

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**AMNESTİK HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE
ALZHEIMER OLGULARINDA İSTİRAHAT EEG
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ÖZGECAN KAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**AMNESTİK HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE
ALZHEIMER OLGULARINDA İSTİRAHAT EEG
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGECAN KAYA

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. GÖRSEV G. YENER

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	4
1.2. Araştırmanın Amacı	6
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk	8
2.2. Alzheimer Hastalığı.....	10
2.2.1. Tarihçe, Tanımı ve Tanı Kriterleri	10
2.2.2. Patofizyoloji	13
2.3. Elektrofizyolojik İncelemeler	14
2.3.1. Spontan EEG	15
2.3.2. Alzheimer Hastalığı'nda ve HKB'de İstirahat EEG'si ve Biyobelirteç Adaylığı ..	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Tipi	20
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	20
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	20
3.3.1. Sağlıklı kontroller ile aHKB ve AH olgularının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	22

3.4. Çalışma Materyali	23
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	23
3.6. Veri Toplama Araçları.....	23
3.6.1. Nöropsikolojik Değerlendirme	23
3.6.2. Mini-Mental Durum Testi	23
3.6.2.1. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği.....	24
3.6.2.2. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği	24
3.6.2.3. Sözel Bellek Süreçleri Testi	24
3.6.2.4. Stroop Testi Çapa Formu.....	25
3.6.2.5. WMS- R Sayı Menzili Testi	25
3.6.2.6. Sözel Akıcılık Testleri	25
3.6.2.7. Boston Adlandırma Testi.....	26
3.6.3. Elektrofizyolojik Kayıtlama ve Analiz.....	26
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	27
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	28
3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi	28
3.8.2. Frekans Bantlarına Göre Güç Spektrumu Analizleri.....	28
3.8.3. Korelasyon Analizleri.....	29
3.8.4. ROC Eğrisi Analizleri	29
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	29
3.10. Etik Kurul Onayı	29
4. BULGULAR	30
4.1. Spontan Frekanslarına göre Güç Analizleri	30
4.1.1. Spontan Delta Gücü (0.5- 3.9 Hz) Değerleri	32
4.1.2. Spontan Teta Gücü (4- 7.9 Hz) Değerleri.....	33
4.1.3. Spontan Alfa Gücü (8-13 Hz) Değerleri.....	35

4.1.4. Spontan Alfa 1 Gücü (8- 10.4 Hz) Değerleri	37
4.1.5. Spontan Alfa 2 Gücü (10,5 – 13 Hz) Değerleri.....	38
4.1.6. Spontan Beta Gücü (13 – 30 Hz) Değerleri.....	40
4.1.7. Spontan Beta 1 Gücü (13 – 20 Hz) Değerleri.....	41
4.1.8. Spontan Beta 2 Gücü (20 – 30 Hz) Değerleri.....	43
4.2. Delta ve Teta Gücüne ait ROC Analizi Bulguları	44
4.3. Korelasyon Analizleri.....	48
4.3.1. Frekans Bantlarındaki Güç Değerlerinin Kognitif Alanlar ile Korelasyonu.....	48
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER	77
EK-1 Veri Kayıt Formu ve Nöropsikolojik Testler.....	77
EK-2 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	78
EK-3 WMS-R Sayı Dizileri Alt Testi.....	79
EK-4 Sözel Akıcılık Testleri	80
EK-5 Stroop Testi Çapa Formu	82
EK-6 Boston Adlandırma Testi	83
EK-7 Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi.....	84
EK-8 Etik Kurul Onayı.....	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların Demografik, Klinik ve Kognitif Özellikleri	21
Tablo 2. Araştırma Takvimi	27
Tablo 3. Grupların delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri	32
Tablo 4. Grupların teta gücü (4-7.9 Hz) değerleri	34
Tablo 5. Grupların alfa gücü (8-13 Hz) değerleri	36
Tablo 6. Grupların alfa 1 gücü (8-10.4 Hz) değerleri	37
Tablo 7. Grupların alfa 2 gücü (10.5-12.9 Hz) değerleri	39
Tablo 8. Grupların beta gücü (13-30 Hz) değerleri	40
Tablo 9. Grupların beta 1 gücü (13-20 Hz) değerleri	42
Tablo 10. Grupların beta 2 gücü (20-30 Hz) değerleri	43
Tablo 11. Delta (0.5-3.9 Hz) teta (4-7.9 Hz) gücünün duyarlılık ve özgüllük değerleri	48
Tablo 12. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını koruyan tüm grupların kognitif puanları ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları	54
Tablo 13. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını kaybeden kognitif puanlar ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları	55
Tablo 14. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını kaybeden kognitif puanlar ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı kontroller, aHKB ve AH olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2.....	31
Şekil 2. Amnestik HKB ve AH grupları için delta gücünün ROC eğrisi	45
Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve AH grupları için delta gücünün ROC eğrisi.....	46
Şekil 4. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının delta güç değerleri ve kognitif alanlar arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri	50
Şekil 5. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının teta ve beta2 güç değerleri ve kognitif alanlar arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri	51
Şekil 6. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının güç değerleri ve MMDT skorları arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri	53

KISALTMALAR

AH.....Alzheimer Hastalığı

aHKB.....Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk

GDS.....Geriatrik Depresyon Ölçeği

MMDT.....Mini-Mental Durum Testi

SBST.....Sözel Bellek Süreçleri Testi

MRG.....Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET.....Pozitron Emisyon Tomografisi

SPECT.....Single Photon Emission Computerized Tomography

FFT.....Fast Fourier Transform

Semboller

μ V.....Mikrovolt kare

ms.....Milisaniye

Hz.....Hertz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde, deneyimleriyle ve bilgisiyle desteğini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Görsev G. Yener'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Egemen İdman, Prof. Dr. Ahmet Genç, Prof. Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Gülden Akdal, Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün, Prof. Dr. İbrahim Öztura, ve Prof. Dr. Erdem Yaka'ya,

Tez ile ilgili her aşamada sabırla, ilgi ve desteklerini esirgmeden benimle çalışan başta Uzm. Psk. Duygu Hünerli olmak üzere, çalışma arkadaşlarım Uzm. Psk. Deniz Yerlikaya, Uzm. Psk. Yağmur Özbek, Uzm. Psk. Ezgi Fide ve Psk. İlayda Kıyı' ya ve desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Derya Durusu Emek Savaş'a,

Birlikte acı tatlı pek çok anı biriktirdiğimiz, zorlukların üstesinden birlikte geldiğimiz, bu süreçte bana çok şey katan, eşkıdemlerim Dr Arzu Maharramova ve Dr. Nurcan Akbulut' a, uzman olan kıdemlilerime ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini hiç esirgemeyen, yanlarında iken huzur bulduğum, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli aileme,

Varlığıyla bana güven ve huzur veren, her zaman yanımda olan sevgili eşim Ahmet Kaya 'ya

Teşekkür ederim..

Özgecan Kaya

Nisan 2019

AMNESTİK HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ALZHEIMER OLGULARINDA İSTİRAHAT EEG BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Özgecan KAYA¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışmada, Alzheimer hastalığı (AH), amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) olgularının istirahat EEG aktivitelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 20 AH ve 20 aHKB tanısı almış olgular ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından fark gözlenmeyen 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan dört dakikalık, gözler kapalı spontan EEG kaydı uluslararası 10-20 sistemine göre alınmıştır. EEG verisi iki saniyelik dilimlere ayrılarak, Hızlı Fourier Transformu uygulanmıştır. Grupların delta (0,5-3,9 Hz), teta (4-7,8 Hz), alfa 1 (8-10,4 Hz), alfa 2 (10,5-13 Hz), beta 1 (13-20 Hz) ve beta 2 (20-30 Hz) frekans bantlarındaki güç değerleri ölçülmüş ve tekrarlanan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanan frekans bantlarına ilişkin güç değerlerinin gruplar arasında ayırt ediciliğinin belirlenmesi ROC eğrisi yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Grupların kognitif skorları ve frekans bantlarındaki güç değerleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: Tekrarlanan ölçümlerle ANOVA'da delta [$F_{(2,57)}=8.353$; $p=0.001$], teta [$F_{(2,57)}=5.038$; $p=0.010$], alfa [$F_{(2,57)}=3.837$; $p=0.027$] ve alfa 1 [$F_{(2,57)}=4.209$; $p=0.020$] gücü ölçümlerinde ana grup etkisi saptanmıştır. Ayrıca, delta [$F_{(6,171)}=2.621$; $p=0,038$] ve tetada [$F_{(6,171)}=3.537$; $p=0.020$] Anterior-Posterior Elektrot Yerleşimi \times Grup etkileşim etkileri bulunmuştur. Sağlıklı kontroller ve aHKB olguları ile karşılaştırıldığında, AH olgularının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek delta ve teta gücü gösterdiği saptanmıştır (tümü için; $p<0.040$). Ayrıca, AH olguları düşük alfa ve alfa 1 gücü ile sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır (tümü için; $p<0.026$). ROC eğrisi altında kalan alan, sağlıklı kontroller ile AH olgularını ve HKB olguları ile AH olgularını birbirinden ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı değerler göstermiştir.

Sonuç: Alzheimer olgularının delta aktivitesi sağlıklı yaşlılardan yüksekken, alfa aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, aHKB olgularının delta ve teta yanıtlarının AH'den düşük olduğu saptanmıştır. Bulgular, AH'de kognitif durumun bir belirteci olarak EEG'de delta aktivitesinin önemine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Alzheimer hastalığı, Hafif kognitif bozukluk, İstirahat EEGsi, Delta, Teta



COMPARISON OF RESTING EEG FINDINGS BETWEEN AMNESIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER DISEASE

Özgecan Kaya¹

¹Department of Neurology, Dokuz Eylül University Medical School

ABSTRACT

Objective: In the current study, differences in resting state EEG between Alzheimer's disease (AD) and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) were investigated.

Method: Twenty aMCI patients, 20 AD patients and 20 demographically-matched healthy controls (HC) were participated. EEG data was recorded for 4 minutes of eyes-closed condition according to the international 10-20 system. EEG rhythms of interest were delta (0.5-3.9 Hz), theta (4-7.8 Hz), alpha1 (8-10.4 Hz), alpha2 (10.5-13 Hz), beta1 (13-20 Hz), and beta2 (20-30 Hz). Sensitivity and specificity values were assessed using ROC analysis to distinguish AD from aMCI and HC.

Results: Repeated measures of ANOVA revealed main Group effects on delta [$F_{(2,57)} = 8.353$; $p=0.001$], theta [$F_{(2,57)}=5.038$; $p=0.010$], alpha [$F_{(2,57)}=3.837$; $p=0.027$], and alpha1 [$F_{(2,57)}=4.209$; $p=0.020$] power between groups. Interaction effects of Anterior-Posterior Electrode Location \times Group on delta [$F_{(6,171)}=2.621$; $p=0,038$], and theta [$F_{(6,171)}=3.537$; $p=0.020$] power were observed, indicating in comparison to HC and aMCI group, AD patients showed decreased delta power in frontal, central and parietal electrode locations (for all; $p<0.040$). AD patients also had decreased alpha and alpha1 power compared to HC (for all; $p<0.026$). Moreover, when using the cut-off score of >1.71 to identify AD from aMCI on central electrodes, and >1.73 to identify AD from HC on parietal electrodes yielded a sensitivity of 80.0% and a specificity of 80.0% for each. Moreover, several correlations were found between cognitive domains and resting state EEG rhythms.

Conclusion: Compared to healthy controls and aMCI group, AD patients was characterized by increased delta and theta power and compared to healthy controls AD patients was characterized by decreased alpha power. Our findings indicate importance of delta EEG power as a neurophysiological marker in distinguishing AD from aMCI and from HC.

Keywords: Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Resting state EEG, delta, theta

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Demans zihinsel yeteneklerde gerilemeye bağlı günlük, mesleki ve sosyal işlevlerde kayıp ile izlenen majör nöropsikiyatrik bozukluktur. Kognitif (bellek, dil, yargılama, yürütücü işlevler ve diğer alanlar) bozulma ve günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici kayıp söz konusudur. Günümüzde sağlık alanında yapılan gelişmeler ile birlikte yaşlı popülasyondaki artış, kognitif bozulmaların görüldüğü demansın yaygınlığını beraberinde getirmiştir. Demans ile yaşayan insan sayısının bugün için yaklaşık 47 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve yaşanan nüfusun artışı ile birlikte 2030 yılına kadar iki kat, 2050 yılına kadar üç kat artış olması öngörülmektedir (Lane ve ark, 2018). Bu sebeple yaşanan nüfusta kognitif düşüşü azaltmak, yaşam kalitesini arttırabilmek için tanı koyabilmek ve etkili tedavi uygulamalarını sağlamak gerekmektedir.

Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk (aHKB) epizodik bellek bozuklukları ile karakterize olup, sağlıklı yaşlanma ile demans arasındaki geçiş aşaması olarak tanımlanmıştır. AH'nın prodromal semptomu olarak kabul edilmektedir. Amnestik HKB prevelansının 65 yaş üstü bireylerin %3 -%20'si olduğu ve bu bireylerin en az %10-%15'inin Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı aldığı tahmin edilmektedir (DeCarli, 2003; Savulich ve ark, 2017). Yapılan çalışmalarda, aHKB olgularının yaklaşık %32'sinin beş yıl içinde AH'ye dönüştüğü bildirilmiştir (Ward ve ark, 2013; Savulich ve ark, 2017). Amnestik HKB tanısı alan bireyler, bellek güçlüğü, motivasyon zorluklarından yakınır; nöropsikolojik testler ile tespit edilebilir kognitif bozukluklar gösterirler; ancak günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme yoktur (Albert ve ark, 2011; Savulich ve ark, 2017). Günümüzde HKB ve AH'nin tanı sürecinde klinik bakı altın standart olarak kabul edilmektedir (Petersen ve ark, 1999; Albert ve ark, 2011; McKhann ve

ark, 2011). Hastalığın seyrini öngörmede uygun maliyetli ve girişimsel olmayan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık görülen nedeni olup, tüm demans olgularının yaklaşık %60-80'ini oluşturmaktadır (Alzheimer's Association, 2018). AH, bellek başta olmak üzere dikkat, yürütücü işlevler, görsel-mekansal ve dil becerileri gibi çeşitli kognitif işlevlerde progresif bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık sürecinde etkin bir tedavinin olmaması, hasta ve bakım veren bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastalığın erken evrede tespit edilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer hastalığının erken evresinde tanı koymak zordur. Çoğu zaman normal yaşlanma süreci ile açıklanabilecek, günlük yaşam aktivitesini etkilemeyen bellek problemleri ile başlar. Tanı koyabilmek için olası tedavi edilebilir nedenler ve diğer nörodejeneratif demans sebepleri göz önünde bulundurulmalı, ayırıcı testler mutlaka yapılmalıdır. Bu testler ayrıntılı nörolojik muayeneyi, nöropsikolojik değerlendirmeleri, kan testlerini, beyin görüntüleme tekniklerini ve beyin omurilik sıvı (BOS) analizini içerir (Palmer K ve ark, 2007; Houmani N ve ark, 2018). Yapılan araştırmalarda, Alzheimer'ın erken tespit edilmesinin hastalığı önleme, yavaşlatma ve durdurmanın anahtarı olabileceği düşünülmektedir.

Elektroensefalografi (EEG), klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılan, girişimsel olmayan, uygun maliyetli ve zamansal çözünürlüğü yüksek bir yöntemdir. Son yıllarda, AH ve prodromal evresi olarak kabul edilen HKB'ye ilişkin elektrofizyolojik çalışmalar sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kognitif görev sırasında beynin dinamik etkinliğinin değerlendirildiği olaya ilişkin potansiyeller ve olaya ilişkin osilasyonlar gibi elektrofizyolojik yöntemlerin, kognitif yıkım nedeniyle AH'li bireylerde değerlendirilmesi oldukça güçtür. İstirahat EEG'si ise bu olgularda duyuşal ve kognitif süreçlerle ilişkili nöral yanıtları farklı teknikler ile

sunabilmektedir. İstirahat EEG çekimlerinde AH'ye ilişkin en önemli bulgu, posterior bölgelerde düşük frekans [(delta (0.5-4 Hz), teta (4-8 Hz)] gücünde artış ve yüksek frekans [alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz)] gücünde azalma olarak karşımıza çıkmaktadır (Letemendia ve Pampiglione, 1958; Soininen ve ark, 1982; 1989; Coben ve ark, 1990; Yener ve ark, 1996; Huang ve ark, 2000; Jeong ve ark, 2004; Babiloni ve ark, 2004; 2006b; 2010; Bhattacharya ve ark, 2011). Temporal, parietal ve oksipital alanlarda saptanan alfa gücündeki düşüş hipokampal atrofi ile ilişkilendirilmektedir (Babiloni ve ark, 2009). HKB olgularının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise, frontal delta ve oksipital teta gücünde artış saptanmıştır. Ayrıca, HKB olgularının frontal delta gücü ve genel kognitif durumun değerlendirildiği test skoru arasında ilişkiler bildirilmiştir (Babiloni ve ark, 2006b). Hastalık sürecinde AH'li olguların, prodomal evre olarak kabul edilen HKB ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak incelendiği çalışmalar değişen beyin dinamiklerini değerlendirme açısından önem taşımaktadır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Hastalık sürecinde AH'ye dönüşme riski en yüksek olan aHKB'nin, sağlıklı kontroller ve AH olgularından ayrılabilmesi, AH'nin seyrini takip edebilmek ve ilerleyişini değiştirebilecek önlemler alınması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, aHKB ve AH olguları ile demografik açıdan uyumlu sağlıklı kontrollerin istirahat EEG aktivitelerinin karşılaştırılması ve istirahat EEG'sinde düşük frekans güçlerinin aHKB, AH olguları ve sağlıklı kontrolleri ayırt etmede tanıya yönelik, pratik olarak uygulanabilecek bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

1. AH olgularının delta ve teta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden ve aHKB olgularından yüksektir.
2. AH olgularının alfa ve beta frekans bantlarında ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden ve aHKB olgularından düşüktür.
3. aHKB olgularının teta frekans bantlarında ölçülen ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden yüksektir.
4. aHKB olgularının alfa ve beta frekans bantlarında ölçülen ölçülen güç değerleri sağlıklı kontrollerden düşüktür.
5. Gruplar arasında fark saptanan frekans bantlarına ait güç değerleri sağlıklı kontroller-AH ve aHKB-AH olgularını ayırt etmede duyarlıdır.
6. Amnestik HKB ve AH olguları ile sağlıklı kontrollerin istirahat EEG güç değerleri ile nöropsikolojik test profilleri koreledir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk

Amnestik HKB, yaşı için beklenenden daha fazla kognitif gerileme ile karakterize, kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen, demans olmaksızın objektif hafıza bozukluğu ile tanımlanan bir sendromdur (Petersen, 2004). Sağlıklı yaşlanma ile demans arasındaki geçiş aşaması olarak tanımlanmıştır (Savulich ve ark, 2017).

Yaşla birlikte aHKB prevalansı artış göstermektedir(Petersen ve ark, 2018). Prevalansın, 65 yaş üstü bireylerde % 3 - % 20'si olduğu ve bu bireylerin en az % 10 - % 15'inin AH tanısı aldığı tahmin edilmektedir (DeCarli, 2003). Nonamnestik HKB ye göre aHKB 2 kat daha fazla oranda görülmektedir. Mayo Klinik Yaşlanma Çalışması'na göre 70 yaş üstü bireylerin aHKB insidansı %5-6 olarak belirtilmiştir (Robert ve ark, 2012). Amerikan Nöroloji Akademisi' nin meta analizine göre, 60-64 yaş arası yıllık %6.7 olan prevalans, yaşla orantılı artış göstermekte ve 80-84 yaş aralığında % 25.2 oranına yükselmektedir (Petersen ve ark, 2018).Yaş dışında HKB prevalansını arttıran faktörler arasında, düşük eğitim düzeyi, hipertansiyon, diyabet, obezite gibi vasküler risk faktörleri, inme veya koroner kalp hastalığı öyküsünün bulunması, apolipoprotein E4 genotipinin bulunması, nöropsikiyatrik semptomların varlığı (ajitasyon, apati, depresyon, anksiyete) bulunmaktadır (Ritchie ve ark, 2001; Ganguli ve ark, 2004; Robert ve ark, 2012; Ganguli ve ark, 2013; Geda ve ark, 2014).

Klinik olarak; hasta yakını tarafından desteklenen bellek yakınmaları, yaş ve eğitime göre objektif bellek bozulması, genel kognitif fonksiyonların ve günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmemesi ve demansın olmaması tanıyı düşündürür. Nöropsikolojik testlerle gösterilmese bile öznel bellek yakınmaları kognitif düşüşü gösterebilir (Tobiansky ve ark, 1995; Geerlings ve ark, 1999; van Norden ve ark, 2008; Scheef ve ark, 2012; Mitchell ve ark, 2014).

Alzheimer hastalığına bağlı HKB tanısı, *National Institute on Aging/Alzheimer's Association (NIA-AA)* kriterlerine göre (Albert ve ark, 2011);

- Hasta, hasta yakını tarafından bildirilen ya da klinisyen tarafından gözlenen kognitif değişiklik kaygısı
- Özellikle belleği içeren, bir ya da daha fazla alanda kognitif bozulmanın objektif gösterilmesi
- Günlük yaşam aktivitelerinin korunması
- Demans kriterlerini karşılamaması

Patolojik çalışmalar genellikle, kognitif olarak normal ve demans tanısı almış bireylerin göstermiş olduğu patolojilerin arasında, orta düzeyde, nörodejeneratif hastalık patolojisi ortaya koymaktadır. Alzheimer tipi patoloji özellikle aHKB olgularında belirgindir (Petersen ve ark, 1999; Ivnik ve ark, 1999; Palmer ve ark, 2007; Teng ve ark, 2007; Wilson ve ark, 2011; Goveas ve ark, 2011; Caracciolo ve ark, 2011; Machulda ve ark, 2013). Çalışmalarda medial temporal loblarda tau birikimi baskındır (Ivnik ve ark, 1999).

Tanı için anamnez oldukça önemlidir. Kognitif bozulmanın derecesi ve günlük yaşamını etkileyip etkilemediği, hasta ve hastayı iyi tanıyan yakınına mutlaka sorulmalıdır. Bunun yanı sıra Mini Mental Durum Testi (MMDT) , Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) gibi kısa kognitif değerlendirme testleri (Folstein ve ark, 1975; Nasreddine ve ark, 2005) ve daha ayrıntılı nöropsikolojik test profili tanı için yardımcıdır. Nöropsikolojik testler kullanılarak HKB tanısı koymak için tek bir kriter yoktur. Bazı araştırmacılar, bellek testleri için 1.5 standart sapma (SD) eşik değeri önerirken, bazıları 1 SD eşik değeri önermiştir (Crook ve ark, 1986; Petersen ve ark, 1999; Ganguli ve ark, 2004; Petersen ve ark, 2005). Bu veriler hastanın klinik öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir. Amnestik HKB'de diğer kognitif alanlar

da etkilenebilir ancak bu genellikle hafif düzeydedir. Bazı derecelendirme ölçekleri, bellek bozukluğunu göstermede yararlıdır, ancak HKB'nin klinik tanısının yerine geçmez. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (*Clinical Dementia Rating, CDR*), Global Bozulma Ölçeği (*Global Deterioration Scale, GDS*), bellek yakınmasının derecesini göstermede klinisyene yardımcı olabilir. Ancak bu ölçekler hasta ve hasta yakınının verdiği bilgiler doğrultusunda derecelendirilmektedir, bu yüzden tanı için yeterli değildir (Plassman ve ark, 2008). HKB klinik kriterleri karşılayan ve bellek yakınmaları olan hastaların bir yıl sonra nöropsikolojik değerlendirmelerinin yeniden yapılması gerekir (Petersen ve ark, 2001).

Kognitif bozulmaya sebep olabilecek tedavi edilebilir demans nedenleri (B12 yetmezliği, hipotirodi gibi), eşlik eden psikiyatrik semptomlar (özellikle depresyon ve deliryum gibi) araştırılmalı, ilaç ve madde kullanımı sorgulanmalıdır (Graham ve ark, 1997). Ayırıcı tanı açısından, kontrastsız beyin tomografisi veya daha sensitif olan manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Çalışmalar, HKB'nin ilerlemesini ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile yavaşlatmak veya durdurmak için, tanısını mümkün olan en erken zamanda tespit etmeye odaklanmıştır. Bununla birlikte, birinci basamakta biyobelirteç temelli tarama testi yoktur (Joseph ve ark, 2014).

2.2. Alzheimer Hastalığı

2.2.1. Tarihçe, Tanımı ve Tanı Kriterleri

Alzheimer hastalığı, sinsi başlangıç gösteren, kişinin günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini etkileyen, hafıza, dil ve diğer kognitif işlevlerde azalma ile karakterize geri dönüşümsüz bir nörodejeneratif hastalıktır. Tüm demans vakalarının % 75'ini oluşturur ve nörodejeneratif demanslar arasında en sık görülen şeklidir (Houmani ve ark, 2018). Çoğunlukla 65 yaşın üzerindeki insanları etkiler ve insidans oranı yaşla birlikte artar (Cassani ve ark, 2018).

İlk kez 1907 yılında, Alman psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer, bellek bozukluğu ve davranış problemleri olan bir kadın hastayı gözlemlemiş ve hastanın ölümünden sonra beynini inceleyerek hastalığın klinik ve patolojik bulgularını tanımlamıştır. Daha sonra bu klinik durum Alzheimer hastalığı olarak isimlendirilmiştir (Shampo ve ark, 2013) Tipik AH olgularında bellek kaybı en yaygın görülen başlangıç semptomudur. Diğer kognitif alanlardaki kayıp bellek kaybı ile birlikte ya da onun ortaya çıkışından sonra görülmektedir. Yürütücü işlevlerdeki kayıp ve görsel-mekansal işlevlerde bozulma daha erken görülürken, dil ve davranış problemleri hastalığın seyrinde daha geç ortaya çıkmaktadır. AH'de karakteristik olarak, anterograd epizodik bellek bozukluğu görülmektedir. Yakın zamanlardaki olaylara yönelik bellek bozukluğu, hipokampus, entorhinal korteks ve diğer mediyal temporal lob yapılarının etkilenmesine bağlıdır ve en erken dönemde etkilenen kısımdır. Buna karşılık, duysal yapılarda ve prefrontal kortekste kodlanan kısa süreli bellek, uzun süreli bellek gibi erken dönemlerde korunur.

AH'nin kesin tanısı için histopatolojik kanıt gerekmektedir. Tam klinik özelliklere göre konulur. Sinsi başlangıçlı, progresif bellek bozulması olan ve bir başka kognitif alan etkilenmesi de eşlik eden yaşlı bireylerde AH düşünülmelidir. 2011' de NIA-AA kriterleri, AH'nin prelinik AH, AH'ye bağlı HKB ve AH'ye bağlı demans olmak üzere üç evresini tanımlamış ve tanı kriterlerini güncellemiştir (Sperling ve ark, 2011; Jack CR ve ark, 2011; Albert ve ark, 2011; McKhann ve ark, 2011). Buna ek olarak, bu güncellemede AH ile diğer demansların ayırıcı tanısına yönelik yeni kriterler de eklenmiştir.

a. Prelinik AH evresi:

Beyinde moleküler düzeyde patolojik değişiklikler bulunur ancak bu durum henüz kliniğe yansımamıştır. Klinik gelişiminden önceki 20 yılı içerebilir. Risk altındaki kişiler için ve klinik araştırmalarda kullanılan biyobelirteçler ile bu durum

gösterilebilir. NIA-AA'in 2018'de yayınladığı araştırmaya göre; hastalığın amiloid, tau ve nörodejenerasyonun biyobelirteçleri ile prelinik evreden, HKB ve demans aşamalarına kadar olan üç klinik aşamayla birlikte AH'nin süreklilik gösterdiği tanımlanmıştır (Jack JR ve ark, 2018).

b. Alzheimer Hastalığı'na bağlı demans :

NIA-AA'nın 2011'de revize ettiği tanı kriterlerine göre Olası AH demansı tanı kriterleri;

Demans Tanısı için temel kriterler;
<ol style="list-style-type: none">1. Günlük yaşam aktivitelerini ve çalışma performansının etkilenmesi2. Daha önceki performans düzeyinde düşme3. Bu değişiklikleri açıklayabilecek deliryum ve majör psikiyatrik bozukluğun olmaması4. Hastadan ve hastayı bilen hasta yakınından alınan öykü, yatakbaşı kognitif değerlendirme veya nöropsikolojik testlerle saptanan kognitif bozulma5. En az iki alanı içeren kognitif bozulma;<ul style="list-style-type: none">-Yeni bilgileri edinememe ve hatırlayamama-Yargılama, akıl yürütme, kompleks görevleri yürütmede bozukluk-Görsel- mekânsal becerilerde bozulma-Lisan fonksiyonlarında bozulma-Kişilik, davranış ve tutumlarda değişme
Demans kriterlerine ek olarak;
<ol style="list-style-type: none">1. Sinsi başlangıç2. Kognisyonda bozulmanın kesin bir şekilde gözlenmesi3. Başlangıç ve en belirgin bulgunun aşağıdakilerden birinin olması<ul style="list-style-type: none">-Amnestik prezentasyon (Öğrenme ve yeni öğrenilenleri hatırlamada zorluk)-Nonamnestik prezentasyon (Dil – kelime bulmada güçlük, Görsel mekansal bozulma, Yürütücü işlevlerde bozulma (Akıl yürütme, problem çözme, yargılama)

Aşağıdakilerden birinin olmaması gerekir
1. Kognitif bozulma ile zamansal ilişki gösteren serebrovasküler hastalık varlığı
2. Lewy Cisimcikli Demans bulgularının varlığı
3. Davranışsal varyant Frontotemporal Demans klinik bulguları varlığı
4. Semantik veya tutuk/agramatik varyant Primer Progresif Afazi ile uyumlu bulguların varlığı
5. Kognisyonu etkileyebilecek nörolojik/ nörolojik olmayan medikal ilaç kullanımı varlığı

2.2.2. Patofizyoloji

Alzheimer Hastalığı'nın patofizyolojik sürecinin, hastalığın saptanabilir klinik özelliklerinden çok daha önce başladığı tahmin edilmektedir (Sperling ve ark, 2011). İlk değişiklikler meydana geldiğinde, beyin klinik semptom oluşmayacak şekilde bu değişiklikleri kompanse eder. Nöronal hasar arttıkça, beyin artık değişiklikleri kompanse edemez ve sinsi bir şekilde kognitif bozulma başlar. Önemli miktarda hasar meydana geldiğinde, bellek kaybı ve yer zaman konfüzyonu gibi klinik semptomlar görülmeye başlanır. Bu durum, yutma gibi temel yaşam fonksiyolarında bozulmaya kadar ilerler (Alzheimer' Association, 2018).

Alzheimer hastalığında nöropatolojik değişim üç parametrede sıralanır: amiloid beta plak dağılım skoru (Thal ve ark, 2002), nörofibriler yumak dağılım evresi (Braak ve Braak, 1991; Braak ve ark, 2006) ve nörotik plak yoğunluk skoru (Mirra ve ark, 1991). Bu üç parametreye dayanarak, AH'nin nöropatolojik değişiklik düzeyi, düşük, orta veya yüksek olarak değerlendirilir.

Bu değişikliklere ek olarak;

- Parenkimal A β depozitleri ile birlikte sıklıkla serebral amiloid anjiyopati bulunur (Vonsattel ve ark 1991; Thal ve ark, 2008).

-Lewy cisimciği olarak bilinen, anormal alfa- sinüklein inklüzyonları orta-yüksek düzey AH nöropatolojisi ile yaygın olarak görülür. AH'de Lewy cisimcikleri yoğun şekilde amigdalada bulunur (Hamilton, 2000; Uchikado ve ark, 2006).

-Frontolobar dejenerasyonda görülen TDP 43 proteini, AH patolojisinde de gözlenebilir. Bazı araştırmalar hipokampal TDP43 depozisyonunun AH'nin hızlı klinik progresyon ve hipokampal atrofiden sorumlu olduğunu göstermiştir (Wilson ve ark, 2011; James ve ark, 2016; Josephs ve ark, 2008; 2017).

-Hipoksemi, iskemiye bağlı vasküler beyin hasarı ile AH patolojisinde yaygın olarak karşılaşılır. (Thal ve ark, 2003; Attems ve ark, 2014)

Temel patolojiyi amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar oluşturmaktadır (Lane ve ark 2018) . Amiloid plaklar, esas olarak, Amiloid Prekürsör Protein (APP) metabolizmasının iki yan ürünü olan 40 veya 42 amino asitlik, anormal şekilde katlanmış Amiloid beta dan ($A\beta$) oluşan nöron dışındaki birikimlerdir ($A\beta$ 40 $A\beta$ 42) APP, α , β ve γ -sekretaz adı verilen proteolitik enzimlerle kesilerek metabolize edilir. Normal yaşlanmada α -sekretaz aktivitesi baskındır ve çözünebilir, toksik olmayan p3 peptidi oluşur. APP, β sekretaz ile kesilirse $A\beta$ 40 $A\beta$ 42 formları oluşur. $A\beta$ 42, yüksek fibrilleşme ve çözünmezlik oranı nedeniyle, plaklar içerisinde $A\beta$ 40'tan daha fazla miktarda bulunur (Lane ve ark, 2018) . Nöritik plaklar, çoğunlukla hiperfosforile edilmiş tau agregatları içeren, nöronal hasarla ilişkili $A\beta$ plaklarıdır (Nelson ve ark, 2012) Nöritik plaklar, diffüz plaklara göre kognitif bozulmada daha ön plandadır (Nelson ve ark, 2012; Caracciolo ve ark, 2011, Thal ve ark, 2003; Attems ve ark, 2014) .

2.3. Elektrofizyolojik İncelemeler

Elektroensefalografi (EEG), düşük maliyetli, girişimsel olmayan ve yüksek zamansal çözünürlüğü sebebiyle beynin elektriksel aktivitesini incelenmesinde ve kognitif süreçleri

değerlendirmede sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Korteksteki nöronların bilgi işleme sürecindeki sinyalleri duyuşal uyarılmış potansiyeller, duyuşal uyarılmış osilasyonlar, olaya ilişkin potansiyeller, olaya ilişkin osilasyonlar ve istirahat durumu EEG'si ile değerlendirilebilmektedir.

2.3.1. Spontan EEG

EEG, kafa derisi üzerine yerleştirilmiş elektrotlardan kayıtlanan beyin aktivitesini yansıtan girişimsel olmayan bir yöntemdir. İlk kez tavşan ve maymun beyinlerinden kaydedilen elektrofizyolojik aktivitenin (Caton R, 1875), 1929'da Hans Berger tarafından, insan beyninden elektrot aracılığı ile saçlı deriden ölçülebileceği ve voltaj değişikliklerinin kaydedilebileceği gösterilmiştir.

EEG sinyalleri serebral korteksteki nöronların elektriksel aktivitesinden kaynaklanır. Bu sinyaller esas olarak, talamus, beyin sapı ve diğer kortikal yapılardan gelen sinyallerin bütünleştirici bilgi işlemlerini yansıtan senkronize aktif kortikal piramidal nöronların postsinaptik iyonik akımları tarafından üretilir. Senkronize kortikal nöronların postsinaptik dendritik akımlarını doğrudan ölçen EEG yöntemi, in vivo sinaptik işleyişi yakalamak için klinik olarak en uygun yöntemdir. Fizyolojik anlamda, EEG gücü eşzamanlı deşarj olan nöronların sayısını yansıtır (Regan, 1989; Başar, 1998; Babiloni ve ark., 2015).

Araştırmaların amacına göre elektrotların sayısı değişebilmesine rağmen, genellikle uluslararası 10-20 sistemine göre kabul edilmiş yerleştirme düzeni uygulanmaktadır. Bu sistemde kulaklara bağlanan elektrotlar referans noktaları olarak kabul edilmektedir (Guyton ve Hall, 2011). Farklı frekans aralıklarından oluşan dalgalar üst üste gelerek istirahat EEG'si kayıtlarını oluşturmaktadır. Her bir elektrot yerleşimindeki elektriksel aktivite, amplitüd ve frekans cinsinden tarif edilmektedir. Tipik EEG kayıtlarının amplitüdü, 5 ila 200 mikrovolt arasındadır, ancak çoğu uyanık EEG kayıtlarının zemin ritmi, 20-50 mikrovolt aralığındadır. EEG, 1 ile 100 Hz arasında değişen frekans bantlarıyla tanımlanır (Miller, 2007). Bu frekans

aralıkları; delta (0,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), gama ise 30 Hz'den büyük olarak bilinmektedir.

Delta ve teta frekans bantları uyanıklıkta nadir olarak gözlenen yavaş frekanslar olarak bilinmektedir (Başar, 1998). Gözlendiği takdirde patolojik bir durum için değerlendirme gerektirebilir. Delta gücünün genliği 20-200 mikrovolt, teta gücünün genliği 5-100 mikrovolt arasında ölçülmektedir. Kişi uyanık, istirahat halinde iken EEG'de, 8-13 Hz aralığında olan alfa frekansı hakimdir, delta aktivitesi oldukça azdır (Rossini ve ark., 1991; Klimesch, 1996; Steriade M, 1999). Alfa ritmi, sağlıklı kişilerde parieto-okcipital bölgede kortikal piramidal nöronların senkronizasyonunun bir sonucu olarak beyin ağının dominant salınım aktivasyonunu yansıtır (Pfurtscheller ve Lopes da Silva, 1999). Bu nedenle "posterior dominant ritim" olarak da tanımlanmaktadır. Bu aktivite, sensorimotor bilginin iletimini ve semantik bilginin kortikal depodan alınmasını kolaylaştıran / engelleyen talamo-kortikal ve kortikokortikal etkileşimler tarafından modüle edilir (Steriade M, 1999; Brunia 1999; Pfurtscheller ve Lopes da Silva 1999). Alfa ritimlerinin bellek ve kognisyonla ilişkili olduğu (Klimesch, 1999) belirtilmektedir. Bu zemin ritmi, duyuşal ve kognitif-motor olayları sırasında desenkronizedir (Pfurtscheller ve Lopes da Silva 1999; Babiloni ve ark. 2005; Babiloni ve ark. 2006a; 2006b; 2006c; 2006d, 2006e; 2008a; 2008b).

Alfa frekansındaki salınımlar, muhtemelen yaşlanma sürecinden en çok etkilenen aktivitedir. Fizyolojik yaşlanmada kortikal salınımlarla ilgili en bilinen EEG bulgularından biri sağlıklı yaşlı kişilerin genç popülasyona göre posterior beyin bölgelerinde daha az alfa aktivitesi göstermesidir. Finnigan ve Robertson, (2011) ekibinin yaptığı çalışmada alfa yavaşlaması olmadan yavaş aktivitede, özellikle teta aktivite gücünde rölatif artışın, yaşa bağlı kognitif bozulmaya kıyasla sağlıklı nörokognitif fonksiyona işaret edebildiği belirtilmiştir.

Beta aktivitesi, hızlı aktivite olarak bilinir ve frontosantral lokalizasyonda belirgindir. Uyanık, dikkatini bir şeye yönlendirilmiş kişilerde hakim ritmdir. Jeneralize beta aktivitesi, benzodiazepin ve barbitürat gibi sedatif ilaçların kullanımına bağlı, sedasyona bağlı koma durumlarında, anksiyete ve daha az sıklıkta hipotirodide ortaya çıkabilir (Frost ve ark, 1973, Bora ve Yeni, 2016).

Günümüze kadar güncelliğini koruyan EEG, diğer nörogörüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında zamansal çözünürlüğü yüksek, girişimsel olmayan ve düşük maliyetli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle demans, epilepsi gibi hastalıkların tanısında kullanılan istirahat EEG'si, beynin elektrofizyolojik aktivitesini gözler açık ya da gözler kapalı şekilde ölçebilmektedir. Farklı durumlara ait beyin aktivitesinin değerlendirilmesi ise verinin averajlanması ve filtrelenmesi sonucu mümkün olmaktadır.

2.3.2. Alzheimer Hastalığı'nda ve HKB'de İstirahat EEG'si ve Biyobelirteç Adaylığı

İstirahat halindeki EEG ritimlerinin kantitatif analizi düşük maliyetli ve kullanışlı bir nörofizyoloji yaklaşımıdır. Seksenli yılların ortasından beri, bu analiz yöntemiyle, demansın başlangıcı ve seyri ile birlikte gözlenen EEG güç spektral değerlerinden kognitif belirteç olabilecek güvenilir indeksler hesaplamak için çalışmalar hız kazanmıştır (Stigsby ve ark, 1981; Coben ve ark., 1983, 1990; Visser ve ark., 1985; Giaquinto ve Nolf, 1986; Gueguen ve ark., 1991; Leuchter ve ark., 1993; Dierks ve ark , 1992; Szelies ve ark., 1992; Schreiter-Gasser ve ark., 1993; Benny ve ark, 2001).

AH'ye ilişkin genel görüş, EEG'de delta ve teta gücünde artış ile birlikte progresif yavaşlamanın gözlenmesidir. Çalışmalarda, AH'de posterior dominant ritimde yavaşlama, diffüz yavaş aktivitede artış (Soininen ve ark., 1982; Rae-Grant ve ark., 1987; Brenner ve ark., 1988) alfa (Letemendia ve Pampiglione, 1958; Gordon ve Sim, 1967) ve beta gücünde azalma

(Letemendia ve Pampiglione, 1958; Wiener ve Schuster, 1956) bildirilmiştir (Jeong ve ark, 2004).

Günümüzdeki HKB olguları ile yapılan EEG çalışmalarında prelinik AH'nin saptanması hedeflenmiştir (Jeong ve ark, 2004). HKB olgularının AH'ye dönme riski yüksek olduğu düşünüldüğünden (Petersen ve ark. 1999, 2018) erken tanı ve tedavi önem arzemektedir. EEG'nin erken AH tespitinde olası faydası, AH için risk faktörleri olan olgulardaki EEG değişiklikleri incelenerek değerlendirilebilmesidir. Özellikle HKB olgularındaki EEG incelemelerinin, demans semptomları görülmeden önce, AH'nin erken evrede saptanmasını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Yapısal volumetrik MRG, PET ve SPECT yöntemleri günümüzde yaygın kullanılsa da, kantitatif EEG AH'nin erken tanısı için değerli potansiyel bir yöntemdir (Wolf ve ark., 2003). Prospektif çalışmalardan giderek artan kanıtlara göre; teta aktivitesinde artış, alfa ve beta aktivitelerinde düşüş ve ortalama frekanslarda yavaşlama HKB olgular için tanı sürecinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Huang ve ark., 2000; Jelic ve ark., 2000; Jeong ve ark., 2004).

Penttila ve ark. (1985) tarafından EEG'nin izlemi ve kantitatif analizi ile AH'nin erken tanısına yardımcı olacağı ve hastalığın evresinin tanımında değerli olacağı vurgulanmıştır. Coben ve ark. (1983) tarafından yapılan bu çalışmaya benzer şekilde, hafif evre AH'de, alfa gücünde değişiklik gözlenmeksizin teta gücünde artış belirginken, ilerlemiş AH'de oksipital genlik değerinde ve alfa gücünde düşüş, diffüz irregüler yavaş dalgalar ve delta gücünde artışın daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, AH'nin erken evresindeki olguların teta gücünde artış rapor edilmiştir (Soininen ve ark 1989, Prichep ve ark, 1994). Kognitif bozukluklar ve AH'li olguların yavaş ve hızlı frekans bantlarındaki bu anormallikler arasında korelasyonlar saptanmıştır (Wiener ve Schuster, 1956; Liddle, 1958; Obrist ve ark., 1962; Roberts ve ark., 1978; Johannesson ve ark., 1979; Kaszniak ve ark., 1979; Merskey ve ark., 1980; Soininen ve

ark., 1982; Rae-Grant ve ark., 1987; Brenner ve ark., 1988; Erkinjuntti ve ark., 1988; Jeong ve ark, 2004). Kortikal nöronların ölümlerinin, aksonal patolojinin, kolinerjik eksikliklerin ve hastalığın eşlik eden diğer nöral bağlantı kesilmelerinin etkileri EEG özelliklerinde birçok değişiklikle kendini göstermektedir (Brenner ve ark 1986, Soininen ve ark, 1989). Demans genel olarak teta aktivitesinin yükselişi ile ilişkili iken, AH sürecinde meydana gelen kognitif bozukluklar posterior ritim aktivitesinde azalma ile koreledir (Jeong ve ark, 2004; McBride ve ark 2014).

Günümüzde HKB olguları ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, prelinik AH evresini saptamaya odaklanmıştır. Diğer EEG parametrelerinde farklılıklar saptandığı gibi (Elmstahl ve Rosen, 1997; Huang ve ark., 2000) sağlıklı kontrollere göre HKB olgularının teta gücünde artış bildirilmiştir (Soininen ve ark, 1991; Prichep ve ark, 1994). AH olgularının HKB ile karşılaştırıldığı çalışmalarda alfa gücünde düşüş, delta gücünde artış saptanmıştır (Huang ve ark, 2000; Jeong, 2004; Babiloni ve ark, 2004).

Geçmiş çalışmalarda, erken evre AH olgularının teta gücünde düşük sensitivite (%24) yüksek spesifisite (%100) bildirilmiştir (Coben ve ark., 1990). Erken evre demans olgularının teta gücünde de benzer şekilde düşük sensitivite ve yüksek spesifisite bildiren çalışmalar mevcuttur (Prichep ve ark. 1983; Brenner ve ark. 1986). Bu yüzden EEG frekans analizinin hafif evre AH olgularını tespit etmesindeki rolünün, en azından bu çalışmada uygulanan teknik ve EEG yöntemleriyle çok sınırlı olacağı sonucuna varılmış (Coben ve ark, 1990).

Son yıllarda istirahat EEG si ile farklı teknikler kullanılarak, AH'yi yüksek sensitivite ve spesifite ile ayıran çalışmalar bildirilmiştir. (Benny ve ark, 2001; Buscema ve ark, 2007; Babiloni ve ark, 2016; Lizio ve ark, 2016)

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmamız Mart 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında katılımcıların klinik değerlendirmeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı'nda; nöropsikolojik değerlendirmeleri ve EEG kayıtları DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışma örneklemini, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniği'ne unutkanlık şikayeti ile başvuran, nörolojik muayeneleri, nöropsikolojik testleri ve EEG kayıtları yapılmış 20 aHKB ve 20 AH tanısı alan bireylerden oluşmaktadır. Araştırmaya çeşitli toplum kaynaklarından ulaşılmış, nöropsikolojik testleri ve EEG kayıtları tamamlanmış aHKB ve AH olguları ile demografik açıdan uyumlu 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların geçmişte alınan verileri retrospektif olarak incelenmiş olup, bu bireyler araştırma kapsamında tekrar çağrılmamıştır. Araştırmada etik kurallar göz önünde bulundurularak, tüm katılımcılardan ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

Katılımcıların EEG çekimlerinde terlemeye ve göz hareketlerine bağlı olarak artefakt gözlenmiştir. Epok sayılarının yetersiz olması sebebiyle, üç sağlıklı gönüllü, iki aHKB olgusu ve üç AH olgusu çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuçta ardıl olarak belirlenen, 20 aHKB, 20 AH olgusu ile bu olgularla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri ve kognitif profilleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Katılımcıların Demografik, Klinik ve Kognitif Özellikleri

	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)	<i>p</i>	SK & aHKB	SK & AH	aHKB & AH
Yaş	71,95 ± 3,20	72,05 ± 4,49	74,15 ± 4,77	0,185 ^a	-	-	-
Eğitim	8,95 ± 5,32	9,60 ± 4,66	9,50 ± 4,92	0,906 ^a	-	-	-
Cinsiyet (K/ E)	12/8	9/11	11/9	0,626 ^b	-	-	-
El Tercihi (Sağ/Sol/Sağ- Sol)	19/1	19/1	19/0/1	0,558 ^b	-	-	-
MMDT	28,90 ± 1,07	26,45 ± 2,26	19,00 ± 6,39	< 0,001^{a*}	0,156	< 0,001	< 0,001
GDÖ	5,20 ± 4,58	8,10 ± 4,87	6,00 ± 4,43	0,136 ^a	-	-	-
Epok Sayısı	95,10 ± 11,88	97,00 ± 7,92	96,85 ± 11,40	0,819 ^a	-	-	-
Bellek	0,00 ± 0,80	-5,02 ± 1,98	-8,46 ± 1,30	< 0,001^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Dikkat/Yürütücü İşlevler	0,00 ± 0,57	-0,54 ± 0,89	-1,32 ± 0,78	< 0,001^a	0,091	< 0,001	0,007
Dil	0,00 ± 0,58	-0,90 ± 1,52	-2,35 ± 2,10	< 0,001^a	0,233	< 0,001	0,015

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ^a Tek Yönlü ANOVA, ^b ki-kare sonucunu ifade etmektedir. SK: Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, K: Kadın, E: Erkek, MMDT: Mini-Mental Durum Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, CDR: Clinical Dementia Rating. “Bellek”, “Dikkat/yürütücü işlevler” ve “Dil” farklı kognitif alanlar için oluşturulmuş kompozit skorlar olup, z değerleri sunulmuştur. Koyu renkli değerler gruplar arasında istatistiksel fark saptanan bulguları göstermektedir.

3.3.1. Sağlıklı kontroller ile aHKB ve AH olgularının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Sağlıklı kontroller, (1) kognitif işlevleri yaş, cinsiyet, ve eğitim normlarına göre normal/korunuyor olan, (2) CDR puanı 0 ve (3) MMDT skoru 27-30 arasında olan bireylerden oluşmaktadır. Sağlıklı kontroller için: (1) Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skorunun 14 ve üzerinde olması, (2) düzenli duygudurum düzenleyici, antidemans, antiepileptik gibi santral sinir sistemini etkileyen ilaç (benzodiazepin vb.) kullanımı, (3) kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı, epilepsi ya da kognitif işlevleri etkileyen psikiyatrik ya da nörolojik bir hastalığın varlığı, (4) kontrol altına alınmamış ciddi bir tıbbi hastalık varlığı, (5) serebral atrofi, beyin tümörü ya da vasküler lezyonların varlığı dışlama kriterleridir.

Amnestik HKB olguları için; (1) *National Institute on Aging/Alzheimer's Association (NIA-AA)* kriterlerine göre HKB tanısı almış olmak (Albert ve ark, 2011), (2) günlük yaşam işlevlerinin korunuyor olması, (3) bireyin kendisi ya da yakınları tarafından belirtilen unutkanlık şikayeti olması ve bellek alanını değerlendiren testlerde normatif verilerin 1.5 standart sapma altında olması dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir. Bu olgular için: (1) Yesavage GDÖ skorunun 14 ve üzerinde olması, (2) demans varlığı, (3) düzenli duygudurum düzenleyici, antidemans, antiepileptik gibi santral sinir sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı, (4) kontrol altına alınmamış ciddi bir tıbbi hastalık varlığı, (5) kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı, epilepsi ya da kognitif işlevleri etkileyen psikiyatrik ya da nörolojik bir hastalığın varlığı, (6) beyin tümörü ya da vasküler lezyonların varlığı dışlama kriterleridir.

Alzheimer olguları, NIA-AA kriterlerine göre (McKhann ve ark, 2011) çalışmaya dahil edilmiştir. AH olguları (1) günlük yaşam işlevlerinde bozulma, (2) CDR skoru 1 veya 2 olan, (3) MMDT skoru 23'ten az olan bireylerden oluşmaktadır. AH olguları için: (1) Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği skorunun 14 ve üzerinde olması, (2) düzenli duygudurum düzenleyici ya da antidemans ilaçları dışında santral sinir sistemini etkileyen bir ilaç (benzodiazepin vb.) kullanımı, (3) kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı, epilepsi veya

kognitif işlevleri etkileyen psikiyatrik ya da AH dışında nörolojik bir bozukluğun varlığı, (4) kontrol altına alınmamış ciddi bir tıbbi hastalık varlığı, (5) bellek bozukluğuna neden olabilecek beyin tümörü ya da vasküler lezyonların varlığı dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

3.4. Çalışma Materyali

Tüm katılımcılara uygulanan nöropsikolojik test verileri ve EEG kayıtları bu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişkenler:

1. Grup (3 Düzey: aHKB olguları, AH olguları ve sağlıklı kontroller)
2. Anterior-posterior elektrot yerleşimi (4 Düzey: frontal, santral, parietal, oksipital)

Bağımlı Değişkenler:

1. Delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) frekans bantlarına ait güç spektrumları
2. Nöropsikolojik test skorları

3.6. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme bataryası kullanılarak, tüm katılımcıların genel kognitif durumu, bellek, dikkat/yürütücü işlevler ve dil becerileri değerlendirilmiştir.

Nöropsikolojik test bataryaları EK-1’de sunulmuştur.

3.6.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

3.6.2. Mini-Mental Durum Testi

Folstein ve ark. (1975) tarafından geliştirilen Mini-Mental Durum Testi (MMDT), bireylerin kognitif durumunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kayıt (3 puan), kısa süreli sözel bellek (3 puan), dikkat (5 puan), dil becerileri (8 puan), zaman ve mekan oryantasyonu (10 puan) ve konstrüksiyonel beceriler (1 puan) olacak şekilde toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Yirmiyedi puan normal olarak değerlendirilirken, bireyin

27'nin altında puan alması ayrıntılı değerlendirmeyi gerektirebilmektedir (Güngen ve ark., 2002).

3.6.2.1. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (*Clinical Dementia Rating Scale, CDR*) Alzheimer tipi demansı derecelendirmede kullanılan bir ölçektir. Mental durum muayenesi sonrasında, hasta ve hasta yakınıyla yapılan görüşmelerde kullanılmaktadır. (Morris ve ark, 1993) tarafından önerilen skora göre oryantasyon, bellek, yargılama-problem çözme, işlevsellik, hobiler ve kişisel bakım alt ölçeklerine göre değerlendirilen sonuçlar 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Normal yaşlanma evre 0, kuşku demans evre 0.5, hafif şiddette demans evre 1, orta şiddette demans evre 2, ağır evre demans evre 3 ile açıklanmaktadır (Gürvit ve Baran, 2007).

3.6.2.2. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

İleri yaşta depresif semptomların değerlendirilmesinde kullanılan Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Yesavage ve ark. (1983) tarafından geliştirilmiştir. Öz bildirime dayalı 30 sorudan oluşan bu ölçekte sorular “evet” ya da “hayır” olarak cevaplanabilmektedir. Depresyona yatkınlık “1” puan ile hesaplanmaktadır. “0” alınabilecek en düşük puan iken “30” en yüksek puan olarak bildirilmiştir.

3.6.2.3. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)'nde, 15 kelimelik bir liste, her kelime bir saniye hızında olacak şekilde yüksek sesle toplam on kez okunur. Bireyden her okuma sonunda olabildiğince kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir. Yaklaşık 30 dakika geçtikten sonra değerlendirmenin ikinci aşamasında, bu kelimeler tekrar okunmaz ancak, bireyin aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. Hatırlanamayan her bir kelimeye karşılık semantik ve fonemik çeldiricilerin bulunduğu bir listeden kelimeleri tanıması istenir. İlk denemeden sonra bireyin hatırladığı kelime sayısı “anlık bellek puanı”, tüm denemelerde hatırlanan kelime sayılarının

toplanması ile “öğrenme puanı”, 30 dakika sonrasındaki ikinci aşamada bireyin hatırladığı kelime sayısı “kendiliğinden hatırlama puanı”, hatırlanamayan kelimelerin çeldiriciler arasından seçilerek hatırlandığını gösteren puan “tanıma” puanı olarak ifade edilmektedir (Öktem 1992; 2011).

3.6.2.4. Stroop Testi Çapa Formu

Stroop Testi Çapa Formu, “kırmızı, yeşil ve mavi” renkli 60 kutucuktan, kelimeler ile uyumsuz renklerle yazılmış 60 “kırmızı, yeşil ve mavi” kelimelerinden oluşmaktadır. İlk aşamada, bireyden olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde 60 adet kutucuğun renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada, uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okuması, üçüncü aşamada ise uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci ve üçüncü aşamalar arasında geçen süre enterferansa duyarlılığı, hata sayısı ise inhibisyon becerisini değerlendirmektedir (Stroop, 1935). Testin Türkçe geçerlik güvenirliği Emek-Savaş ve ark. (2018) tarafından yapılmıştır.

3.6.2.5. WMS- R Sayı Menzili Testi

Sayı Menzili Testi (SMT), sekiz çift rastgele sayı dizisini kapsayan İleri SMT ve yedi çift rastgele sayı dizisini kapsayan Geri SMT’den oluşmaktadır. İleri SMT’de her bir sayı bir saniyeye karşılık gelecek biçimde okunur ve bireyden sayıları aynı sıra ile tekrarlaması beklenir. Geri SMT’de ise, sayılar aynı şekilde okunur, bu defa bireyden sayıları sondan başa tekrarlaması istenir. İki sayı menziline de üst üste hata yapıldığında test sonlandırılır (Karakas, 1996).

3.6.2.6. Sözel Akıcılık Testleri

Kategorik ve leksikal akıcılığı değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır. Sözel kategorik akıcılık testinde bireyden bir dakika içerisinde mümkün olduğunca fazla hayvan ismi söylemesi istenir. Sözel leksikal akıcılık testinde ise, yine bir dakika içerisinde sırasıyla K-A-S harfleri ile başlayıp, özel isim içermeyen kelimeler söylemesi beklenir (Tumaç, 1997).

3.6.2.7. Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi'nin kısa formunda bireye 15 adet nesne resmi gösterilerek adlandırması beklenir. Birey adlandırma yapamadığında semantik ipucu, bu ipucundan faydalanamaz ise fonemik ipucu verilir. Bireyin semantik ipucundan yararlanma sayısı fazla ise görsel-mekansal işlevler ile ilgili bir bozulma olabileceği düşünülürken, fonemik ipucundan fazla sayıda yararlanması adlandırılma becerisine ilişkin bir bozulma olarak yorumlanabilmektedir (Kaplan ve ark, 2001).

3.6.3. Elektrofizyolojik Kayıtlama ve Analiz

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, EEG Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen EEG kayıtları, ses ve elektrik yalıtımı bulunan izole bir odada alınmıştır. EEG kaydı, elastik bir kep (EasyCap; Brain Products GmbH; Gilching, Germany) üzerine uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş 30 Ag/AgCl elektrottan alınmıştır. Kulak elektrotları (A1 + A2) referans olarak kullanılmıştır. Elektrookulogram (EOG), sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 k Ω 'un altında tutulmuştur. EEG, 0.01 – 70 Hz band limiti olan BrainAmp 32-kanal DC amplifier cihazı (Brain Products GmbH; Gilching, Germany) ile 500 Hz örnekleme hızında dijital ortama aktarılmıştır.

Tüm katılımcılardan dört dakikalık gözler açık, dört dakikalık gözler kapalı istirahat EEG kayıtları alınmıştır. Yalnızca dört dakikalık gözler kapalı EEG kayıtları analize dahil edilmiştir. Tüm EEG analizleri, Vision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH; Gilching, Germany) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. EEG verisine 50 Hz Notch filtresi uygulandıktan sonra 2000 ms'lik dilimlere ayrılmıştır. EOG, elektromiyografi, elektrokardiyografi ve deri potansiyellerini içeren artefaktlı epoklar otomatik olarak elenmiş ve manuel olarak kontrol edilmiştir. Epok sayılarının, sağlıklı ve hasta grupları arasında dengeli dağılımına dikkat edilmiştir. Her bir frekans bandında genlik değerlerinin elde edilmesi için

Hızlı Fourier Dönüşümü (*Fast Fourier Transform – FFT*) uygulanmıştır. Hızlı Fourier dönüşümü ile amplitüd-zaman olarak kaydedilen EEG sinyali frekans boyutuna dönüştürülmektedir. Böylece, zaman bilgisi kaybedilmekte, her bir frekans aralığı için güç spektrumları elde edilmektedir. Bu uygulama sonrası her bir katılımcı için ortalama hesaplanmış ve delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) frekans bantlarında güç değerleri otomatik olarak ölçülüp, manuel olarak kontrol edilmiştir. Ölçümler, F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z, O₂ elektrot yerleşimlerinde yapılmıştır. Her frekans bandı için, Frontal (F₃, F_z, F₄), Santral (C₃, C_z, C₄), Parietal (P₃, P_z, P₄) ve Oksipital (O₁, O_z, O₂) elektrot yerleşimindeki ölçümlerin ortalamaları alınarak analizlere dahil edilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

2018 yılının Mart ayında literatür okuması ile araştırmaya başlanmıştır. Mayıs-Aralık 2018 tarihleri arasında, nöropsikolojik testlerin ve EEG kayıtlarının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analizler, Aralık 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında tamamlanarak, Ocak-Mart 2019 tarihlerinde rapor ve yayınların hazırlığı tamamlanmıştır.

Tablo 2. Araştırma Takvimi

Araştırma Planı	
Literatür Okuma	Mart - Haziran 2018
Nöropsikolojik test ve elektrofizyolojik ölçümlerin retrospektif olarak incelenmesi	Mayıs - Aralık 2018
İstatistiksel Analizler	Aralık 2018 - Ocak 2019
Rapor ve yayınların hazırlanması	Ocak - Nisan 2019
Araştırma Bulgularının Sunumu	Nisan 2019

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

ROC eğrisi analizleri MedCalc 18.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) programı kullanılarak, diğer istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY) paket programı ile yapılmıştır.

3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının nöropsikolojik test verileri aynı kognitif alanları değerlendirmek üzere birleştirilmiştir. Aynı kognitif alanı değerlendiren test skorlarından bellek, dikkat/yürütücü işlevler, dil becerilerinden oluşan üç ayrı kompozit değişken oluşturulmuştur. Kompozit değişkenleri oluşturmak için aynı alanı değerlendiren test skorları önce z-skorlara dönüştürülmüş, bu skorlar toplanarak kompozit değişkene dahil edilen nöropsikolojik test sayısına bölünmüştür. Bellek değişkeni; SBST toplam öğrenme ve serbest hatırlama skorları, dikkat/yürütücü işlevler değişkeni; Stroop testi Çapa formu enterferans süresi, ileri sayı menzili, geri sayı menzili, leksikal akıcılık testi skorları, dil değişkeni; Boston adlandırma testi ve kategorik akıcılık testi skorlarından oluşmaktadır. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının kognitif profilleri Tek Yönlü ANOVA ile karşılaştırılmıştır.

3.8.2. Frekans Bantlarına Göre Güç Spektrumu Analizleri

İstirahat EEG'si ölçümlerinden elde edilen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) güç değerleri tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Olgular arası faktör olarak Grup [3 Düzey: aHKB, AH, Sağlıklı Kontoller] ve olgu içi faktör olarak Anterior-Posterior Elektrot Yerleşimi [4 Düzey: Frontal, Santral, Parietal, Oksipital] alınmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. İleri analizlerde gruplar arası karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8.3. Korelasyon Analizleri

Katılımcıların dikkat/yürütücü işlevler, bellek ve dil skorları ve frekans bantlarındaki güç değerleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler, önce tüm gruplar için, sonrasında her grup ayrı ayrı dahil edilerek yapılarak, Bonferroni düzeltmesi yapılan değerler dikkate alınmıştır.

3.8.4. ROC Eğrisi Analizleri

İstatistiksel olarak anlamlılık saptanan frekans bantlarına ilişkin güç değerlerinin sağlıklı kontroller - aHKB, sağlıklı kontroller - AH ve aHKB-AH olgularını ayırt ediciliğinin belirlenmesi için ROC eğrisi yöntemi kullanılarak, duyarlılık ve özgüllük değerleri, kesme puanları, ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve) ve %95 güven aralıkları incelenmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Katılımcıların koopere olmaması nedeniyle katılımcı sayısının az olması araştırmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

3.10. Etik Kurul Onayı

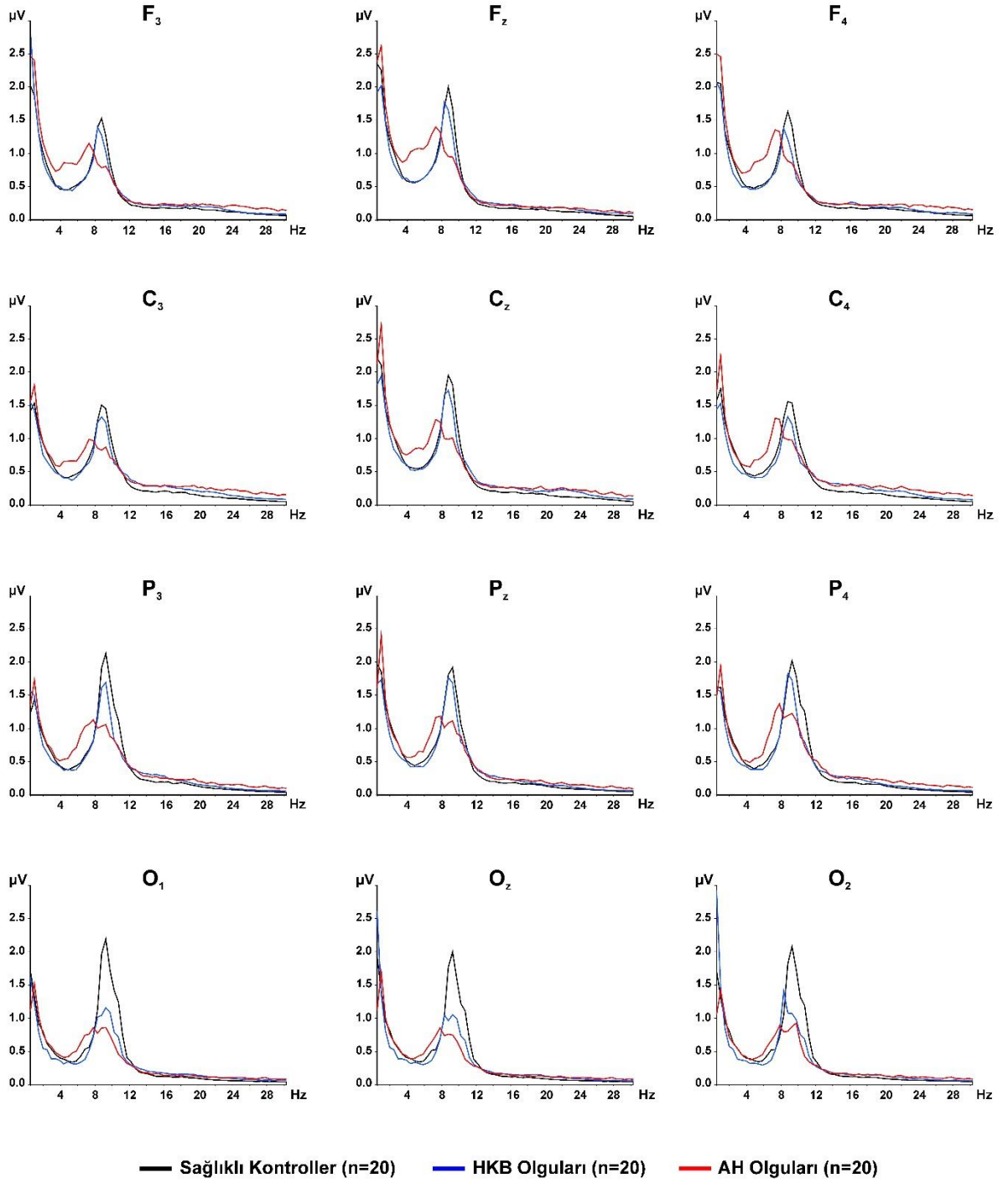
Bu tez çalışması 15.02.2018 tarih ve 3815-GOA protokol numaralı 2018/05-09 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmış “Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Testler, EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller ve Osilasyonlar ile Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi” adlı münferit araştırma projesi kapsamında alınmış olan nöropsikolojik değerlendirme verilerini ve EEG kayıtlarını içermektedir (EK-2). Çalışmaya katılan tüm olgulardan ve sağlıklı gönüllülerden münferit araştırma kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır (EK-3).

4. BULGULAR

4.1. Spontan Frekanslarına göre Güç Analizleri

Grupların delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2 (20-30 Hz) frekans bantlarına ait güç ortalamaları Şekil 1’de gösterilmiştir.





Şekil 1. Sağlıklı kontroller, aHKB ve AH olgularının frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden ölçülen delta (0.5-3.9 Hz), teta (4-7.9 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa 1 (8-10.4 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta (13-30 Hz), beta 1 (13-20), beta 2

4.1.1. Spontan Delta Gücü (0.5- 3.9 Hz) Değerleri

Alzheimer Hastaları ve aHKB olgularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde delta gücünde grup farkı bulunmuştur [$F_{(2,57)}=8,353$; $p=0,001$]. AH olgularının delta gücü sağlıklı kontrollerden ($p=0,003$) ve aHKB ($p=0,002$) olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Ayrıca AP x GRUP etkileşim etkisi saptanmıştır [$F_{(6,171)}=2.621$; $p=0,038$]. AH olguları, frontal ($p=0,009$), santral ($p=0,001$) ve parietal ($p=0,001$) elektrot yerleşimlerinde, sağlıklı kontrollerden yüksek delta gücü göstermiştir. Ayrıca AH olguları yine frontal ($p=0,004$) santral ($p<0,001$), parietal ($p=0,002$) alanlarda aHKB olgularından yüksek delta gücü göstermiştir.

AP ana etkisi saptanmıştır [$F_{(3,171)}=25.188$; $p<0,001$]. Oksipital alanlarla karşılaştırıldığında en yüksek delta gücü, frontal, santral, parietal alanlardan kaydedilmiştir (tümü için; $p<0,001$).

Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan delta gücü değerleri Tablo 3 ve Grafik 1’de gösterilmiştir.

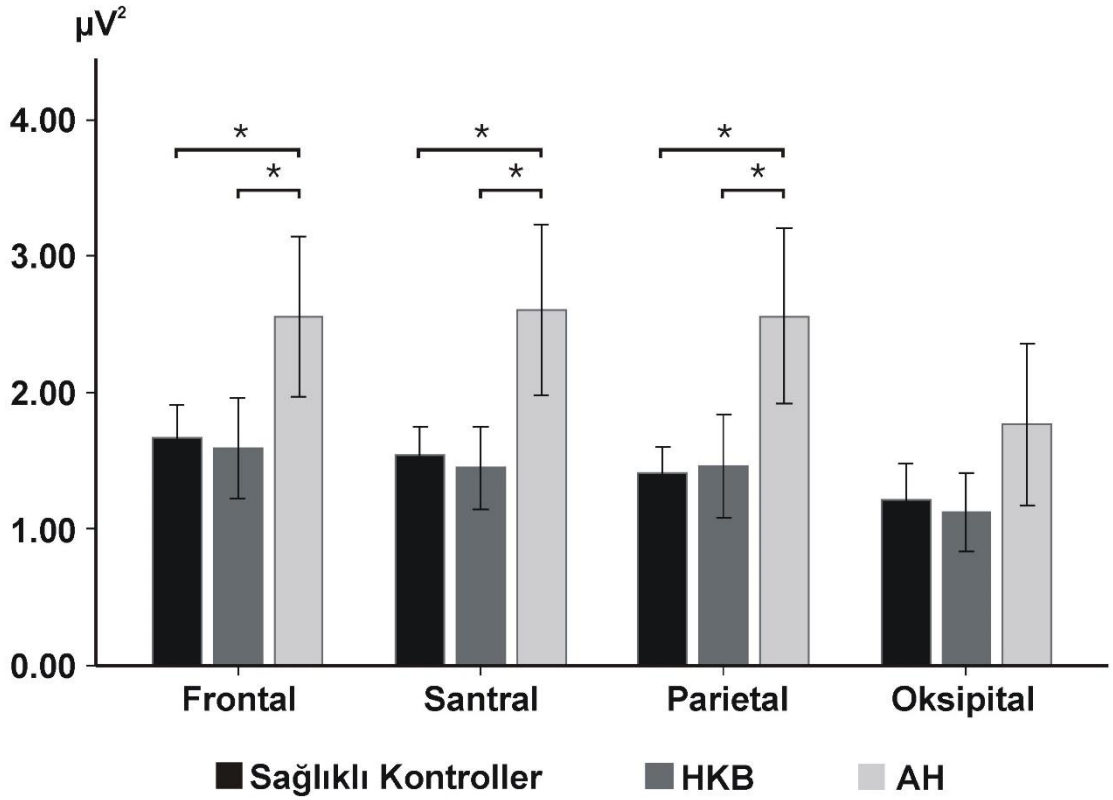
Tablo 3. Grupların delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)	İleri Analizler		
				SK & aHKB	SK & AH	aHKB & AH
Frontal	1,67 ± 0,52	1,59 ± 0,79	2,55 ± 1,25	1,000	0,009	0,004
Santral	1,54 ± 0,43	1,45 ± 0,65	2,61 ± 1,34	1,000	0,001	<0,001
Parietal	1,41 ± 0,40	1,46 ± 0,80	2,56 ± 1,38	1,000	0,001	0,002
Oksipital	1,21 ± 0,57	1,12 ± 0,61	1,77 ± 1,27	1,000	0,151	0,072

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK: Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.

Koyu renkli değerler gruplar arasında istatistiksel fark saptanan bulguları göstermektedir.



Grafik 1. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama delta gücü değerleri. “*” elektrot yerleşimleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir $p < 0.05$.

4.1.2. Spontan Teta Gücü (4- 7.9 Hz) Değerleri

Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde teta gücünde grup farkı bulunmuştur [$F_{(2,57)}=5.038$; $p=0,010$]. AH olgularının teta gücü sağlıklı kontrollerden ($p=0,027$) ve aHKB ($p=0,022$) olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Ayrıca AP x GRUP etkileşim etkisi saptanmıştır [$F_{(6,171)}=3.537$; $p=0,020$]. AH olguları, frontal ($p=0,009$), santral ($p=0,022$) ve parietal ($p=0,039$) elektrot yerleşimlerinde, sağlıklı kontrollerden yüksek teta gücü göstermiştir. Ayrıca AH olguları yine frontal ($p=0,014$) santral ($p=0,025$), parietal ($p=0,026$) alanlarda aHKB olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek teta gücü göstermiştir.

AP ana etkisi saptanmıştır [$F_{(3,171)}=9.286$; $p=0,001$]. Frontal elektrot yerleşimlerinden kaydedilen teta gücü, santral ve oksipital elektrot yerleşimlerinden istatistiksel olarak anlamlı

düzye de yüksektir (tümü için; $p<0,005$). Santral ve parietal elektrot yerleşimlerinden kaydedilen teta gücü ise, oksipital alanlardan anlamlı düzeyde yüksektir (tümü için; $p<0,042$). Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan teta gücü değerleri Tablo 4 ve Grafik 2’de gösterilmiştir.

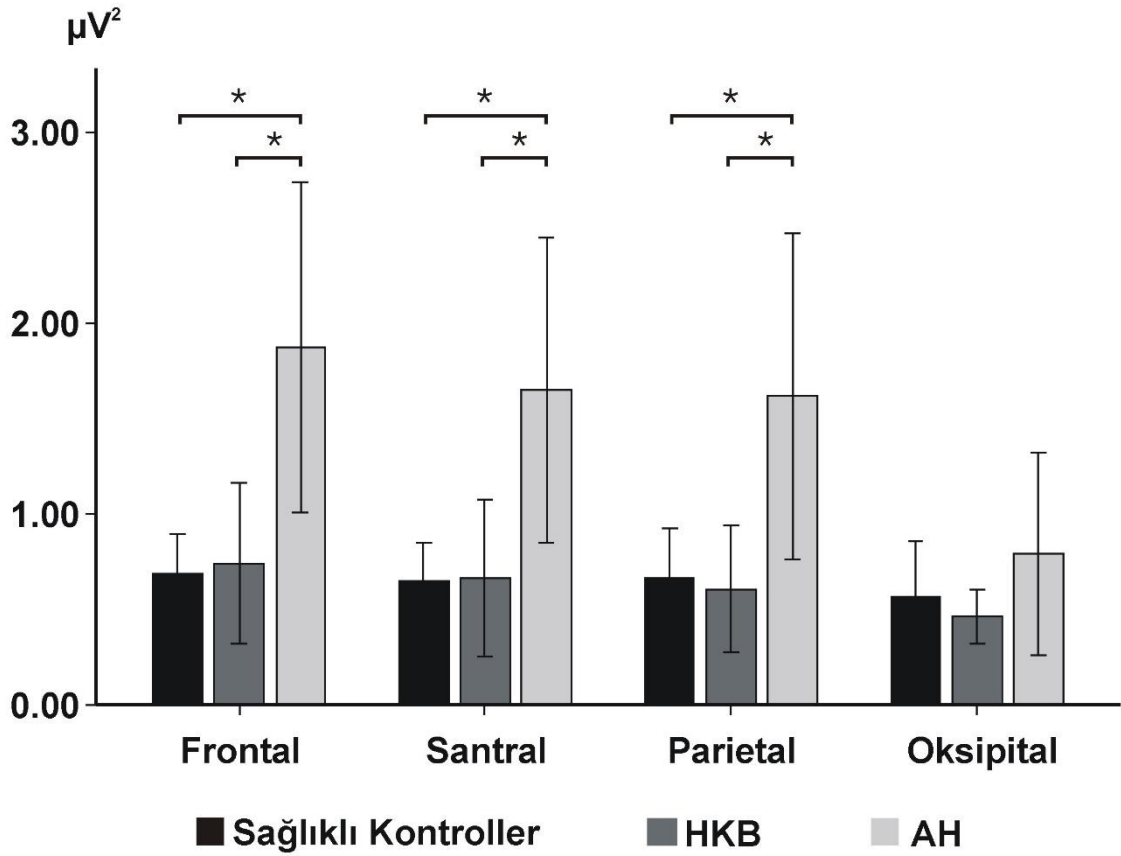
Tablo 4. Grupların teta gücü (4-7.9 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)	İleri Analizler		
				SK & aHKB	SK & AH	aHKB & AH
Frontal	0,69 ± 0,45	0,74 ± 0,90	1,87 ± 1,85	1,000	0,009	0,014
Santral	0,65 ± 0,44	0,66 ± 0,88	1,65 ± 1,71	1,000	0,022	0,025
Parietal	0,66 ± 0,56	0,61 ± 0,71	1,62 ± 1,82	1,000	0,039	0,026
Oksipital	0,56 ± 0,63	0,46 ± 0,30	0,79 ± 1,13	1,000	1,000	0,534

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK:Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.

Koyu renkli değerler gruplar arasında istatistiksel fark saptanan bulguları göstermektedir.



Grafik 2. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama teta gücü değerleri. “*” elektrot yerleşimleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir $p < 0.05$.

4.1.3. Spontan Alfa Gücü (8-13 Hz) Değerleri

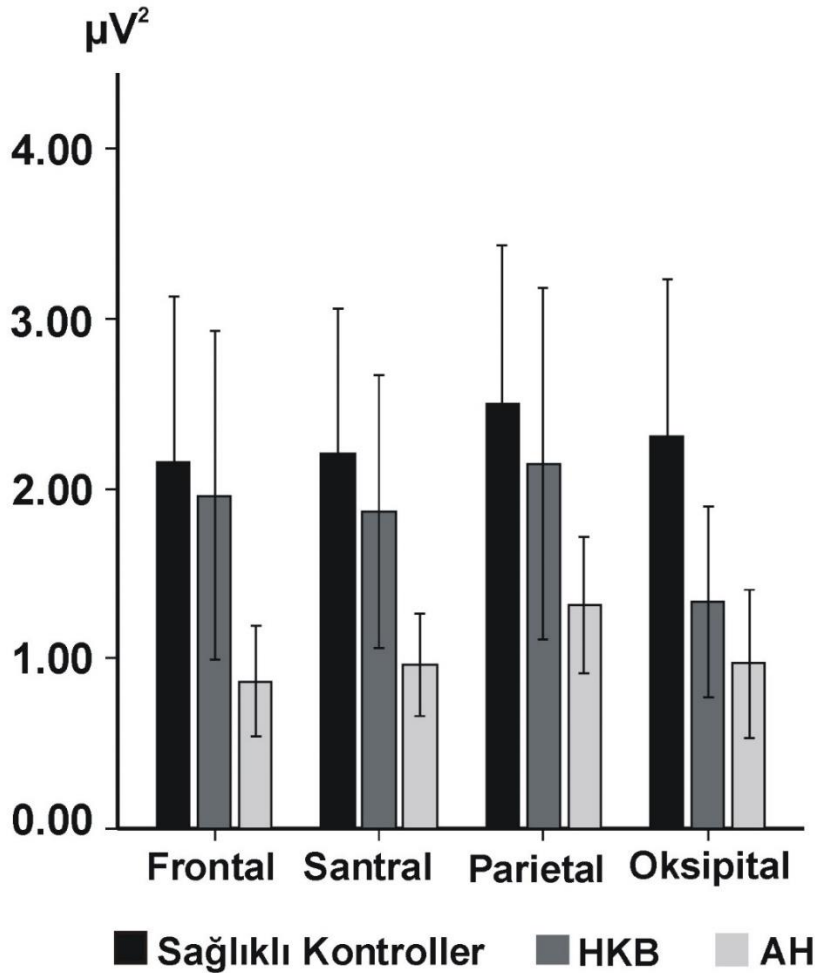
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde alfa gücünde grup farkı bulunmuştur [$F_{(2,57)} = 3.837$; $p = 0,027$]. AH olgularının alfa gücü sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p = 0,025$). AP ana etkisi saptanmıştır [$F_{(3,171)} = 3.387$; $p = 0,040$]. Parietal elektrot alanında kaydedilen alfa gücü, oksipital alandan anlamlı düzeyde yüksektir ($p = 0,013$). Sağlıklı kontrollerin, aHKB olgularının ve AH olgularının spontan alfa gücü değerleri Tablo 5 ve Grafik 3’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grupların alfa gücü (8-13 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	2,15 ± 2,09	1,96 ± 2,06	0,87 ± 0,69
Santral	2,21 ± 1,81	1,87 ± 1,71	0,96 ± 0,65
Parietal	2,50 ± 2,00	2,15 ± 2,20	1,32 ± 0,85
Oksipital	2,31 ± 1,96	1,32 ± 1,20	0,97 ± 0,94

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK:Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.



Grafik 3. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama alfa gücü değerleri.

4.1.4. Spontan Alfa 1 Gücü (8- 10.4 Hz) Değerleri

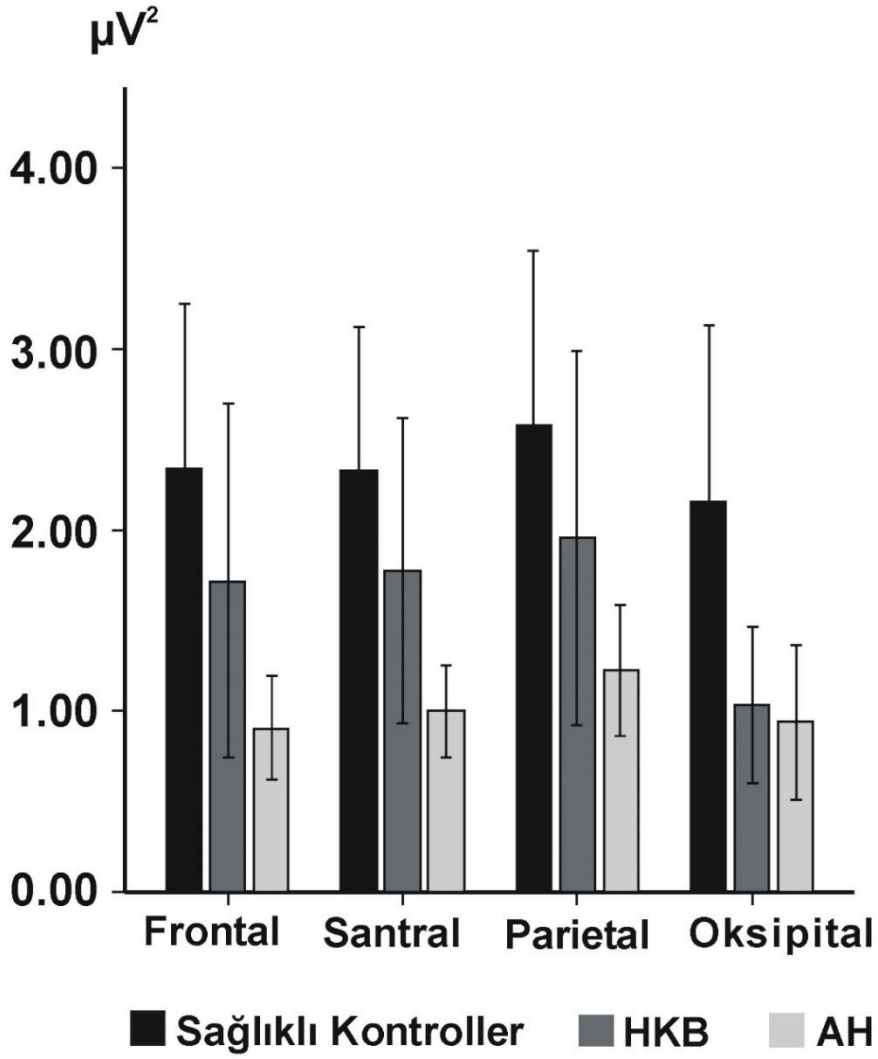
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde alfa 1 gücünde grup farkı bulunmuştur [$F_{(2,57)}=4.209$; $p=0,020$]. AH olgularının alfa 1 gücü sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,016$). AP ana etkisi saptanmıştır [$F_{(3,171)}=5.195$; $p=0,007$]. Parietal elektrot alanında kaydedilen alfa 1 gücü, oksipital alandan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$). Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan alfa 1 gücü değerleri Tablo 6 ve Grafik 4’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Grupların alfa 1 gücü (8-10.4 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	2,34 ± 1,96	1,72 ± 2,09	0,91 ± 0,61
Santral	2,33 ± 1,70	1,78 ± 1,81	1,00 ± 0,54
Parietal	2,58 ± 2,05	1,96 ± 2,20	1,23 ± 0,78
Oksipital	2,16 ± 2,07	1,03 ± 0,92	0,94 ± 0,91

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK:Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.



Grafik 4. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama alfa 1 gücü değerleri.

4.1.5. Spontan Alfa 2 Gücü (10,5 – 13 Hz) Değerleri

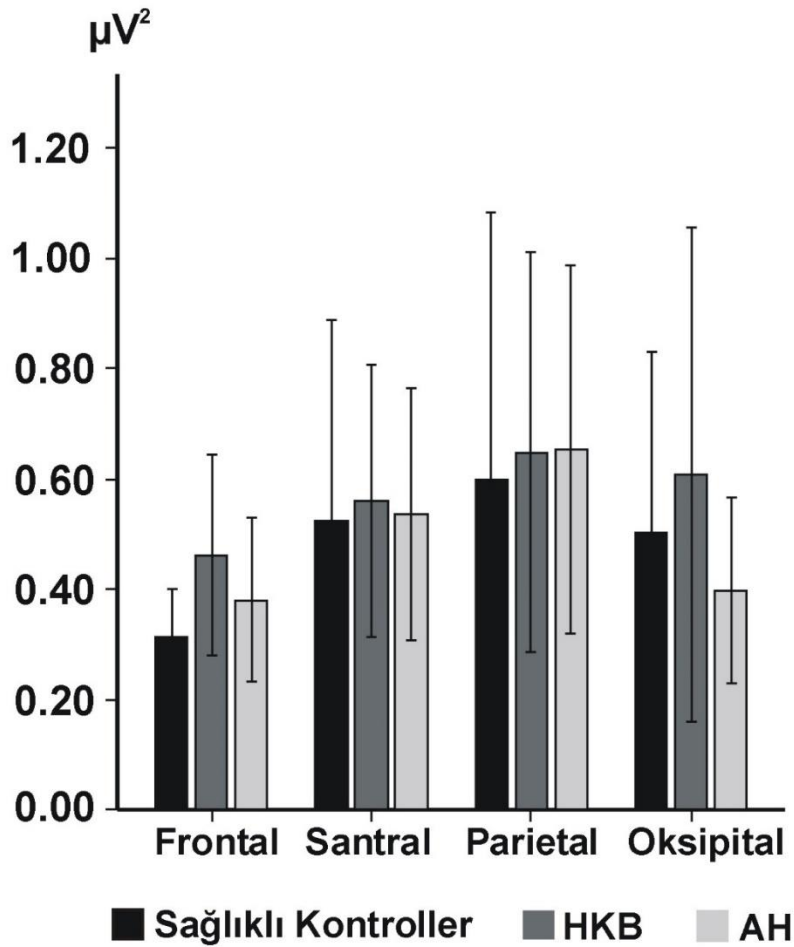
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde aHKB olguları ve AH olguları ile sağlıklı kontrollerin spontan EEG çekimlerine ait alfa 2 gücü açısından grup farkı saptanmamıştır [$F_{(2,57)}=0.140$; $p=0,869$]. Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan alfa 2 gücü değerleri Tablo 7 ve Grafik 5’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grupların alfa 2 gücü (10.5-12.9 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	0,31 ± 0,19	0,46 ± 0,39	0,38 ± 0,32
Santral	0,52 ± 0,78	0,56 ± 0,53	0,54 ± 0,49
Parietal	0,61 ± 1,04	0,65 ± 0,77	0,65 ± 0,72
Oksipital	0,50 ± 0,70	0,61 ± 0,96	0,40 ± 0,36

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK:Sağlıklı kontroller, aHB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.



Grafik 5. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama alfa 2 gücü değerleri.

4.1.6. Spontan Beta Gücü (13 – 30 Hz) Değerleri

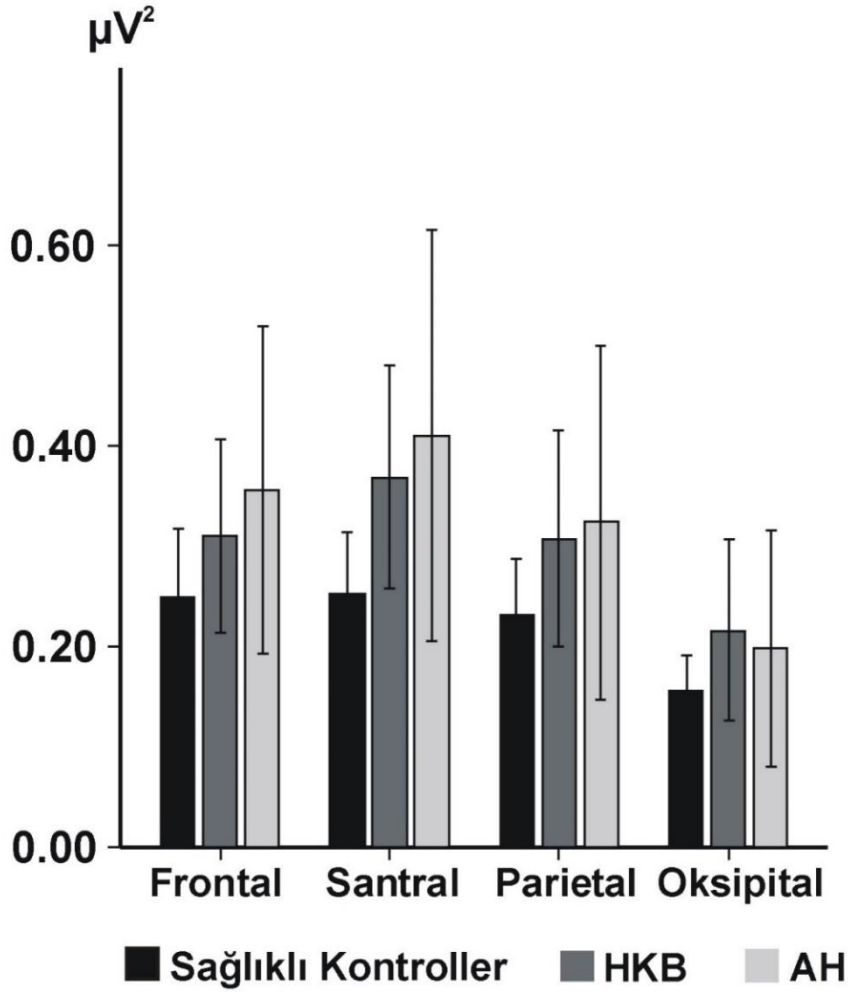
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde aHKB olguları ve AH olguları ile sağlıklı kontrollerin spontan EEG çekimlerine ait beta gücü açısından grup farkı saptanmamıştır [$F_{(2,57)}=0.972$; $p=0,385$]. Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan beta gücü değerleri Tablo 8 ve Grafik 6'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların beta gücü (13-30 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	0,25 ± 0,15	0,31 ± 0,21	0,36 ± 0,35
Santral	0,25 ± 0,13	0,37 ± 0,24	0,41 ± 0,44
Parietal	0,23 ± 0,12	0,31 ± 0,23	0,32 ± 0,38
Oksipital	0,16 ± 0,07	0,22 ± 0,19	0,20 ± 0,25

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK: Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.



Grafik 6. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama beta gücü değerleri.

4.1.7. Spontan Beta 1 Gücü (13 – 20 Hz) Değerleri

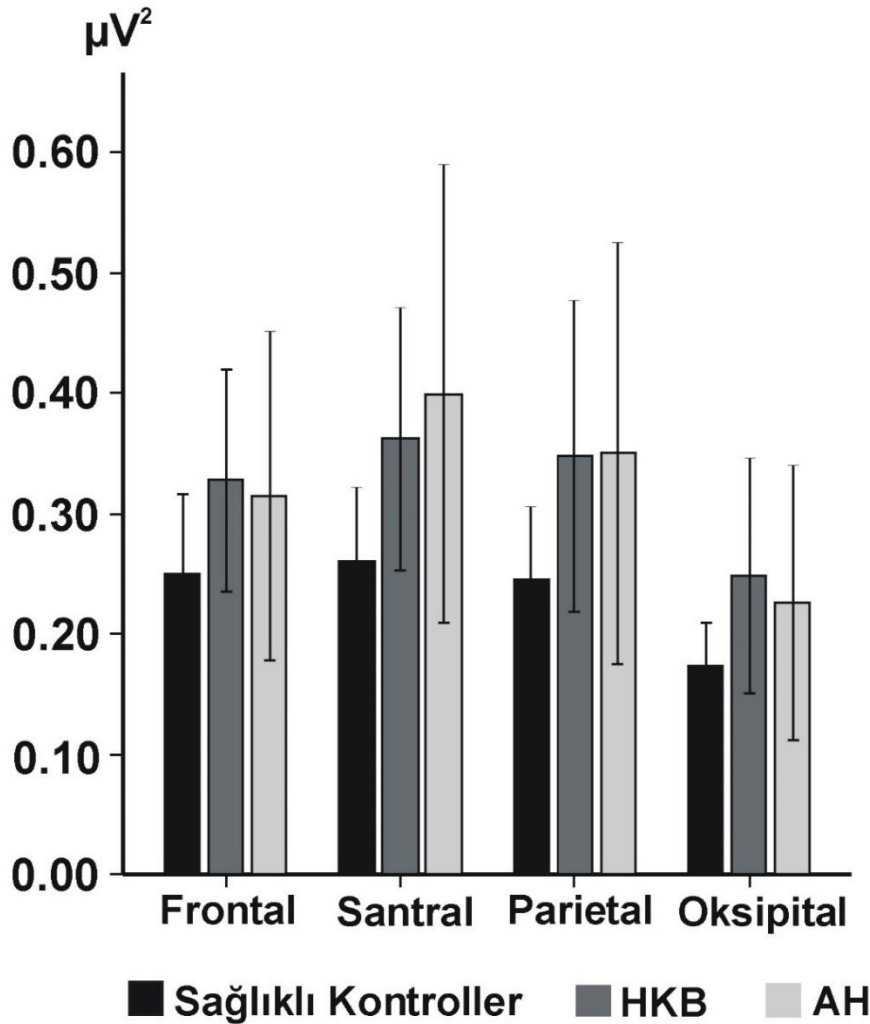
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde aHKB olguları ve AH olguları ile sağlıklı kontrollerin spontan EEG çekimlerine ait beta 1 gücü açısından grup farkı saptanmamıştır [$F_{(2,57)}=1.010$; $p=0,371$]. Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan beta 1 gücü değerleri Tablo 9 ve Grafik 7’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların beta 1 gücü (13-20 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	0,25 ± 0,14	0,33 ± 0,20	0,31 ± 0,29
Santral	0,26 ± 0,13	0,36 ± 0,23	0,40 ± 0,41
Parietal	0,25 ± 0,13	0,35 ± 0,28	0,35 ± 0,37
Oksipital	0,17 ± 0,08	0,25 ± 0,21	0,23 ± 0,24

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK:Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı.



Grafik 7. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama beta 1 gücü değerleri.

4.1.8. Spontan Beta 2 Gücü (20 – 30 Hz) Değerleri

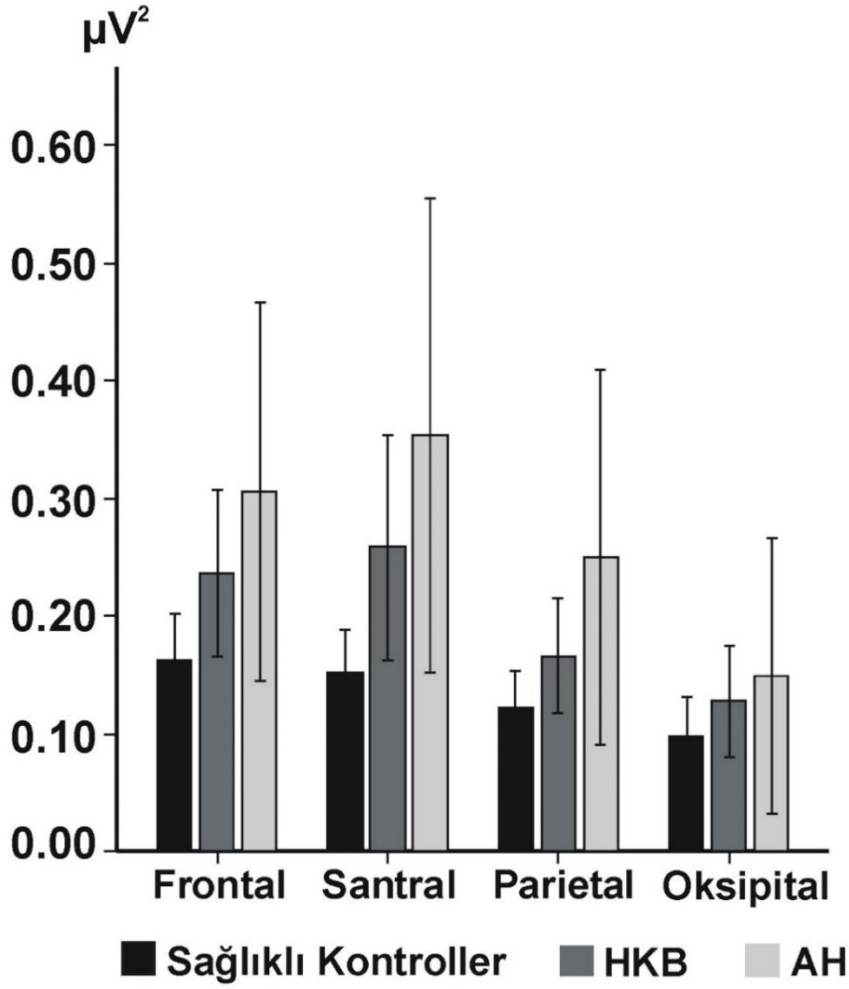
Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA analizinde aHKB olguları ve AH olguları ile sağlıklı kontrollerin spontan EEG çekimlerine ait beta 2 gücü açısından grup farkı saptanmamıştır [$F_{(2,57)}=2.010$; $p=0,143$]. Sağlıklı kontrollerin, aHKB olguları ve AH olgularının spontan beta 2 gücü değerleri Tablo 10 ve Grafik 8’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Grupların beta 2 gücü (20-30 Hz) değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontroller (n=20)	aHKB Olguları (n=20)	AH Olguları (n=20)
Frontal	0,16 ± 0,09	0,24 ± 0,15	0,31 ± 0,34
Santral	0,15 ± 0,08	0,26 ± 0,20	0,35 ± 0,43
Parietal	0,12 ± 0,07	0,17 ± 0,11	0,25 ± 0,34
Oksipital	0,10 ± 0,07	0,13 ± 0,10	0,15 ± 0,25

Veriler mikrovolt kare (μV^2) cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

SK: Sağlıklı kontroller, aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

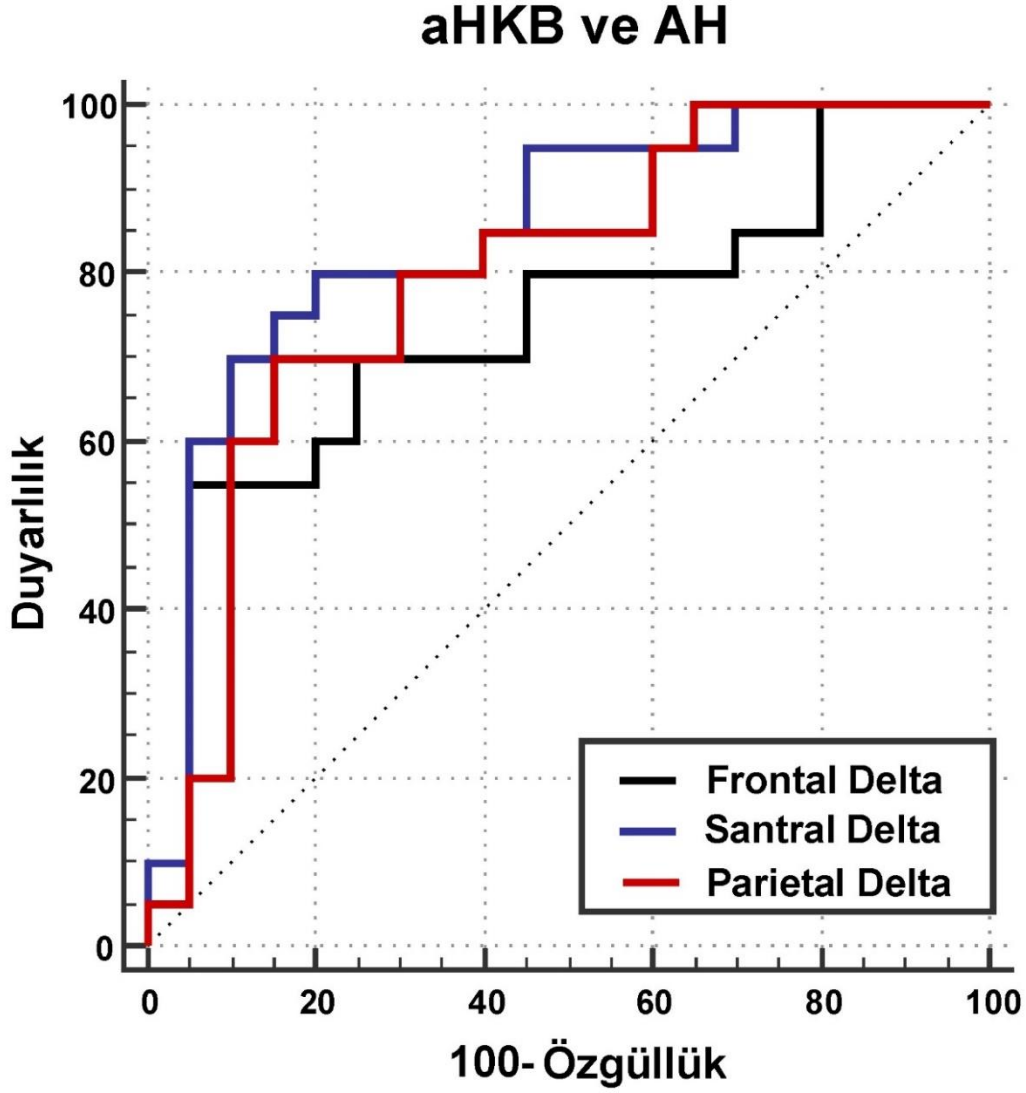


Grafik 8. Grupların frontal, santral, parietal ve oksipital elektrot yerleşimlerinden kaydedilen ortalama beta 2 gücü değerleri.

4.2. Delta ve Teta Gücüne ait ROC Analizi Bulguları

ROC eğrisi altında kalan alan, sağlıklı kontroller ile AH olgularını ve HKB olguları ile AH olgularını birbirinden ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı değerler göstermiştir. Amnestik HKB ve AH olgularının frontal delta gücünde (AUC=0.742; p=0,003) 1,80 mikrovolt kesme noktasında %70,0 duyarlılık %75,0 özgüllük değeri ile; santral delta gücünde (AUC=0.848; p<0,001) 1,71 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile; parietal delta gücünde (AUC=0.795; p=0,001) 1,69 mikrovolt kesme noktasında

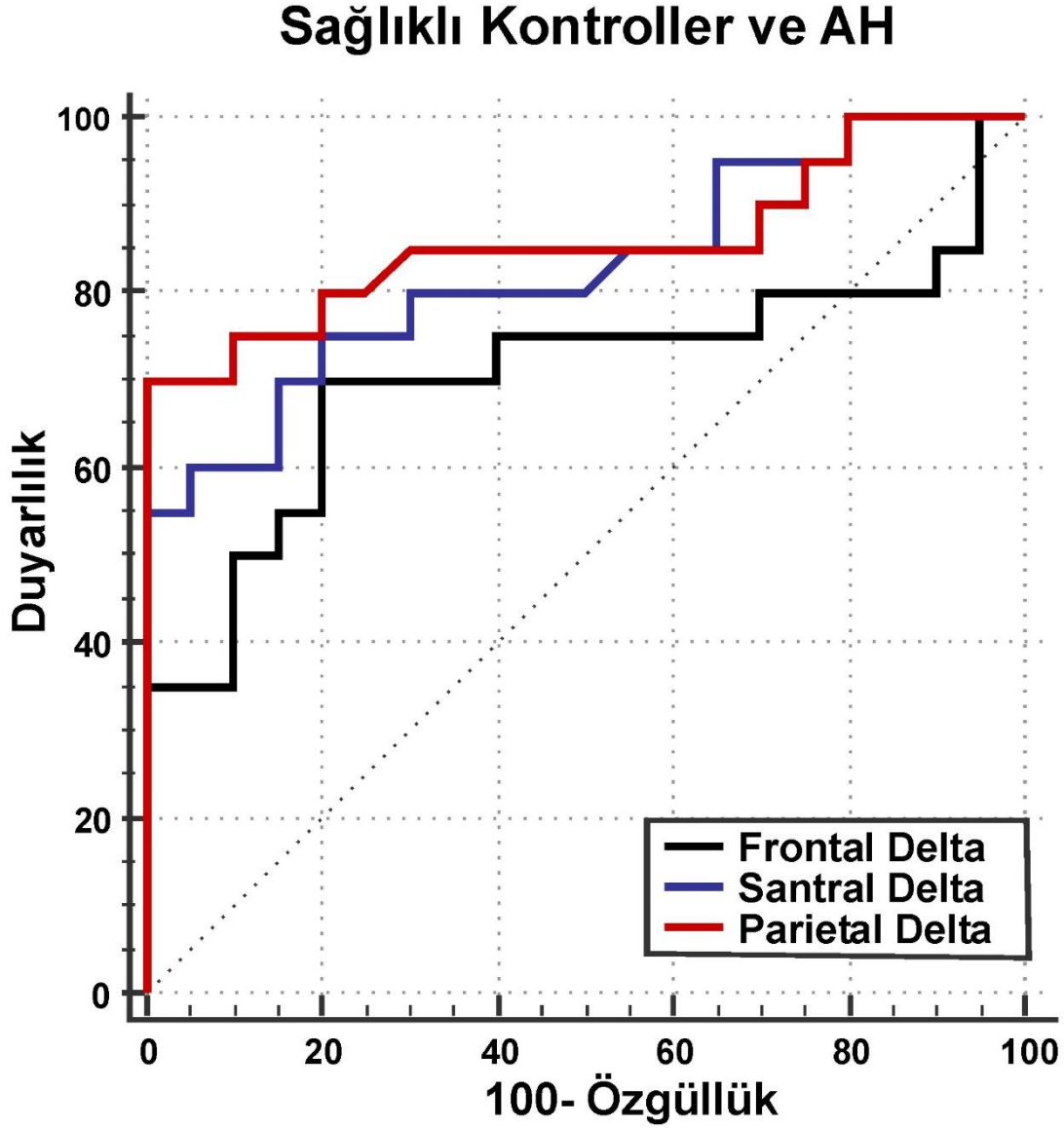
%80,0 duyarlılık %70,0 özgüllük değeri ile aHKB ve AH gruplarını ayırt edebildiği saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Amnestik HKB ve AH grupları için delta gücünün ROC eğrisi

Sağlıklı kontroller ve AH gruplarının frontal delta gücünde (AUC=0.705; p=0,023) 1,91 mikrovolt kesme noktasında %70,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile; santral delta gücünde (AUC=0.826; p<0,001) 1,71 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %70,0 özgüllük değeri ile; parietal delta gücünde (AUC=0.859; p<0,001) 1,73 mikrovolt kesme noktasında

%80,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile sağlıklı kontroller ve AH gruplarını ayırt edebildiği saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve AH grupları için delta gücünün ROC eğrisi.

Amnestik HKB ve AH olgularının frontal teta gücünde (AUC=0.760; p=0,002) 0,75 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile; santral teta gücünde (AUC=0.749; p=0,003) 0,55 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %75,0 özgüllük değeri ile; parietal teta gücünde (AUC=0.693; p=0,027) 0,47 mikrovolt kesme noktasında

%70,0 duyarlılık %60,0 özgüllük değeri ile aHKB ve AH gruplarını ayırt edebildiği saptanmıştır.

Sağlıklı kontroller ve AH gruplarının frontal teta gücünde (AUC=0.750; p=0,002) 0,72 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %65,0 özgüllük değeri ile; santral teta gücünde (AUC=0.722; p=0,010) 0,41 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %40,0 özgüllük değeri ile sağlıklı kontroller ve AH gruplarını ayırt edebildiği saptanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve) ve %95 güven aralıkları Tablo 11’de gösterilmiştir.



Tablo 11. Delta (0.5-3.9 Hz) teta (4-7.9 Hz) gücünün duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Kesme Değeri (µV)	Duyarlılık	Özgüllük	AUC (Güven Aralığı % 95)	p
Delta (0.5-3.9 Hz)					
<i>SK & AH</i>					
Frontal	>1,91	70.00	80.00	0.705 (0.540 - 0.838)	0,0227
Santral	>1,71	80.00	70.00	0.826 (0.674 - 0.927)	<0,0001
Parietal	>1,73	80.00	80.00	0.859 (0.712 - 0.948)	<0,0001
<i>HKB & AH</i>					
Frontal	> 1,80	70.00	75.00	0.742 (0.580 - 0.867)	0,0030
Santral	>1,71	80.00	80.00	0.848 (0.699 - 0.941)	<0,0001
Parietal	>1,69	80.00	70.00	0.795 (0.638 - 0.906)	0,0001
Teta (4-7.9 Hz)					
<i>SK & AH</i>					
Frontal	>0,72	75.00	65.00	0.750 (0.588-0.873)	0,0025
Santral	>0,41	80.00	40.00	0.722 (0.558-0.852)	0,0102
Parietal	>0,37	80.00	45.00	0.645 (0.478-0.790)	0,1160
<i>HKB & AH</i>					
Frontal	>0,75	75.00	80.00	0.760 (0.599-0.881)	0,0024
Santral	>0,55	75.00	75.00	0.749 (0.587-0.872)	0,0033
Parietal	>0,47	70.00	60.00	0.693 (0.527-0.828)	0,0274

SK: Sağlıklı kontroller, HKB: Hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı.

4.3. Korelasyon Analizleri

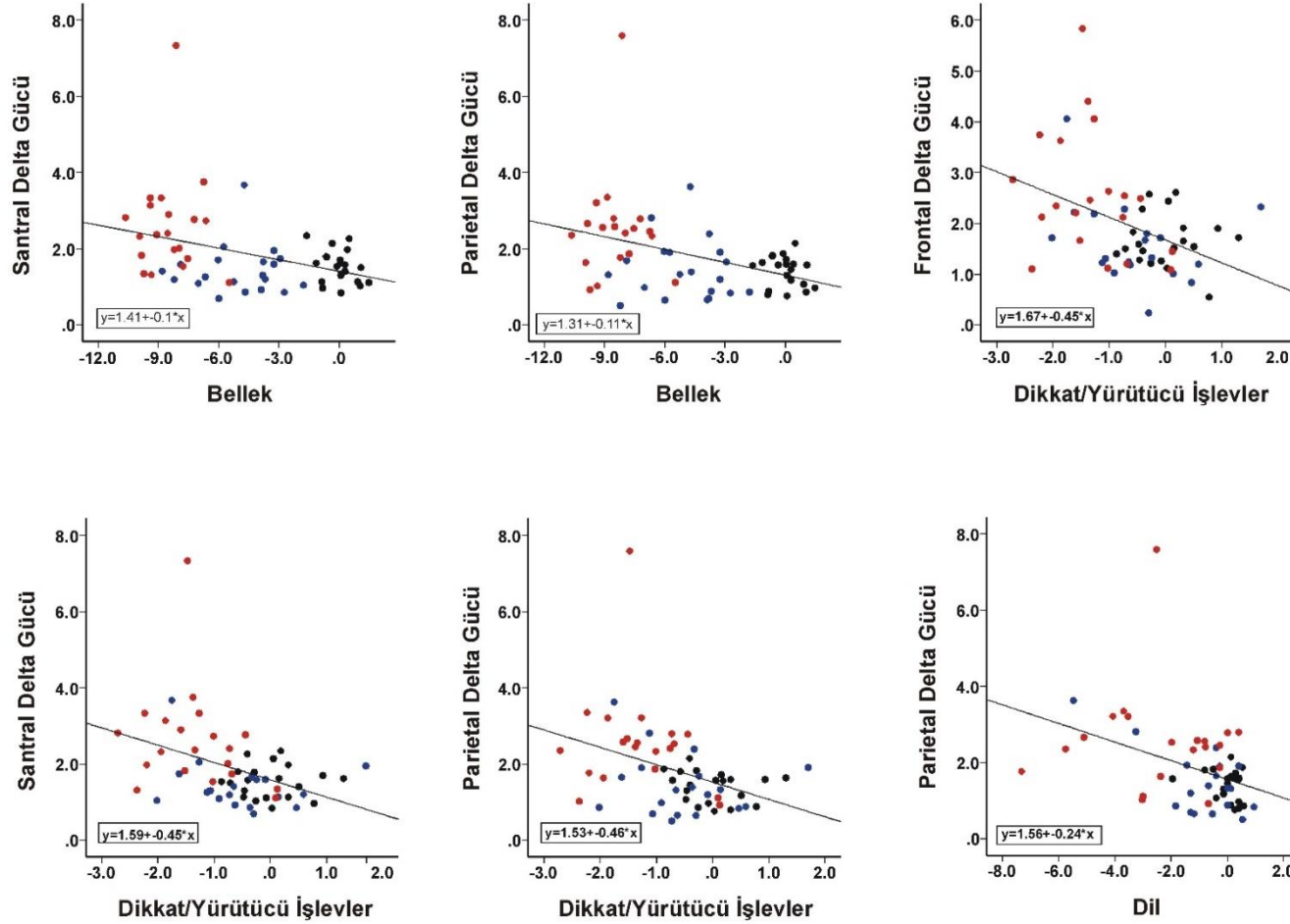
4.3.1. Frekans Bantlarındaki Güç Değerlerinin Kognitif Alanlar ile Korelasyonu

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği Pearson korelasyon analizi bulgularına göre frontal ($r = -.416$, $p = .001$), santral ($r = -.406$, $p = .001$) ve parietal ($r = -.389$, $p = .002$) elektrot yerleşiminden kaydedilen delta gücü ve dikkat/yürütücü işlevler puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Delta frekans aralığında parietal elektrotlarından kaydedilen yanıtlar ve dil becerileri puanları arasında negatif yönde ve orta

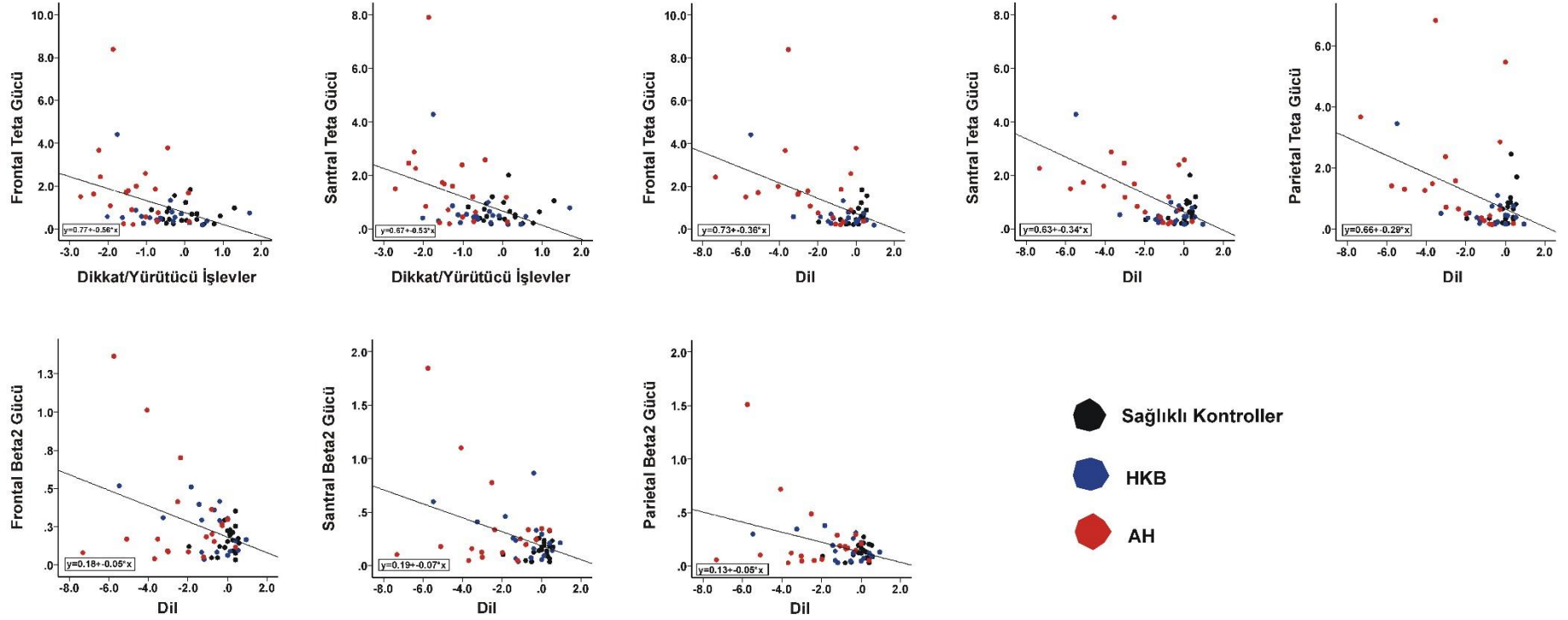
düzeyde ($r = -.404$, $p = .002$) korelasyon bulunmuştur. Santral ($r = -.372$, $p = .003$) ve parietal ($r = -.395$, $p = .002$) elektrot yerleşimlerindeki yanıtlar ile bellek puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar saptanmıştır.

Teta frekans aralığında frontal ($r = -.389$, $p = .002$) ve santral ($r = -.401$, $p = .002$) elektrot yerleşimlerinden kaydedilen yanıtlar ile dikkat/yürütücü işlevler puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca, dil becerilerine ait puanlar ve frontal ($r = -.483$, $p < .001$), santral ($r = -.502$, $p < .001$) ve parietal ($r = -.416$, $p = .001$) elektrotların teta gücünde korelasyonlar saptanmıştır. Beta2 frekans aralığında frontal ($r = -.401$, $p = .002$), santral ($r = -.404$, $p = .002$) ve parietal ($r = -.392$, $p = .002$) elektrot yerleşimlerinden kaydedilen yanıtlar ve dil becerilerine ait puanlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar saptanmıştır.

Yalnızca aHKB olgularının dahil edildiği Pearson korelasyon analizlerinde, parietal ($r = -.663$, $p = .003$) ve oksipital ($r = -.664$, $p = .003$) elektrot yerleşiminden kaydedilen delta gücü ve dil becerilerine ait puanlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Teta frekans aralığında frontal ($r = -.747$, $p < .001$), santral ($r = -.732$, $p = .001$) ve parietal ($r = -.710$, $p = .001$) elektrotlarından kaydedilen yanıtlar ve dil becerilerine ait puanlar arasında negatif ve yüksek düzeyde korelasyonlar saptanmıştır. Frontal elektrot yerleşimlerindeki alfa 2 gücü ve dil becerilerine ait puanlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r = -.676$, $p = .002$). Grupların güç değerleri ile kognitif alanlar arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.



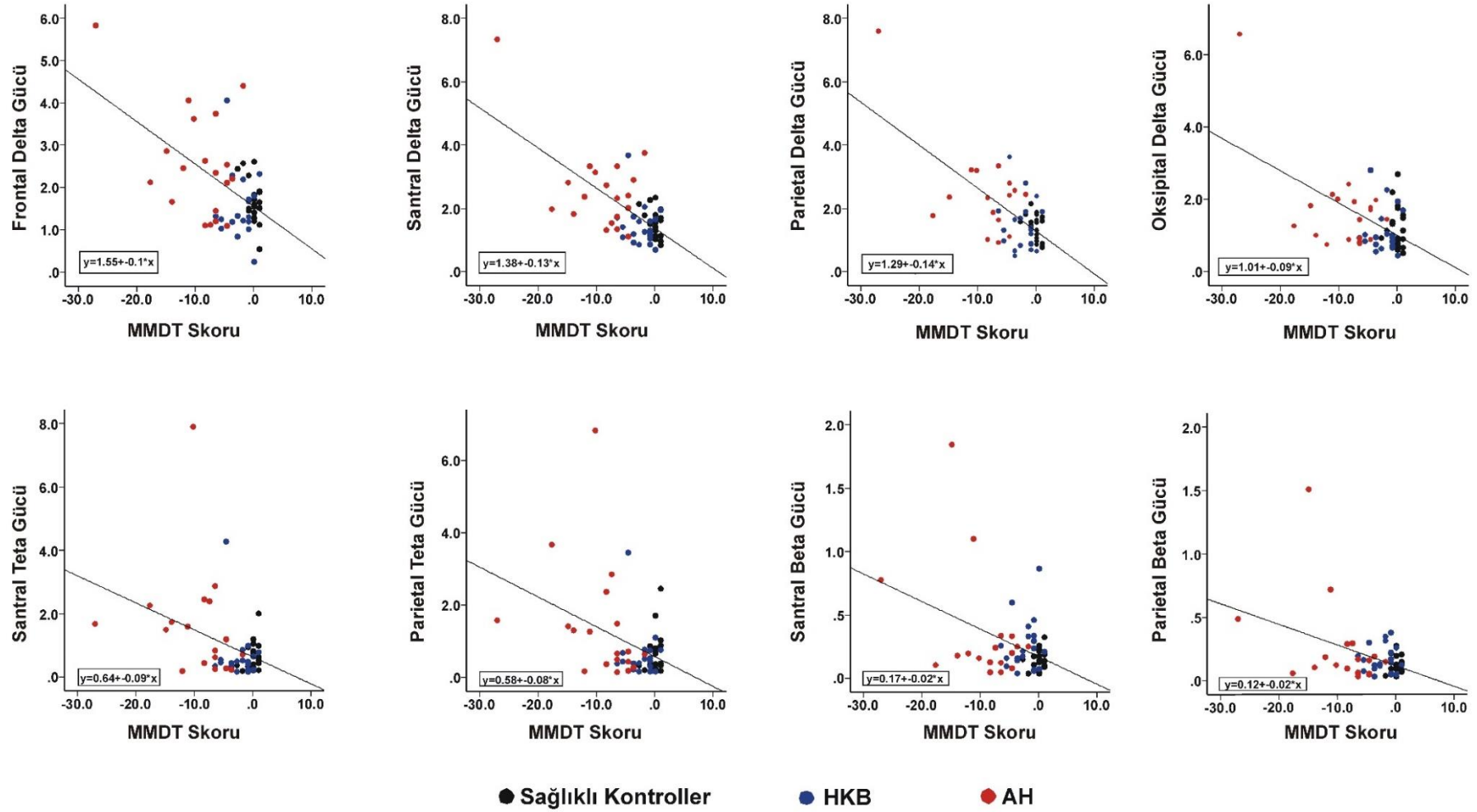
Şekil 4. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının delta güç değerleri ve kognitif alanlar arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri



Şekil 5. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının teta ve beta2 güç değerleri ve kognitif alanlar arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği Pearson korelasyon analizi bulgularına göre frontal ($r = -.536, p < .001$), santral ($r = -.655, p < .001$), parietal ($r = -.669, p < .001$) ve oksipital ($r = -.526, p < .001$) elektrot yerleşiminden kaydedilen delta gücü ve MMDT puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Teta frekans aralığında santral ($r = -.376, p = .003$) ve parietal ($r = -.396, p = .002$) elektrot yerleşimlerinden kaydedilen yanıtlar ile MMDT puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca, MMDT puanları ile santral ($r = -.401, p = .002$) ve parietal ($r = -.406, p = .001$) elektrotlarından kaydedilen beta 2 gücünde negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar saptanmıştır.

Yalnızca AH olgularının dahil edildiği Pearson korelasyon analizlerinde, parietal ($r = -.651, p = .003$) ve oksipital ($r = -.650, p = .003$) elektrot yerleşiminden kaydedilen delta gücü ve MMDT puanları arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. Gruplar arasında güç değerleri ve MMDT skoru ile arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri Şekil 6’te gösterilmiştir. Yapılan analizlerde Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını koruyan değerler Tablo 12’de, anlamlılığını yitiren değerler Tablo 13 ve 14’te gösterilmiştir.



Şekil 6. Sağlıklı kontrollerin, aHKB ve AH olgularının güç değerleri ve MMDT skorları arasındaki korelasyonları gösteren dağılım grafikleri

Tablo 12. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını koruyan tüm grupların kognitif puanları ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları

	Genel Kognitif Durum (MMDT)	Bellek	Dikkat/Yürütücü İşlevler	Dil
Tüm Gruplar				
Delta – Frontal	r= -.536, p<.001		r= -.416, p=.001	
Delta – Santral	r= -.655, p<.001	r= -.372, p=.003	r= -.406, p=.001	
Delta – Parietal	r= -.669, p<.001	r= -.395, p=.002	r= -.389, p=.002	r= -.404, p=.002
Delta–Oksipital	r= -.526, p<.001			
Teta – Frontal			r= -.389, p=.002	r= -.483, p<.001
Teta – Santral	r= -.376, p=.003		r= -.401, p=.002	r= -.502, p<.001
Teta – Parietal	r= -.396, p=.002			r= -.416, p=.001
Beta 2 – Frontal				r= -.401, p=.002
Beta 2 – Santral	r= -.401, p=.002			r= -.404, p=.002
Beta 2 – Parietal	r= -.406, p=.001			r= -.392, p=.002
aHKB				
Delta – Parietal				r= -.663, p=.003
Delta–Oksipital				r= -.664, p=.003
Teta – Frontal				r= -.747, p<.001
Teta – Santral				r= -.732, p=.001
Teta – Parietal				r= -.710, p=.001
Alfa 2 – Frontal				r= -.676, p=.002
AH				
Delta – Parietal	r= -.651, p=.003			
Delta–Oksipital	r= -.650, p=.003			

aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, MMDT: Mini-Mental Durum Testi.

Tablo 13. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını kaybeden kognitif puanlar ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları

	Kognitif Alanlar			
	Genel Kognitif Durum (MMDT)	Bellek	Dikkat/Yürütücü İşlevler	Dil
Tüm Gruplar				
Delta–Frontal		r= -.317, p=.014		r= -.359, p=.006
Delta–Santral				r= -.360, p=.006
Delta–Parietal				
Delta–Oksipital				
Teta–Frontal	r= -.370, p=.004	r= -.330, p=.010		
Teta–Santral		r= -.319, p=.013		
Teta–Parietal		r= -.272, p=.036	r= -.338, p=.009	
Teta–Oksipital				
Alfa–Frontal	r= .261, p=.045			
Alfa–Santral		r= .271, p=.036		
Alfa–Parietal				
Alfa–Oksipital		r= .346, p=.007		
Alfa1–Frontal	r= .293, p=.024	r= .303, p=.019		
Alfa1–Santral		r= .293, p=.023		
Alfa1–Parietal		r= .257, p=.048		
Alfa1–Oksipital		r= .314, p=.015		
Beta–Frontal			r= -.293, p=.024	r= -.262, p=.047
Beta–Santral	r= -.323, p=.013		r= -.284, p=.024	r= -.318, p=.015
Beta–Parietal	r= -.309, p=.017			r= -.260, p=.049
Beta–Oksipital				
Beta1–Frontal				
Beta1–Santral	r= -.287, p=.028			r= -.277, p=.035
Beta1–Parietal				
Beta1–Oksipital			r= -.269, p=.039	r= -.292, p=.026
Beta2–Frontal	r= -.336, p=.009	r= -.283, p=.029	r= -.351, p=.006	
Beta2–Santral		r= -.313, p=.015	r= -.331, p=.010	
Beta2–Parietal		r= -.273, p=.035	r= -.338, p=.009	
Beta2–Oksipital			r= -.259, p=.047	r= -.343, p=.008

MMDT: Mini-Mental Durum Testi.

Tablo 14. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılığını kaybeden kognitif puanlar ile frekans bantlarındaki güç değerlerinin korelasyonları

	Kognitif Alanlar			
	Genel Kognitif Durum (MMDT)	Bellek	Dikkat/Yürütücü İşlevler	Dil
Sağlıklı Kontroller				
Delta–Frontal	r= -.546, p=.013			
Delta–Santral	r= -.455, p=.044			
Alfa2–Santral			r=.551, p=.012	
Alfa2–Parietal			r=.575, p=.008	
Alfa2–Oksipital			r=.449, p=.047	
Beta–Santral				r=.450, p=.046
Beta1–Santral				r=.455, p=.044
aHKB				
Delta–Frontal				r= -.502, p=.034
Delta–Santral				r= -.602, p=.008
Teta–Oksipital				r= -.607, p=.007
Alfa2–Frontal			r= -.478, p=.038	
Alfa2–Santral			r= -.461, p=.047	r= -.617, p=.006
Alfa2–Parietal			r= -.467, p=.044	
Alfa2–Oksipital			r= -.470, p=.042	
AH				
Delta–Central	r= -.580, p=.009			
Alfa2–Parietal		r= -.489, p=.029		
Alfa2–Oksipital		r= -.471, p=.036		
Beta2–Frontal		r= -.503, p=.024		
Beta2–Santral		r= -.459, p=.042		

aHKB: Amnestik hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, MMDT: Mini-Mental Durum Testi.

5. TARTIŞMA

Kognitif fonksiyonlarla ilişkili kortikal nöronal yapıları etkileyen AH'yi erken evrede saptayabilmek, hastalık progresyonunu durdurmaya yönelik tedavi olanaklarını sağlayabilmek adına oldukça önemlidir. Bu yüzden, son yıllarda klinik pratikte uygulanabilecek hızlı ve düşük maliyetli tanı yöntemlerine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. İstirahat halinde EEG yöntemi ile beyin dinamiğinin çalışılması, standardize hızlı ve kolay uygulanabilecek bir yöntemdir (Babiloni ve ark, 2015). EEG güç ölçümü ile kortikal nöronal senkronizasyon hakkında fikir sağlanabilmektedir (Babiloni ve ark, 2009).

FFT kullanılarak yapılan kantitatif EEG çalışmaları, AH'de en erken değişiklik olarak teta gücünde yükselme ve beta gücünde azalma, bunu izleyen alfa gücünde düşme olduğunu bildirmiştir (Prinz ve ark, 1989; Soininen ve Riekkinen, 1992; Jelic ve ark, 1996; Huang ve ark, 2000). Delta gücü hastalığın izleminde daha sonraki evrelerde artış göstermektedir (Soininen ve ark, 1992; Huang ve ark, 2000).

Bu çalışmada, AH olgularının delta ve teta gücü sağlıklı kontrollerden ve aHKB olgularından yüksek; AH olgularının alfa ve alfa 1 gücü sağlıklı kontrollerden düşük saptanmıştır. Bulgular, daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

AH'deki nörofibriler patolojinin dağılımı, beyindeki anatomik-fonksiyonel döngülerin projeksiyonu ile uyumludur. HKB döneminde, dejeneratif süreç entorhinal bölgeden başlayarak hipokampus, limbik yapılar boyunca neokortikal asosiasyon bölgelerine doğru ilerler (Braak ve Braak, 1991; Koenig ve ark, 2005). Büyük kortikal piramidal nöronların dejenerasyonu diskonneksiyona yol açar ve kortiko-kortikal asosiasyon yolları kesintiye uğrar (Hardy ve ark, 1986; Hof ve ark, 1991, Koenig ve ark, 2005). Hastalık progresyonuyla kolinerjik bozulma ve ileri evrede neokorteksteki kolinerjik innervasyondaki kayıp, AH'nin EEG yavaşlamasını açıklayan majör patofizyolojik bulgudur (Riekkinen ve ark 1990, Rodriguez ve ark 1999).

Alfa salınımlarının üretimi; kortikal ve subkortikal yollar arasında sensorimotor bilginin iletimini, semantik bilginin kortikal depolardan geri çağrılmasını kolaylaştıran / engelleyen talamo-kortikal ve kortikokortikal etkileşimler ile ilişkilidir (Brunia 1999; Pfurtscheller and Lopes da Silva 1999; Steriade and Llinas 1988). Yüksek alfa gücü (10-13 Hz) görev spesifik sensorimotor ve semantik bilginin işlenmesinde görevliyken, düşük alfa gücü (8- 10 Hz) daha çok zihinsel hazırlık süreciyle ilişkilidir (Klimesch 1997; 1999). Babiloni ve ark (2006), posterior bölgedeki alfa güç yoğunluğunun, fizyolojik yaşlanma ve global kognitif seviye ile ilişki olduğunu göstermiştir.

Dinlenim halinde beta salınım üretimi daha nadir görülmektedir. Beta salınımı nörokognitif fonksiyonlardan ziyade yürütücü ve görsel işlevler esnasında, dikkatin bir şeye yönlendiği durumlarda, anksiyeteye bağlı olarak ya da ilaç etkisi altında ortaya çıkabilmektedir (Honaga ve ark, 2010).

Bu çalışmada, aHKB olguları ile AH olguları arasında alfa ve beta gücü açısından fark saptanmamıştır. Babiloni ve ark (2010), çalışmasına göre istirahat EEG güç değerleri, AH'na progresyonunda yüksek risk taşıyan aHKB olgularında AH olgularından ayırıcıdır. Bir başka deyişle, teta ve delta gücü yüksek, alfa gücü düşük olan HKB olgularının 1 yıllık izleminde demansa progresyonda belirleyici olduğu; posterior alfa gücü yüksek olan HKB olgularında ise kognitif fonksiyondaki bozulmanın stabil kaldığı gösterilmiştir.

AH'nin başlangıç evresinde, artmış teta gücü (Soininen ve ark, 1989; Prichep ve ark, 1994) ve düşük beta gücü (Elmstahl ve ark, 1997) ile HKB evresinde posterior alfa ritminde düşüş olduğunu belirten çalışmalar (Zappoli ve ark, 1995; Elmstahl and Rosen, 1997; Huang ve ark., 2000; Jelic ve ark, 2000; Koenig ve ark, 2005; Babiloni ve ark, 2006a,b,c) mevcuttur. Ancak, bu çalışmanın bulgularına göre, aHKB olguları ve sağlıklı kontroller arasında frekans güçleri arasında belirleyici fark saptanmamıştır. Bu durum, patolojik yaşlanma sürecinde,

özellikle erken evre HKB olguları için, beyin dinamiği değişiminin bireysel olarak farklılaşabilmesinden kaynaklı olabilir (Babiloni ve ark, 2009). Ayrıca, bu durumu açıklayabilmek için, bu çalışmada bulunan aHKB tanılı olguların, AH'na progresyon açısından uzun vadeli izlenmesi gerekebilir.

Çalışmamızda, AH ve aHKB olguları ile AH ve sağlıklı kontroller arasında, ROC analizi ile, delta ve teta gücü açısından yüksek duyarlılık ve özgüllükte ayırt edicilik bulunmuştur. AH ve aHKB olgularının; santral delta gücünde 1,71 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile; parietal delta gücünde 1,69 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %70,0 özgüllük değeri ile ayırt edebildiği saptanmıştır. AH ve sağlıklı kontroller arasında ise frontal delta gücünde 1,91 mikrovolt kesme noktasında %70 duyarlılık ve %80 özgüllükle, santral delta gücünde 1,71 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %70,0 özgüllük değeri ile; parietal delta gücünde 1,73 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile ayırt edebildiği saptanmıştır.

AH ve aHKB olgularının; frontal teta gücünde 0,75 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %80,0 özgüllük değeri ile; santral teta gücünde 0,55 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %75,0 özgüllük değeri ile; parietal teta gücünde 0,47 mikrovolt kesme noktasında %70,0 duyarlılık %60,0 özgüllük değeri ile ayırt edebildiği saptanmıştır. AH ve sağlıklı kontroller arasında ise frontal teta gücünde 0,72 mikrovolt kesme noktasında %75,0 duyarlılık %65,0 özgüllük değeri ile; santral teta gücünde 0,41 mikrovolt kesme noktasında %80,0 duyarlılık %40,0 özgüllük değeri ile sağlıklı kontroller ve AH gruplarını ayırt edebildiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, istirahat EEG yöntemi kullanılarak, özellikle santral ve parietal bölge delta güç hesaplanması ile AH olgularının, aHKB ve sağlıklı kontrollerden yüksek özgüllük ve duyarlılıkla ayırt edebileceğini göstermektedir.

Benny ve ark (2001) çalışmasında, AH'nin erken dönemindeki değişikliklere paralel, yavaş ve hızlı dalga güç oranlarına yönelik yaptıkları ROC analizinde %40 duyarlılık ve %100 özgüllük ile AH ve sağlıklı kontrollerin ayırt edilebildiği belirtilmiştir. Gueguen ve ark (1991) benzer şekilde, posterior bölgelerden hesaplanan alfa güç değeri ve alfa/teta oranının AH'yi %43 duyarlılık ile ayırt edebildiğini göstermiştir. Buscema ve ark (2007), farklı bir yöntem kullanarak yaptıkları istirahat EEG çalışmasında, aHKB ve AH olgularını %92.33 doğruluk payı ile ayırabildiğini belirtmiştir. Babiloni ve ark (2016), istirahat EEG yöntemi ve FFT analizi ile yaptıkları çalışmada posterior kortikal bölgedeki alfa ve delta güç oranları ile %73 duyarlılık ve %78 özgüllük ile AH olguları ve sağlıklı kontroller ayırt edilebilmiştir. Lizio ve ark. (2016), parietooksipital bölge delta ve alfa güç oranları kullanarak yaptıkları çalışmada %77.2 duyarlılık ile AH olgularının sağlıklı kontrollerden ayrıldığını bildirmişler.

Bu çalışmada, tüm gruplar arasında, delta, teta ve beta 2 gücü ve MMDT skorları arasında ilişkiler saptanmıştır. Grupların frekans bantlarındaki güç değerlerinin yükselmesinin, MMDT skorlarının düşüşü ile korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca gruplar ayrı analiz edildiğinde, AH'nin delta gücündeki artış düşük MMDT skoru ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda çalışmamıza benzer şekilde, AH'de teta ve delta gücü artışı ile MMDT skorları arasında önemli ilişkiler olduğu gösterilmiştir (Brenner ve ark, 1986; Leuchter ve ark, 1987; Rae Grant ve ark,1987; Filipovitch ve ark, 1989; Primavera ve ark, 1990; Gueguen ve ark, 1991; Schreiter Gasser ve ark, 1994; Dunkin ve ark, 1995; Strijers ve ark, 1997; Benny ve ark, 2001). Benzer şekilde, Stam ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada, AH ve HKB arasında beta gücünde saptanan düşüş MMDT skoru ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda, tüm grupların delta gücü ile dikkat/yürütücü işlev, dil becerileri ve bellek skorları arasında negatif yönde ve orta düzeyde ilişkiler saptanmıştır.

Teta gücü ile dikkat/yürütücü işlevler ve dil becerilerine ait skorlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgu, dikkat/yürütücü işlevler ile teta gücü arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur (Coben ve ark. 1985; Jelic ve ark.2000; Jeong ve ark.2004; Roh ve ark. 2011; Musaeus ve ark, 2018).

Çalışmamızda, aHKB olgularının dil becerilerinde görülen düşük skorlar artmış teta gücü ile ilişkili bulunmuştur. Beese ve ark (2017), santral kayıtlama bölgelerinden elde edilen düşük teta gücünün yaş ile artış gösterdiğini ve bunun dil becerileri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, aHKB olgularında alfa 2 gücü ile dil becerileri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum alfa 1 gücünün daha çok dikkatten sorumluyken, alfa 2 gücünün semantik bilgi işlenmesini yansıtmamasından kaynaklı olabilir (Klimesch, 1996, 1997; Klimesch ve ark, 1998, Babiloni, 2004).

6. SONUC ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, demografik özellikleri birbiri ile uyumlu AH olguları, aHKB olguları ve sağlıklı kontroller arasında, girişimsel olmayan, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan istirahat EEG'si ile grupların delta, teta, , alfa 1, alfa2, beta1, beta2 güç değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, daha önceki çalışmaları destekler biçimde, AH olgularında aHKB ve sağlıklı kontrollere oranla yavaş dalga güçlerinde (delta ve teta) artış ve alfa gücünde azalma saptanmıştır.

İstirahat EEG yöntemi kullanılarak yapılan güç değer analizinde, özellikle santral ve parietal alanlardaki delta gücü hesaplanması ile AH olgularının, aHKB ve sağlıklı kontrollerden yüksek özgüllük ve duyarlılıkla ayıt edilebildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, AH olgularına tanı koymak için, klinik pratikte uygulanan anamnez, nöropsikolojik testler ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak, girişimsel olmayan bir yöntem olan istirahat EEG güç değer hesaplamasının önemini göstermektedir.

Amnestik HKB ve sağlıklı kontroller arasında yapılan güç değer analizlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, bu çalışmadaki aHKB olgularının, AH'ye dönüşüm açısından boylamsal olarak izlenmesinin ve bu olgular ile gelecekte yapılacak çalışmaların daha güvenilir sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda örneklem sayısının kısıtlı oluşu, sağlıklı kontroller ve aHKB olguları arasında elektrofizyolojik açıdan fark saptanmaması ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak, istirahat EEG yönteminin düşük maliyetli, hasta ile uyumu kolay, hastalık progresyonu boyunca kolay tekrarlanabilir, güvenilir bir yöntem olması sebebi ile klinik pratikte AH tanısı için uygun bir yöntemdir. Nörodejeneratif süreç boyunca, daha erken tanı

koymak ve ayırıcı tanı yapabilmek için, farklı analiz yöntemleri de kullanılarak, istirahat EEG yöntemi ile çalışmalara devam edilmesi gerektiği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Albert MS, Albert MS, DeKosky ST, Dickson D ve ark. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7; 270–279
2. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2018; 14(3); 367-429.
3. Attems J ve Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's Disease—lessons from pathology *BMC Medicine* 2014, 12; 206.
4. Babiloni C, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G ve ark. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. *Hum Brain Mapp*,2006a; 27(2);162–172.
5. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D ve ark. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *NeuroImage*, 2004;22;57–67.
6. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G ve ark. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multi-centric study. *Clin Neurophysiol*,2006d;117(2);252–268.
7. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G ve ark. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol*,2006e;117(2); 252–68.
8. Babiloni C, Brancucci A, Capotosto P, Romani GL ve ark. Slow cortical potential shifts preceding sensorimotor interactions. *Brain Res Bull*,2005;65;309–16.
9. Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A ve ark. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study. *Brain Res Bull*,2006b; 69(1);63–73.
10. Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L ve ark. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*,2006c;117(5);1113–29
11. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Toscano L ve ark. White-matter vascular lesions correlate with alpha EEG sources in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008a;46(6);1707–20.

12. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F ve ark. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease, *NeuroImage*,2009;44;123–35.
13. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F ve ark. White matter vascular lesions are related to parietal-to-frontal coupling of EEG rhythms in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*,2008b;29(12);1355–67.
14. Babiloni C, Frisoni GB, Vecchio F, Pievani M ve ark. Global Functional Coupling of Resting EEG Rhythms is Related to White-Matter Lesions Along the Cholinergic Tracts in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010;19;859–71.
15. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P ve ark. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*,2015;103,88-102.
16. Babiloni C, Triggiani AI, Lizio R, Cordone S ve ark. Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. *Frontiers in Neuroscience*,2016;10;47.
17. Başar E. *Brain function and oscillations: I.Principles and Approches*, 1998; Heidelberg; Springer Publishers; 16-38.
18. Bennys K, Rondouin G, Vergnes C, Touchon J. Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin*, 2001;31;153-60.
19. Bhattacharya BS, Coyle D, Maguire LP. Alpha and Theta Rhythm Abnormality in Alzheimer's Disease: A Study Using a Computational Model, 2011; Chapter 6.
20. Bora İ, Yeni S N, *EEG Atlası*; 2016; Nobel Tıp Kitabevi; 2; 93.
21. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H ve ark. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006;112:389.
22. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*,1991;82:239.
23. Brenner RP, Reynolds III CF, Ulrich RF. Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1988;69:110–7.

24. Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG, Scwabassi RJ ve ark. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*,1986;64;483–92.
25. Brunia CHM. Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychologica*;1999; 101; 213-42.
26. Buscema M, Rossini P, Babiloni C ve ark. The IFAST model, a novel parallel nonlinear EEG analysis technique, distinguishes mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients with high degree of accuracy. *Artif Intell Med*,2007;40;127-41.
27. Canter NL, Hallett M, Growdon JH. Lecithin does not affect EEG spectral analysis or P300 in Alzheimer disease. *Neurology*,1982;32:1260–6.
28. Caracciolo B, Bäckman L, Monastero R, Winblad B ve ark. The symptom of low mood in the prodromal stage of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study of a community dwelling elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2011;82;788.
29. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, Fraga FJ ve ark. Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment, Article ID 5174815; 2018; 26 pages.
30. Caton Richard. The electric currents of the brain, 1875; *British Medical Journal*; 2.
31. Coben LA, Chi D, Snyder AZ, Storandt M. Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1990; 75; 148-154.
32. Coben LA, Danziger WL, Berg L. Frequency Analysis Of The Resting Awake Eeg In Mild Senile Dementia Of Alzheimer Type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1983; 55;372-380.
33. Crook TH, Bartus RT, Ferris SH ve ark. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria measures clinical change: Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*,1986; 2; 261.
34. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment, *Lancet Neurology* 2003; 2; 15–21.
35. Dierks R ve ark. The Value of EEG in Early and Differential Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type, *Fortschr. Neurol. Psychiat*;1992; 60.
36. Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1984b;16:439–48.

37. Dunkin JJ, Osato S, Leuchter AF. Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26; 47-59.
38. Elmståhl S, Rosen I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cognit Disorder*,1997;8;180 –7.
39. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG, Öktem Ö. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlilik ve Norm Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, basım aşamasında.
40. Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R, Ketonen L ve ark. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*,1988;77:36–43.
41. Filipovic S, Gueguen B, Derouesne C, Ancri D ve ark. Dementia of the Alzheimer type: some features of the posterior cerebral electrical activity. *Psychiatry Res*,1989;29;409-10.
42. Finnigan S ve Robertson I H. Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults, *Psychophysiology*,2011; 48; 1083–1087.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res*,1975; Nov;12(3); 189-98.
44. Frost Jr JD, Carrie JR, Borda RP, Kellaway P. The Effects Of Dalmane (Flurazepam Hydrochloride) On Human Eeg Characteristics, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*,1973;34;171-5.
45. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*,2004;63:115.
46. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF ve ark. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*,2013;80;2112.
47. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM ve ark. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry*, 2014;171;572.
48. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM ve ark. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*,1999;156:531.
49. Giaquinto S ve Nolfi G. The Eeg in the Normal Elderly: A Contribution To The Interpretation Of Aging And Dementia, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*,1986;63;540-6.

50. Gordon EB, Sim M. The EEG in presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1967;30:285–91.
51. Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S ve ark. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc*,2011;59-7.
52. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, ve ark. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349:1793.
53. Gueguen B, Derouesné C, Bourdel MC, Guillou S ve ark. EEG value for the prediction of the evolution of Alzheimer's type dementia. *Neurophysiol Clin*;1991;21(5-6); 389-400.
54. Guyton AC, Hall JE ve ark. *Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi*; 356-412.
55. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R ve ark. Standardize Mini Mental Test' in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği; *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002;13;273-81.
56. Gürvit H, Baran B. Scales in demantia and cognitive disorders. *Arch Neuropsychiatry*, 2007;44:58-65.
57. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol*,2000;10;378.
58. Hardy JA, Mann DM, Wester P, Winblad B. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*,1986;6(7);489–502.
59. Hof PR, Bouras C. Object recognition deficit in Alzheimer's disease: possible disconnection of the occipito-temporal component of the visual system. *Neurosci Lett*, 1991;1(122);53–6.
60. Honaga E, Ishii R, Kurimoto R, Canuet Lve ark, Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study. *Neurosci Lett* 2010; 478: 141–145.
61. Houmani N, Vialatte F, Gallego-Jutglà E, Dreyfus G. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework. *Plos One*,2018;13(3).
62. Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P ve ark. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study, *Clinical Neurophysiology*,2000;111;1961-7.

63. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA ve ark. Testing normal older people three or four times at 1- to 2-year intervals: defining normal variance. *Neuropsychology*,1999;13;121.
64. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC ve ark. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease, 2018.
65. Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM ve ark. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, 2011.
66. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ ve ark. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*, 2016,139(11):2983-93.
67. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M ve ark. Quantitative EEG in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*,2000;21;533–40.
68. Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O ve ark. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*, 1996;7:314–23.
69. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease, *Clinical Neurophysiology*, 2004;115;1490–1505.
70. Johannesson G, Hagberg B, Gustafson L, Ingvar DH. EEG and cognitive impairment in presenile dementia. *Acta Neurol Scand*,1979;59;225–40.
71. Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N ve ark. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol*,2017;16:917.
72. Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Hu WT ve ark. Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology*,2008;70:1850.
73. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test; 2001.
74. Karakaş S, Nöropsikoloji bilimi: Tanımı, faaliyet alanları, ülkemizdeki durumu. *Türk Psikoloji Bülteni*,1996;2(4);21-6.
75. Kaszniak AW, Garron DC, Fox JH, Bergen D ve ark. Cerebral atrophy, EEG slowing age, education, and cognitive functioning in suspected dementia. *Neurology*,1979;29:1273–9.
76. Klimesch W, Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *International Journal of Psychophysiology*,1996;24;61-100.

77. Klimesch W, Klimesch W: EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol* 1997; 26: 319–340
78. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*,1999;29;169–95
79. König T, Prichep L, Dierks T, Hubl D ve ark. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*,2005;26; 165–71.
80. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2018; 25;59–70.
81. Letemendia F ve Pampiglione G. Clinical and electroencephalographic observation in Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1958; 21;167.
82. Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkin J ve ark. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1993;87;385-93.
83. Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry*,1987;44; 993-8.
84. Liddle DW. Investigation of EEG findings in presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1958;21:173–6.
85. Machulda MM, Pankratz VS, Christianson TJ ve ark. Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clin Neuropsychol*,2013;27;1247.
86. McBride ve ark, Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease, 2014 Elsevier.
87. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT ve ark. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*,2011;7; 263–9.
88. Merskey H, Ball MJ, Blume WT, Fox AJ ve ark. Relationships between psychological measurements and cerebral organic changes in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 1980;7:45–9.

89. Miller R, Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology*, 2007;64;18–23.
90. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM ve ark. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*,1991;41:479.
91. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M ve ark. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*,2014;130;439.
92. Morris CD. Determining the capability of individuals with mental retardation to give informed consent. *Am J Ment Retard*,1993;98(2);263-72.
93. Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, Jelic V. ve ark, EEG Theta Power Is an Early Marker of Cognitive Decline in Dementia due to Alzheimer's Disease, *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1359-1371.
94. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V. ve ark, The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695.
95. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C ve ark. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012; Vol 71; Number 5.
96. Obrist WD, Busse EW, Eisdorfer C, Kleemeier RW. Relation of the electroencephalogram to intellectual function in senescence. *J Gerontol*,1962;17:197–206.
97. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B ve ark. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*,2007;68(19);1596-602.
98. Penttilä M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative Analysis Of Occipital EEG In Different Stages Of Alzheimer's Disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985;60(1);1-6.
99. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ ve ark. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2018;90;126.

100. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ ve ark. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*,1999;56:303.
101. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG ve ark. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001;56:1133.
102. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M ve ark. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*,2005;352:2379.
103. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*,2004;256:183–94.
104. Pfurtscheller G, Lopes da Silva F H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*,1999;110:1842-57.
105. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG ve ark. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*,2008;148:427.
106. Prichep L, Mont FG, John ER, Ferris SH. Neurometric electroencephalographic characteristics of dementia. In: B. Reisberg (Ed.), *Alzheimer's Disease: the Standard Reference*; 1983; 252-7.
107. Prichep LS, John ER, Ferris SH, Reisberg B ve ark. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging*,1994;15:85-90.
108. Primavera A, Novello P, Finocchi C, Canevari E ve ark. Correlation between Mini-Mental State Examination and quantitative electroencephalography in senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychobiology*,1990;23:74-8.
109. Prinz PN, Vitiello MV. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1989;73: 427–32.
110. Rae-Grant A, Blume W, Lau C, Hachinski VC ve ark. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia. A sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol*,1987;44:50–4.
111. Regan D, *Human brain elektrophysiology evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*, 1989; New York; Elsevier; 672.
112. Riekkinen Jr P, Sirviö J, Riekkinen P. Relationship between cortical choline acetyltransferase content and EEG delta-power. *Neurosci Res*,1990;8:12-30.

113. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*,2001;56:37.
114. Roberts MA, McGeorge AP, Caird FI. Electroencephalography and computerised tomography in vascular and non-vascular dementia in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1978;41:903–6.
115. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS ve ark. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*,2012;78:342.
116. Rodriguez G, Copello F, Vitali P, Perego G ve ark. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*,1999;110(10):1831-7.
117. Roh JH, Park MH, Ko D, Park KW ve ark. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Clin Neurophysiol*. 2011;122(11):2169-76.
118. Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*,1991;567(1);111-9.
119. Savulich G, Piercy T, Fox C, Suckling J. Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2017;20(8);624–633.
120. Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*,2012;79:1332.
121. Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*,1994;86;15-22.
122. Shampo M A, Kyle R A, Steensma D P. Alois Alzheimer, *Alzheimer Disease*, Mayo Clinic;2013.
123. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Helkala EL ve ark. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*,1989;72;290–7.
124. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Pääkkönen A ve ark. Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79;342-8.

125. Soininen H, Partanen JV, Puranen M, Riekkinen PJ ve ark. EEG and computed tomography in the investigation of patients with senile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1982;45;711-4.
126. Soininen H, Reinikainen KJ, Partanen J, Helkala EL ve ark. Slowing of EEG and choline acetyltransferase activity in post mortem frontal cortex in definite Alzheimer's disease. *Neuroscience*,1992;49:529–35.
127. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA ve ark. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2011;7;280–92.
128. Stam CJ, Van Der Made Y, Pijnenburg YA, Scheltens PH. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(2); 90-6.
129. Steriade M. Corticothalamic networks, oscillations, and plasticity. *Adv Neurology*, 1999;77;105-34.
130. Stigsby B, Jóhannesson G, Ingvar DH. Regional EEG Analysis And Regional Cerebral Blood Flow In Alzheimer's And Pick's Diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981;51;537-47.
131. Streletz LJ, Reyes PF, Zalewska M, Katz L, Fariello RG. Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer's type and Huntington's disease. *Neurobiol Aging*, 1990;11:15–20.
132. Strijers RL, Scheltens P, Jonkman EJ, De Rijke W ve ark. Diagnosis Alzheimer's disease in community dwelling elderly: a comparison of EEG and MRI. *Dementia*,1997;8; 198-202.
133. Stroop JR, Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology*,1935;18; 643-662.
134. Szelies B, Grond M, Herholz K, Kessler J ve ark. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*,1992;110;46-56.
135. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı. 2011.
136. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*,2007;24;253.

137. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer Disease; correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol*,2003;62:1287-1301.
138. Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*,2008;115:599.
139. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*,2002;58:1791.
140. Tobiasky R, Blizard R, Livingston G, Mann A. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. *Psychol Med*,1995; 25:779.
141. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi; İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek lisans tezi.
142. Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*,2006; 65:685.
143. Van Norden AG, Fick WF, De Laat KF, van Uden IW ve ark. Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology*,2008; 71:1152.
144. Visser SL, Van Tilburg W, Hooijer C, Jonker C ve ark. Visual Evoked Potentials (Veps) In Senile Dementia (Alzheimer Type) And In Non-Organic Behavioural Disorders In The Elderly; Comparison with EEG Parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985;60:115-21.
145. Vonsattel JP, Myers RH, Tessa Hedley-Whyte E ve ark. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*, 1991;30:637.
146. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM ve ark. Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dement Geriatric Cognitive Disorders Extra*,2013;3:320–332.
147. Wiener H, Schuster DB. The electroencephalogram in dementia: some preliminary observations and correlations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1956;8:479–88.
148. Wilson AC, Dugger BN, Dickson DW, Wang DS. TDP-43 in aging and Alzheimer's disease - a review. *Int J Clin Exp Pathol*,2011;4:147.

149. Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA. Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*,2011;68:351.
150. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A ve ark. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*,2003;179,52–76.
151. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL ve ark. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clinical electroencephalography*,1996;vol.27;no.2.
152. Zappoli R, Versari A, Paganini M, Arnetoli G ve ark. Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Ital J Neurol Sci*,1995;16 (6);341–76.



8. EKLER

EK-1 Veri Kayıt Formu ve Nöropsikolojik Testler

Adı Soyadı:	Tarih:
Yaşı: Doğum Tarihi:	Protokol No:
Eğitim Durumu:	Mesleği:
Adres:	Medeni Hali:
Sosyal Güvence: ES SSK BAĞKUR YK Yok	Tel:
Gönderen Hekim:	Cinsiyeti: K E
Tanı (ön tanı):	El tercihi: Sağ Sol

EK-2 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

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

An.Bel :
Öğ. P :

EYÖ :
Ken.Hat :

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

Form:Nil620c - 12/98

EK-3 WMS-R Sayı Dizileri Alt Testi

DÜZ

Skor:

5 8 2	6 4 3 9	4 2 7 3 1	6 1 9 4 7 3	5 9 1 7 4 2 3	5 8 1 9 2 6 4 7
6 9 4	7 2 8 6	7 5 8 3 6	3 9 2 4 8 7	4 1 7 9 3 8 6	3 8 2 9 5 1 7 4

TERS

Skor:

2 4	2 8 3	3 2 7 9	1 5 2 8 6	5 3 9 4 1 8	8 1 2 9 3 6 5
5 8	4 1 5	4 9 6 8	6 1 8 4 3	7 2 4 8 5 6	4 7 3 9 1 2 8

EK-4 Sözel Akıcılık Testleri

Kategorik Sözel Akıcılık (HAYVAN)

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

Leksikal Sözel Akıcılık (K-A-S)

K

Toplam:

Pers:

A

Toplam:

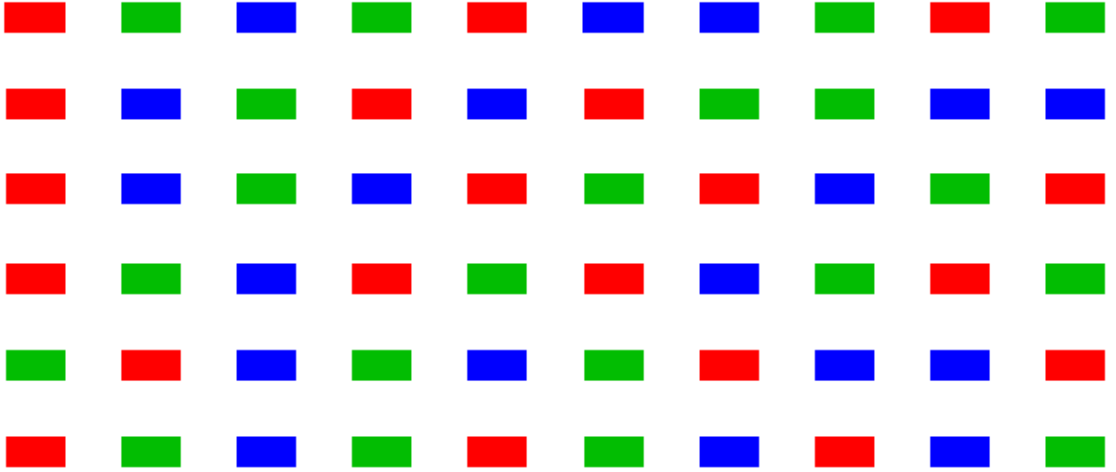
Pers:

S

Toplam:

Pers:

EK-5 Stroop Testi Çapa Formu

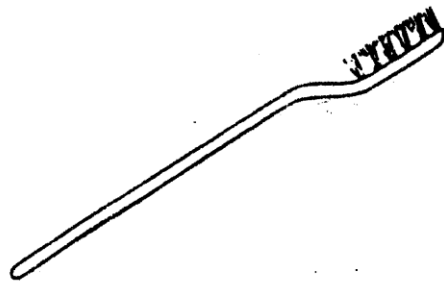
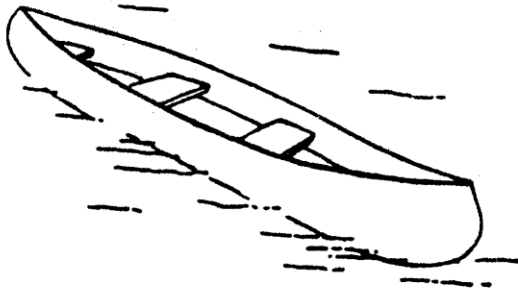
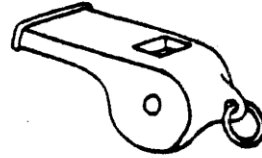
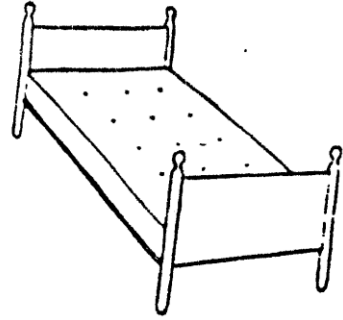


1

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

2

EK-6 Boston Adlandırma Testi



EK-7 Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi

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

Şimdi: ayın kaçı hangi yıldayız hangi aydayız
 haftanın hangi günü hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz? hangi hastanedeyiz kaçınca kattayız hangi semteyiz
 hangi şehirdeyiz hangi ülkede yaşıyoruz?

3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cisim benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cisim soracağım. (İlk tekrar skora belidir. Hasta titizliği tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlansın)

divan patates yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'er 7'er sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer banda hasta yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor alırsa o skor puanlanmaya eklenir. Örneğin "geriye 7 saymadan" 3, "DÜNYA'dan 5 puan alırsa 5 puan verilir.)

65 85 79 72 65 (veya A Y N Ü D)

5. Daha önce tekrarlananızı istediğim 3 cisim hatırlayabilecek misiniz?

divan patates yeşil

6. Şunun adı nedir? (Göstererek)

kalemi saat

7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar ederse puan verilmaz.)

bugün hava çok güzel değil

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

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

9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözetli yunussa puan alınır)

GÖZÜNÜ YUM

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atılmaları affedilir)

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



SKOR= /30

EK-8 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUNUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3815-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Testler, EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller ve Osilasyonlar ile Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	Mevcut			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/05-09	Tarih:15.02.2018
	Prof.Dr.Görsev YENER'in sorumlusu olduğu "Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Nöropsikolojik Testler, EEG-Olaya İlişkin Potansiyeller ve Osilasyonlar ile Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Boylamsal Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	