyadı	ATASEVEN
Doğ. Yeri	İSTANBUL	Doğ. Tar.	1985
Uyruğu	TC	TC Kim No	
Email	sedaataseven@gmail.com	Tel	5358643338

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez.Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Psikoloji Bölümü	2008
Lise	İstanbul Bahçelievler Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	-	-
Almanca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80	76	76

Bilgisayar Bilgisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):