

T1546



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA TANISAL BİR YÖNTEM  
OLARAK UYUMSUZLUK NEGATİVİTESİ**

**Dr. Ayşe ESER**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Sibel ÖZKAYNAK**

T 1546

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
KÜTÜPHANE BÖLÜMÜ

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

**Antalya, 2003**

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KISALTMALAR DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2 1 Alzheimer Hastalığı	3
2 1 1 Tanım	3
2 1 2 Tarihçe	3
2 1 3. Epidemiyoloji	4
2 1 4 Patoloji	6
2 1 5 Genetik	8
2 1 6 Patofizyoloji	11
2 1 7 Nörokimyasal Değişiklikler	12
2 1 8 Tanı Kriterleri	13
2 1 9 Tanı Aşamaları	15
2 2 Uyumsuzluk Negativitesi ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi	21
3 GEREÇ ve YÖNTEM	23
4 BULGULAR	24
5 TARTIŞMA	28
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

## KISALTMALAR DİZİNİ

AH	Alzheimer Hastalığı
OİEP	Olaya ilişkin endojen potansiyeller
UN	Uyumsuzluk Negativitesi
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
NFY	Nörofibriler yumak
APP	Amiloid prekürsör protein
PSI	Presenilin 1
PS2	Presenilin 2
APO E	Apolipoprotein E
NINCDS-ARDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
MMSE	Minimental durum testi
MR	Manyetik rezonans
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRS	Manyetik rezonans spektroskopi
PET	Pozitron emisyon tomografi
SPECT	Tek foton emisyon tomografi
EEG	Elektroensefalografi
ISI	Inter stimulus interval
VD	Vasküler demans

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1 Kontrol grubunda elde edilen uyumsuzluk negativitesi örnekleri	26
2 Alzheimer Hastalığı olan grupta elde edilen uyumsuzluk negativitesi örnekleri	27

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
1 Alzheimer hastalığı olan grupta ve kontrol grubunda elde edilen uyumsuzluk negativitesinin amplitüd, başlangıç latans, pik latans ve süre değerleri	25
2 Alzheimer hastalığı olan hastalarda Fz ve Cz elektrod pozisyonundan elde edilen uyumsuzluk negativitesi parametrelerinin hastaların minimal test puanı ile korelasyonu (* anlamlı korelasyon)	24

## GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, bellek bozukluğu ve afazi, apraksi, agnozi veya yürütme işlevlerinden en az birinde bozulmayı da kapsayan çoğul kognitif defisitlerin geliştiği bir durumdur. Kognitif defisitler mesleki ya da toplumsal işlevsellikte bozulmaya neden olacak derecede ağır olmalı ve sadece deliriumun gidişi sırasında ortaya çıkıyorsa demans tanısı konmamalıdır. Demans, genel tıbbi bir bozuklukla, madde bağımlılığı veya toksik etkilerle ilişkili olarak gelişebilir (1)

Alzheimer Hastalığı (AH) en sık demans nedenidir (%50) (2). ABD'de klinik olarak AH tanısı almış 4 milyon kadar Amerikalı mevcut olup, bunların yıllık maliyeti ortalama 100 milyar Amerikan dolarıdır. Yaşlı nüfusun giderek artması AH'nın sosyal ve ekonomik yükünün de artacağını göstermektedir (3)

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) tanı kriterleri uygulandığında AH tanısı %85-90 doğrulukla konabilmektedir. Yine de tanıya ilişkin güçlükler sürmektedir. AH'nın kliniğinin farklılık göstermesi, benzer fenotiplerle seyreden hastalıklardan ayırımında zorluk yaratmaktadır (4). Doğru tanı konması, hastanın prognozu konusunda bilgilendirildiklerinde gelecek için daha iyi hazırlanabilen aileler için de önemlidir (3). AH'nın klinik tanısı hala, progresif kognitif bozulma öyküsü ve görüntüleme, kan tetkikleri ile diğer olası demans nedenlerini dışlamaya dayanmaktadır. Erken tanıda kullanılacak, genetik ve biyolojik markerler ve elektrofizyolojik yöntemler üzerinde çalışılmaktadır. Hastalık için erken, ekonomik, kesin ve invaziv olmayan tanı yöntemlerine gereksinim vardır (3)

Olaya ilişkin endojen potansiyeller (OİEP), kognitif fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmaktadır. En çok çalışılan ve AH'da latansında uzama ve amplitüdünde düşme tespit edilen P300'ün standart bir uygulama yöntemi oluşturulamadığından AH tanısında kullanımı kısıtlıdır (5). Uyumsuzluk negativitesi (UN)-Mismatch Negativity, işitme sistemindeki otomatik stimulus ayırımını yansıtan OİEP'den birisidir. İşitsel duyuşal hafızanın indeksidir. Elde

edilmesi için kişinin dikkatini vermesi gerekmediği için diğer OIEP'e göre uygulaması daha kolaydır (6)

AH'nda hafıza bozukluğu medial temporal lob patolojisi ile ilişkilidir UN, işitme korteksinden kaynaklandığı için AH'ndaki lateral temporal lob patolojisini elektrofizyolojik olarak çalışma olanağı sunabilir (6)

Bugüne kadar AH' da UN'yi inceleyen çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir Bazı çalışmalarda, UN amplitüd ve latansı farklı bulunmamış (7,8), bazılarında UN latansında uzama (9), bazılarında UN amplitüdünde azalma (10) tespit edilmiştir

Bizim bu çalışmada amaçlarımız:

- 1 AH'nda UN amplitüd, başlangıç latans, pik latans ve süresinde değişiklik olup olmadığını saptamak,
- 2 AH'da hastalığın şiddeti ile UN özellikleri arasında ilişkiyi araştırmak,
- 3 UN'nin AH tanısındaki değerini belirlemektir

## GENEL BİLGİLER

### Alzheimer Hastalığı

#### I-Tanım

Alzheimer Hastalığı (AH), beynin en sık ve önemli dejeneratif hastalığıdır (2). AH'nin temel klinik görünümü, ağır bellek bozukluklarıyla beraber, dil, yürütücü işlevler, dikkat ile vizyospasyal ve konstrüksiyonel becerilerdeki ek bozukluklarla kendini gösteren şiddetli bir genel demanstır (11)

#### II-Tarihçe

1907'de, Alois Alzheimer, hafıza bozukluğu ve paranoid delüsyonları olan 51 yaşında bir bayan olguyu (Frau August D) tanımlamıştır. Olgunun postmortem beyin incelemelerinde, santral amiloid çekirdek çevresinde distrofik nöritleri olan senil plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY) görülmüştür. Yaşlılığın etkilerinden farklı olan bu durum daha sonra Kraepelin tarafından Alzheimer Hastalığı olarak isimlendirilmiştir. Hastalığın sadece presenil grupta olabileceği düşünülmüş ve 1960'lara kadar literatürde yaklaşık 100 vaka tanımlanmıştır.

1960'larda kognitif bozulma ile senil plak sayısı arası ilişki gösterilmiş, senil ve presenil vakalar arasında niteliksel farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Hastalıkta nöropatoloji, nörotransmitter anomalileri, genetiğin rolü çalışılmaya başlamıştır. 1932'de ilk ailevi AH sunulmuştur. AH, şimdilerde yaşanan popülasyonda dördüncü sıklıkta ölüm nedenidir ve bu yaş grubunda görülen en sık hastalıklardan biri olmuştur (12)



### III-Epidemiyoloji

**Yaş:** AH dahil tüm demans tipleri için en önemli risk faktörü yaştır (13,14) 60 yaşta prevelans yaklaşık %1, sonrasında her beş yılda ikiye katlanır ve 65 yaş üzeri toplam prevelans yaklaşık %10'dur (15).

**Cinsiyet:** Bazı çalışmalarda anlamlı farklılık bulunmamış (16,14) ,bazılarında AH kadında sık bulunmuştur (17) Bu sıklık postmenopozal dönemde östrojen hormonu azalmasının AH'nın gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir Aynı zamanda kadınların göreceli daha düşük eğitim seviyesinde olması gibi toplumsal etkilere veya erkeklerde serebrovasküler olay sıklığına bağlı olarak vasküler demans (VD) tanısının daha fazla konmasına bağlı olabilir Kadınlarda hayatta kalım oranı daha yüksektir (15)

**Kafa Travması:** Kafa travması sonrası kognitif bozukluk özellikle Apo E ε4 allelinin pozitif olmasıyla ilişkili bulunmuştur (18,19) Post travmatik β amiloid içeren gevşek plaklar ve interlökin 1 yükselmesinin, diffüz aksonal hasarla sinaptik iletinin kesilmesinin, AH gelişimi ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (20)

**Vasküler hastalıklar:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) nöropatolojik çalışmasında kesin AH olan vakaların %34'ünde eşlik eden serebrovasküler hastalık bulunmuştur (21) 1991 yılında yapılan bir çalışmada yaşlı kadınlarda önceden geçirilen miyokard enfarktüsünün demans gelişimi için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (22) Nöroradyolojik çalışmalarda beyaz cevher anomalileri sağlıklı yaşlılarda %15-30, AH olanlarda %30-60 oranında bulunmuştur (23)

**Eğitim:** Düşük eğitim düzeyi ile AH arası ilişki olmadığını gösteren çalışmalar (24,25) olduğu gibi, düşük eğitim seviyesi ile AH sıklığının arttığını belirten çalışmalar (14,16) da vardır Eğitim, neokortikal asosiasyon korteksinde sinaptik yoğunluğu artırır ve bu nedenle AH'na karşı koruyucu olabilir (15)

**Alüminyum:** Renal diyalize giren ve büyük miktarda alüminyum içeren antiasit kullanan hastalarda AH'nın gelişmemesi, alüminyumun risk faktörü olarak önemli olmadığını düşündürmektedir (20) Deneysel çalışmalarda ise

alüminyumun amiloid ve NFY formasyonunu etkilediğini destekleyen bulgular elde edilmiştir (26)

**Alkol ve sigara:** Deneysel çalışmalarda nikotinin hafıza ve kognisyonu düzeltici etkileri olduğu gösterilmiştir İnsanlarda nikotinik reseptör blokajı kognitif bozunma ile ilişkilidir. Nikotin ve nikotin deriveleri AH olan hastalarda dikkati ve bilgi sürecini olumlu etkilemektedir. Sigara içimi ve AH arasındaki ters ilişki ApoE ε4 alleli varlığı ile sınırlı da olabilir (26)

AH ile alkol arasındaki ilişki de açık değildir ve ayrıca AH tanı kriterlerinde yüksek oranda alkol kullananların dışlanması nedeniyle, bu konu daha da karışık hale gelmiştir. Günde 3-4 kadeh şarap düzeyinde, orta derecede alkol tüketiminin AH riskini azalttığı öne sürülmüştür (27) Alkol bağımlılığı, demans ve AH için riskin artımı ile ilişkilidir (26).

**Tiroid hastalıkları:** Erken çalışmalarda hipotiroidizm ve AH gelişme riski arasında ilişki bulunmuştur. Ailevi AH'da otoimmün tirod hastalığı rapor edilmiştir. Graves hastalığında AH riskinin azaldığı belirtilmiştir (26)

**Östrojen tedavisi:** AH'nın östrojen kullanan kadınlarda daha az görüldüğü saptanmıştır. Olasılık kullanım süresinin artmasıyla daha da azalmaktadır (28). Fakat 16 haftalık östrojen tedavisi ile AH olan hastaların semptomlarında düzelme görülmemiştir (29). Östrojen sinir büyüme faktörü ve asetilkolinin regülasyonunu etkilemekte ve antioksidan aktiviteyi arttırmaktadır. Plazma ApoE düzeylerini düşürmektedir. Bu etkileri AH karşı koruyucu rolünü desteklemektedir (20)

**Antiinflamatuvar İlaçlar:** 17 epidemiyolojik çalışmada AH'na karşı non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının koruyucu etkisi gösterilmiştir (30). İki çalışmada, bu özellik aspirin dışındaki ilaçlarda bulunmuştur (31,32)

Hem invivo, hem in vitro çalışmalardan biriken bilgiler, enflamatuvar süreçlerin AH'da gözlenen nöronal disfonksiyon ve dejenerasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir. AH patolojisinin başlıca işaretleyicisi olan nöritik plaklar, bir dizi protein ve akut faz reaktanı, aktive mikroglia ve kompleman aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Enflamatuvar süreçlerin farmakolojik olarak baskılanmasının AH patolojisinin hızını yavaşlatabileceği çıkarımı yapılabilmektedir (özellikle COX 2 inhibitörlerinin beyine geçişi daha iyidir) (20)

## IV-Patoloji

**Makroskopik Değişiklikler:** Giral atrofi en sık frontotemporal alanlarda belirgindir; fakat parietal lob çok sık olarak bütünüyle etkilenir. Beyin tabanında küçülme, temporal lobun ventral yüzünde, özellikle de parahipokampal girusta fark edilir. Parasentral giruslar ve oksipital kutup göreceli korunmuştur. Ventrikül genişlemesinin en belirgin olduğu yer amigdala ve hipokampustaki küçülme nedeniyle temporal boynuzdur. Hipokampus çok sık olarak normal kalınlığının yarısına kadar küçülmüştür. Lokus ceruleus neredeyse farkedilmeyecek kadar soluktur (33)

### **Mikroskopik Değişiklikler:**

**a) Senil Plaklar:** Özellikle serebral korteks ve asosiasyon alanlarında bulunur. 3 tip plak tanımlanmıştır;

1) Gevşek plak: Belli bir yapısı olmayan amiloid peptidler içermektedir.

2) Klasik nöritik plak: 50-200µm çapında küresel amiloid çekirdek çevresinde distrofik nöritler içermektedir. Nöritler, sıklıkla çift helikal filament, anormal organel ve normal glial süreçler içermektedirler. Reaktif astrosit ve mikroglia plakta ve plak periferinde bulunmaktadır. Distrofik nöritteki organeller lizozomlar, mitokondria, sinaptik veziküllerdir. Ek olarak nöritik plak tau protein, α1-antikimotripsin, apolipoprotein E, glikozaminoglikan, nörotransmitter ve transmitter ilişkili enzim içerir.

3) Brunt out plak: İzole dens amiloid plak içerir (15)

**b) Nörofibriler Yumaklar (NFY):** Özellikle allokorteks ve temporoparietal neokorteksteki büyükçe nöronların sitoplazmalarında bulunmaktadır. Neokorteksin 3 ve 5. tabakalarındaki piramidal hücreleri, hipokampusun CA1 tabakası, subiculum, entorhinal korteksin 2. ve 5. tabakalarında belirgin olup hastalık ilerledikçe tüm tabakalara yayılmaktadırlar (12)

Elektron mikroskopunda yumakların az veya çok sayıda çift helikal filamentten oluştuğu gözlenmiştir. Çift helikal filament hücre gövdesinden dendrite uzanım gösterir ve anormal fosforile tau proteininden oluşur. Normal mikrotübül kaybının aksoplazmik transport üzerinde ve bu yüzden de nöron sonlanmalarının

korunması ve hücre içi organizasyon üzerinde önemli etkileri olacaktır. Yumakların ayrıca ALZ-50 isimli antikorla, kazein kinaz II, proteaz neksin I, fibroblast büyüme faktörü, mikrotübülle ilişkili protein 5, ubiquitin,  $\beta$ -amiloid peptide karşı antikorlarla da immün reaksiyon verdiği gösterilmiştir (33) Ekstra nöronal hayalet yumaklar, entorhinal kortekste görülen ölü nöronların çözünmeyen kalıntılarıdır (15)

**c) Nöropil iplikleri:** Yumakların varlığında ve hastalığın şiddetine paralel olarak sayıları artmaktadır. Çoğu dendrittir, fakat bazıları aksonaldır ve bazen ince bir myelin tabakası ile çevrilidirler. Elektron mikroskopunda çift helikal filament içerdikleri görülmektedir. İmmünohistokimyasal olarak anti tau ve anti-ubiquitin reaktivitesi ile karakterizedirler (33)

**d) Amiloid Anjiyopati:** Leptomeninksler, kortekste orta ve küçük boy damarlar yerleşim bölgeleridir. Oksipital bölge ve serebellar damarlar sıklıkla tutulurken hipokampal alan korunmuştur. Amiloid, damarların adventisya tabakasında, dış bazal membranda, media tabakasında görülmektedir. Genellikle segmenterdir ve sıklıkla damar çeperini kısmen etkilemektedir (33).

**e) Hirano Cisimcikleri:** En sık hipokampusun piramidal tabakasında görülmektedirler. Piramidal nöronların içinde veya yakınında, 7-10 $\mu$ m kalınlığında, eozinofilik çomak benzeri yapılarıdır. Normal yaşlı örneklerde ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilmektedirler (33)

**f) Granülovakuoler Dejenerasyon:** Özellikle hipokampusun piramidal hücrelerinin sitoplazmalarında vakuoller olarak görülmektedir. Antitubulin, ALZ-50 ve bazı antinörofilament antikorlarıyla reaksiyon vermektedir. Normal yaşlanmada seyrek görülmektedir (33)

**g) Nöron kaybı:** Tüm hasta popülasyonunda anlamlı olarak nöron kaybı olmakla beraber özellikle genç hastalarda bu kayıp daha fazladır (34). Nöron kaybına ikincil olarak fibröz astrositler özellikle plak yakınında artmaktadır. Apoptoz ve nörofibriler yumakların nöron ölümü ile ilişkisi vardır (33)

**h) Sinaps kaybı:** Sinaps kaybı, minimal test puanı 20'nin altına düşençe belirgin hale gelmektedir (35). Kortikal sinaps kaybının nöronal hücre gövdesi azalmasından daha fazla olması sonlanma kaybının gövde kaybından daha önce olduğunu düşündürmektedir (33)

1991'de birden fazla enstitüden kurulu bir konsorsiyum olan Alzheimer Hastalığı Kaydı Oluşturma Konsorsiyumu (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-CERAD), yaşla ilişkili bir plak skoru elde etmek amacıyla hastaların yaşıyla korele giden spesifik olarak nöritik plak sıklığının semikantitatif değerlendirmesine dayalı bir AH tanı kriterleri yayımlamışlardır (21) CERAD'a göre NFY, AH tanısı için şart değildir ve hipokampus, entorhinal korteks ve amygdaladaki patolojik değişiklikler tanıya varmada dikkate alınmamıştır Buna karşılık klinik olarak demans hikayesinin varlığı veya yokluğu tanıya dahil edilmiştir Neokortikal nöritik plak sıklığı: seyrek (her küçük büyütme alanında 2 tane), orta (her küçük büyütme alanında 6 tane), sık (her küçük büyütme alanında 34 tane) olarak değerlendirilmiştir Elli yaşından genç demanslılarda nöritik plak seyrek bile olsa kesin AH tanısı konmaktadır 50-70 yaş arası demanslılar, plaklar orta sıklıkta veya sık görülüyorsa kesin, seyrekse muhtemel AH tanısı almaktadır 75 yaş üstü demanslılarda ise kesin AH tanısı için plaklar sık olmalıdır, orta sıklıktaki plak muhtemel AH tanısı koydurmaktadır Klinik olarak demans hikayesi yok ise incelenen beyin ancak mümkün AH kategorisine girer

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği 1997'de bir konferansta toplanarak bir hastada AH olma olasılığı için patolojik değerlendirme sonuçlarının aşağıdaki şekilde yorumlanması gerektiğini karara bağlamışlardır:

- 1) Postmortem beyinde neokortekste hem nöritik plaklar hem de NFY varsa olasılık yüksektir
- 2) Neokorteksteki nöritik plaklar ve limbik bölgelerdeki NFY miktarı orta derecede ise olasılık da orta düzeydedir
- 3) Nöritik plak ve NFY dağılımı daha sınırlı ise olasılık düşüktür (33)

## **V-Genetik**

AH olan vakalarının büyük çoğunluğu sporadiktir Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalarının birinci derece yakınlarında hastalık oranını %30 olarak göstermektedir Aynı yumurta ikizlerinde sadece 1/3 oranında AH görülmesi non-genetik faktörlerin de önemine işaret etmektedir (36)

Şimdiye kadar kalıtsal yatkınlıkla ilişkili dört ayrı genetik bölge belirlenmiştir

**1) Amiloid Prekürsör Proteini (APP) Geni:** 21 kromozomda bulunmaktadır.  $\beta$ APP bir dizi endo-proteolitik kesilmeye uğramaktadır.  $\alpha$ -sekrataz yoluyla olan kesilme amiloid  $\beta$  peptidinin oluşumunu önlediği için amiloidojenik değildir. Kısmen endozomal-lizozomal kompartmanda meydana gelen bir diğer kesilme yolu  $\beta$  ve  $\delta$  sekretazlar aracılığı ile 40-42-43 amino asitten oluşan bir dizi A $\beta$  peptidin oluşumu ile sonuçlanmaktadır (37)

40. rezidüde sonlanan A $\beta$ ,  $\beta$ APP'nin normal metabolizması sırasında oluşan baskın izoformudur. 42 ve 43 rezidüde sonlanan A $\beta$  peptidlerin daha fazla fibrilojenik ve nörotoksik olduğu düşünülmektedir. Ayrıca  $\beta$ APP mutasyonlarının heterotirimerik GTP-bağlayıcı proteinin yapısal aktivasyonunu sağlayarak apoptosise yol açabileceği gösterilmiştir (37)

**2) Presenilin 1 ve presenilin 2 geni:** Presenilin1 (PS1) 14 kromozomda bulunmaktadır. Erken başlangıçlı AH ile ilişkilidir (38). 80 aileyi aşan popülasyonda en azından 60 değişik mutasyonu tanımlanmıştır (36). Geç başlangıçlı AH ile ilişkisi bulunmamıştır (39)

Presenilin 2 (PS2), 1. kromozomda bulunmaktadır. İlk mutasyon Volga Almanlarının soyundan gelen ailelerin bir kısmında saptanmıştır. İkinci mutasyon, İtalyan bir soyağacında keşfedilmiştir. PS1 mutasyonlarının sıklığı ile tezat oluşturacak şekilde PS2 mutasyonları nadir görülmektedir (37)

Hastalığın taşıyıcılarının büyük çoğunluğunun yaşları PS1 mutasyonları için 35-65 yaşlar,  $\beta$ APP mutasyonları için 40-65 yaşlar arasındadır. PS2 mutasyonlarının heterozigot taşıyıcılarının başlangıç yaşı aralığı ise, 40-85 yaşlar arasındadır. PS mutasyonları uzun kuyruklu A $\beta$  peptidlerin salgılanmasını arttırmaktadır. PS mutasyonları apoptosise duyarlılığı da arttırabilmektedir ama bu etkinin A $\beta$  peptidi salgılanmasını arttırabilme yeteneklerinden bağımsız olup olmadığı belli değildir (37).

**3) Apolipoprotein E:** Başlıca geç başlangıçlı olguların kümelenmiş olduğu AH ailelerinde yapılan genetik bağlantı analizi çalışmalarında 19. kromozom üzerinde yatkınlık olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar burada bulunan ApoE geni üzerine yoğunlaşmıştır. Apo E senil plaklarda bulunan

ve A $\beta$ 'ya bağlanan bir proteindir Apo E geni trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasında ve kolesterol düzenlenmesinde önemli rol oynayan, merkezi sinir sisteminde eksprese edilen başlıca apolipoproteini kodlamaktadır (37)

İnsanlarda Apo E geni üç ortak kodlayıcı dizi polimorfizmi içermektedir En sık kodlayıcı dizi tipi olan  $\epsilon 3$ , 112 kodonunda sistein bulundurur ve beyaz ırkın yaklaşık %75'inde bulunmaktadır  $\epsilon 4$ , 112 kodonda arginin içerir ve beyaz ırkın yaklaşık %15'inde bulunmaktadır  $\epsilon 2$  ise 112 ve 158 kodonda birer sistein içerir ve beyaz ırkın yaklaşık %10'unda bulunmaktadır Geç başlangıçlı-sporadik AH olgularında  $\epsilon 4$  tipi kodlayıcı dizi %40 oranında görülmektedir (37) Sağlıklı yaşlı popülasyonda Apo E  $\epsilon 4$  alleli kognitif bozulma ile ilişkilidir (40) Apo E  $\epsilon 4$  alleli ayrıca delüsyon insidansında artma ve erkeklerde daha kısa yaşam süresi ile de ilişkili bulunmuştur (41,42)  $\epsilon 4$  alleli hastalığın daha erken yaşta görülmesi ile de ilişkilidir (43). Apo E  $\epsilon 4$  allel sayısı ile hipokampal volum, amigdale volum ve tüm beyin volümü pozitif korele bulunmuştur (44)

Apo E genotipinin AH oluşumundaki rolleri net değildir Apo E  $\epsilon 4/\epsilon 2$  polimorfizminin A $\beta$  peptidinin üretimini, dağılımını ve temizlenmesini etkilemesi olasıdır Daha fazla  $\epsilon 4$  alleli taşıyan hastalarda plak yükü daha fazladır Apo E  $\epsilon 4$  A $\beta$  peptidine daha güçlü bağlanmaktadır ApoE ve A $\beta$  peptidin düşük yoğunluklu lipoproteinle ilişkili peptid tarafından temizlenmekte ve bu aşamada yarışa girmekte olduğuna dair veriler vardır Son olarak da Apo  $\epsilon 2$  ve  $\epsilon 3$  'ün hem tau hem de mikrotübül ile ilişkili protein-2'ye daha iyi bağlanıp hapsettiği ve böylece de hiperfosforilasyonu önlediği ileri sürülmüştür (37)

**Kromozom 12 Lokusu:** Geç başlangıçlı AH soyağaçlarına ait çalışmalarda 12 kromozom bölgesinde yatkınlık geni olabileceği doğrulanmıştır.  $\alpha 2$ -makroglobulin, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein, ADP-ribosulasyon faktörü de dahil olmak üzere pek çok aday gen bu aralığa haritalanmıştır (37).

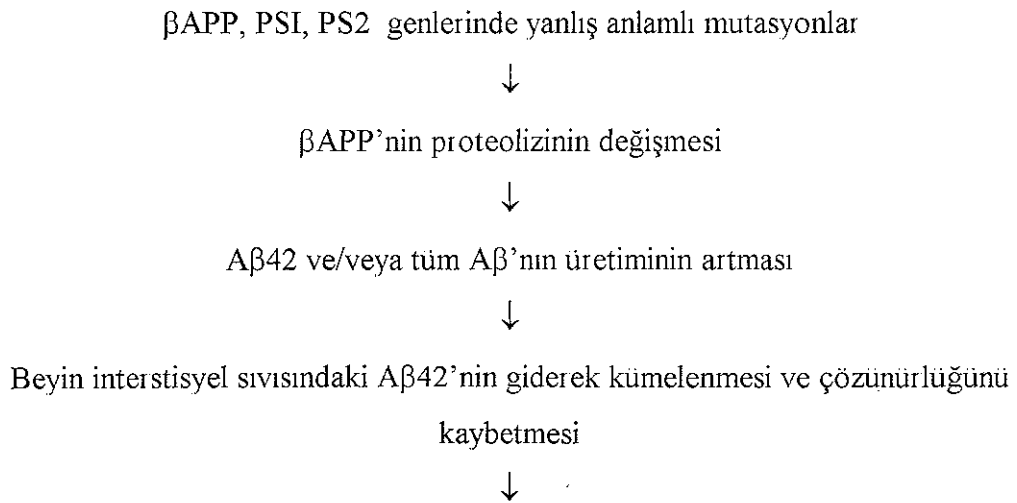
Angiotensin dönüştürücü enzim-1 alleli geç başlangıçlı AH'da hafifçe artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (45)

AH'na yatkınlık geni bulmaya yönelik çalışmalar sürmektedir.

## VI- Patofizyoloji

AH etyolojisinde tanımlanan 3 gen mutasyonu da A $\beta$  peptidin miktarını artıracak şekilde etkilidir. Apo E  $\epsilon$ 4 alleli ise A $\beta$ 40'nin aşırı birikimi ile ilişkilidir. AH tanısında amiloid plaklar anahtar rolü oynar. A $\beta$  peptidlerinin önce gevşek ve sonra fibriler plaklar biçiminde kademeli artışının, mikroglial hücrelerin etkilenmesi, tepkisel astrositoz ve yakındaki akson ve dendritlerde değişikliklerin dahil olduğu bölgesel değişikliklere yol açabileceği ileri sürülebilmektedir. Bu sitotoksik olayların ne ölçüde sadece kümeleşmiş A $\beta$  peptidinin özelliklerinden veya ne ölçüde ek olarak plaklarda tanımlanmış sayısız proteinin etkisinden kaynaklandığı henüz açık değildir. Biyolojik etkinliklerini çevredeki nöronlara ve glia hücrelerine uygulama yeteneği olan pek çok proteinin amiloid plağın içinde ve kademeli olarak yakınında biriktiği sonucuna varılabilir. Bu sebeple AH sitopatolojisindeki olası etkileyici faktörlerin fazlalığına bağlı sıkıntı oluşmuştur. Yumak oluşumuna zemin hazırlayan tau proteininin fosforillenmesiyle sonuçlanan kinazların aktivasyonu ve fosfatazların inaktivasyonu süreçlerinin hangi noktada başladığını söylemek zordur. Her durumda limbik ve asosiasyon korteksinde bulunan değişikliklerin farklı hızlarda ama birbirlerine makul bir yakınlıkta geliştiği söylenebilir.

AH'nın patogenezinin altında yatan değişikliklerin varsayımsal sırası ile ilgili aşağıdaki döngü tanımlanmıştır (46):





Kümeleşmiş A $\beta$ 42'nin gevşek plaklar halinde birikmesi  
(proteoglikanlar ve diğer amiloid arttıran substratlar ile beraber)



A $\beta$ 40'ın gevşek A $\beta$ 42 plakları üzerine kümelenmesi  
Plakla ilişkili belli proteinlerin(örn Kompleman c1q,vb ) artışı



"İnflamatuvar" cevap:

Mikroglia aktivasyonu ve sitokin salgılanması

Astrositoz ve akut faz proteinlerinin artışı



Amiloid plaklar içinde ve nöropilin diğer bölgelerinde ilerleyici nöritik hasar



Nöronlardaki metabolik ve iyonik homeostazın bozulması; oksidatif zedelenme



Kinaz/fosfataz etkinliklerinde değişiklikler → aşırı fosforillenmiş tau → Çift  
helikal filament oluşumu



Hipokampus ve serebral kortekste ilerleyici nörotransmitter eksikliği ile beraber  
yaygın nöron/nöritik işlev bozukluğu ve ölüm



**DEMANS**

## VII- Nörokimyasal Değişiklikler

AH'nda kortikal kolinerjik inervasyon kaybının olduğu gösterilmiştir. Bu yıkımın şiddeti, limbik, paralimbik alanlar ile bunlarla ilişkili asosiasyon kortekslerini içeren temporal lob yapılarında en fazladır. Hastalığın ileri evrelerinde, entorhinal korteks, hipokampus, bazolateral amigdalada hatırı sayılır miktarda lif sağlam kalırken, temporal asosiasyon alanlarında kolinerjik liflerin hemen hemen tamamı yok olmaktadır. Kolin asetil transferaz aktivitesi bir çok

kortikal alanda plak yaygınlığı ile anlamlı derecede negatif korelasyon göstermektedir (47)

Serotonin ve metaboliti 5-hidroksi-indolasetik asit düzeyleri %30-50 azalmaktadır (47)

Lokus cerolousta nöron kaybı çok fazla değişkenlik gösterir (%3-82) Norepinefrin düzeyleri %10-30 azalmaktadır (47)

Dopamin ve onun metaboliti homovalinik asitin kortikal konsantrasyonu normal sınırlarda veya hafif azalmıştır (47).

Nöropeptidlerden, somatostatin ve kortikotropin salgılatıcı faktör azalır Galanin (asatilkolin salınımının güçlü inhibitörü) düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (48)

## VIII- Tanı Kriterleri

1984 yılında, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) çalışma grubu AH tanı kriterlerini saptamıştır (49):

### 1. Olası AH tanı kriterleri:

Nörofizyolojik testlerle, Mini Mental Durum Testi (MMSE) ve Blessed Demans Skalası ve ya benzer testlerle demansın saptanması;

İki veya daha fazla kognitif alanda bozulma;

Hafıza ve diğer kognitif alanlarda ilerleyici kötüleşme;

Bilinçte bozukluğun olmaması;

Başlangıcın 40-90 yaş arası, çoğunlukla 65 yaş sonrası olması ve hafıza ve kognisyonda ilerleyici kötüleşme yapabilecek başka beyin veya sistemik hastalığın olmaması

### 2. Olası AH tanısını destekleyenler:

Afazi, agnozi, apraksi gibi spesifik kognitif fonksiyonlarda progresif bozulma;

Davranış değişikliği ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma;

Özellikle patolojik tanı destekli, benzer aile öyküsünün olması;

Normal lomber ponksiyon bulguları ve ardısıra çekimlerde bilgisayarlı tomografide (BT) serebral atrofi bulgularının olması

3 Diğer demans nedenleri dışlandıktan sonra olası AH tanısı ile uyumlu olabilecek klinik özellikler:

Hastalık ilerleyişinde plato olması;

Depresyon, insomni, inkontinans, delüsyon, illüsyon, halüsinasyon, emosyonel veya fiziksel patlamalar, kilo kaybı, seksüel bozukluklar;

İleri evrelerde nöbetler, kas tonusunda artma, myoklonus, denge bozukluğu;

Yaşa göre normal BT

4 Olası AH tanısını kuşkuda bırakan özellikler:

Ani başlangıç;

Hemiparezi, duyuusal kayıp, görme alanı defektleri ve hastalığın erken dönemlerinde koordinasyon bozukluğu;

Hastalığın başlangıcında veya erken dönemlerinde denge bozukluğu veya nöbetlerin olması

5 Mümkün AH tanısı:

Demansı açıklayacak başka sistemik, nörolojik, psikiyatrik hastalık olmadan hastalık başlangıcında, ilerlemesinde farklılıkların olması;

Demansa neden olabilecek, ama demansın nedeni olarak düşünülmeyen ikinci bir sistemik veya nörolojik hastalığın olması durumunda konulabilir;

Diğer belirlenebilir nedenlerin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma amaçlı olarak kullanılabilir

6 Kesin AH tanı kriterleri:

Olası AH klinik kriterleri ve biyopsi veya otopsi ile elde edilen histopatolojik kanıt

7. AH spesifik özellikleri ile alt gruplara ayrılabilir:

Ailesel olma;

65 yaş altı başlangıç;

Trizomi 21 varlığı ve Parkinson hastalığı gibi ilgili bir durumun birlikte olması

## IX- Tanı Aşamaları

### 1. Hikaye:

Demans tanısı koymanın belki de en önemli aşaması detaylı bir hikaye alınmasıdır. Hikaye hastadan ve yakınlarından alınmalıdır. Hastalık öncesi kognitif ve davranışsal durumu, eğitimi ve kişisel başarıları sorgulanmalıdır. Unutkanlık, kaybolma hikayeleri, konuşurken kelimeleri bulmakta zorlanma, tanıdığı insanları hatırlıyamama, yazım hataları, söylediklerini tekrarlama eğilimi soruşturulmalıdır. Kişilik davranış değişiklikleri, halüsinasyon, algılama kusurları araştırılmalıdır. Kişi halen çalışmakta ise mesleki performansı, evdeki sorumluluklarını yerine getirmesi, kendine bakımı hakkındaki bilgiler önemlidir. Mental durumundaki değişikliğin başlangıcını ve oluşma hızını saptamak da önemlidir (50).

**Özgeçmiş-soygeçmiş:** Özellikle serebrovasküler hastalık, metabolik bir hastalık (hepatik-üremik ensefalopati, tiroid-paratiroid hastalıkları, anemi ve hematolojik durumlar) ve enfeksiyon (HIV, tüberküloz, sfiliz, bakteriel-fungal menenjit) açısından sorgulanmalıdır. Geçmişte kullandığı ve hala kullanmakta olduğu ilaçlar (antikolinergik, antihistaminik), alkol ve uyuşturucu madde alımı, beslenme durumu (B12-folat yetmezliği, porfiri), kafa travması, depresyon ve başka psikiyatrik hastalık sorgulanmalıdır. Demans ile ilişkili aile öyküsü var ise başlangıcı, klinik özellikleri araştırılmalıdır (50,51).

### 2.Fizik Muayene:

Hastada kan basıncının ölçülmesi, kalp sesleri ve karotis arterlerinin dinlenmesi vasküler demans risk faktörleri açısından, hepatosplenomegalinin saptanması metabolik nedenleri tarama açısından önem taşır (52).

### 3.Nörolojik muayene:

AH'nı diğer nörolojik hastalıklardan ayırmada önemlidir. Ust motor nöron bulguları serebrovasküler hastalık veya yapısal bir lezyonla ilişkili olabilir. Ekstrapiramidal bulgular, Parkinson hastalığı, supranükleer felç, Lewy cisimciği demansından şüphelendirir. Yürüyüş bpozuklukları serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, normal basınçlı hidrosefaliyi düşündürülebilir. Duyusal anomaliler (örn. Periferik nöropati) B12 yetmezliği, tiroid hastalıkları,

paraneoplastik sendrom ile ilişkili olabilir AH'nda özellikle başlangıç evrelerinde sensorimotor muayene normaldir.

Mental durum muayenesi: Oryantasyon, dikkat, yakın ve uzak dönem hafızası, dil, el becerisi, görsel-spasyal işlevler ve uygulama işlevleri değerlendirilmelidir Bu amaçla MMSE ve Blessed Demans Skalası (bilgi-hafıza-konsantrasyon alt grubu) tarama amaçlı kullanılabilir ve zaman içindeki kötülaşmanın ölçütü olabilir. Ayrıca afazi, agnozi ve apraksi muayeneleri ayrıntılı yapılmalıdır (50).

#### **4.Laboratuvar Tetkikleri:**

Tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, glukoz, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, troid fonksiyon testleri, B12- folat bakılmalıdır Hastanın öyküsüne ve klinik bulgulara göre HIV, sfiliz için seroloji, sedimentasyon, akciğer grafisi istenebilmektedir. Potansiyel olarak geri dönüşümlü demans nedenlerinin sıklığı %10-15 kadardır (50)

#### **5.Görüntüleme:**

**Bilgisayarlı Tomografi (BT) :** Yapısal anomalileri dışlamada öneme sahiptir Serebral atrofinin tanı koymada belirgin önemi olmasa da tekrarlanan BI çekimlerindeki atrofinin derecesi ile hastalığın klinik ilerleyişi koreledir (49) BT halen görüntüleme yöntemleri içinde biraz daha ucuz ve hasta açısından daha rahat uygulanmaktadır

**Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme:** Beyaz cevher değişikliklerini ve fokal lezyonları daha iyi tanımlar BT'ye göre daha pahalı ve daha az yaygındır Tarayıcının verdiği kapatılma hissine tolerans gösterememe ve pek çok hastada metal ihtiva eden implant nedeniyle inceleme yapılamamaktadır (53)

Rutin MR çalışmaları mesial temporal yapılarda atrofiyi göstermektedir Hipokampal volüm yarıya düşmekte ve parahipokampal girus hacmi %40 azalabilmektedir (54). Hipokampal atrofi, minimental test puanı ile olduğu kadar, postmortem nöropatolojik evreleme ile de korele bulunmuştur (55) AH'daki kognitif bozulma ile medial temporal atrofi koreledir (54). Fokal, simetrik veya asimetrik olarak temporal horn, coroidal/hipokampal fissür,suprasellar sistern, sylvian fissür genişlemesi AH ayırımında kullanışlıdır İnterunkal mesafenin AH'ndaki hipokampal atrofiyi gösterebileceği ileri sürülmektedir Bu mesafe

ilerleyen yaşla birlikte artar 30 mm mesafe etkilenen bireyleri normallerden ayırmada sınır olarak kabul edilmektedir Bununla birlikte bu ölçümün spesifitesi hala bilinmemektedir Gri cevher azalması temporal lobda, bazal ganglia, talamusta belirgin, frontal ve oksipital bölgede daha azdır (56) Minimental test puanı ile temporal ve posterior singulat girus'daki atrofi ilişkili bulunmuştur (57) Sağlıklı yaşlı bireylere göre beyaz cevher lezyonu daha fazladır (56)

**MR spektroskopisi (MRS):** H spektrumları, N-asetil aspartat, kreatin/fosfokreatin, kolin ve bazı patolojik durumlarda laktatın miktarını ölçmektedir. 31P spektrumları inorganik fosfor, fosfokreatin, fosfomonoester, adenosin trifosfat miktarını belirler. AH'da temporal, pariyetal, oksipital ve frontal alanlarda N-asetil aspartatta azalma, myo-inositolde artma bulunmuştur. 31p ile fosfokreatinde düşme, hastalığın erken asemptomatik evrelerinde fosfomonoesterlerde artma görülmüştür. Hastalık ilerledikçe normalleşir. Fosfodiester düzeyi ile AH'ndaki plak sayısı arasında güçlü korelasyon vardır (58). MRS çok yüksek manyetik alanlar gerektirir ve yaygın olarak bulunmaz. Bu metodun teknik olanaklarını anlamaya yönelik aktif araştırmalar sürmektedir (53)

**Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT):** PET ve SPECT biyokimyasal reaksiyonlara katılan, enzim ya da taşıyıcılarla etkileşen ya da hücre reseptörleri için ligandlar olan radyoaktif işaretli ilaçların dağılımını gösteren görüntüler sağlamaktadır. Bu nedenle belirgin anatomik bilgi sağlamamaktadırlar. PET ve SPECT'in sonuçları hastanın kullandığı ilaca, oda koşullarına, göz açıp-kapamaya ve hatta hastanın ne düşündüğüne bağlı değişebilir. Sonuçlar yorumlanırken bu faktörler dikkate alınmalıdır (53)

AH serebral kortikal metabolizmada global bir azalmaya neden olur. Bu genel azalmaya ek olarak, onun üzerine eklenen primer motor ve duyu kortekslerin vizüel korteks dahil görece korunduğu, asosiasyon alanlarında daha fokal bir hipometabolizma söz konusudur. Bu bozukluklar en çok iki yanlı temporopariyetal bölgelerde belirgindir. Posterior singulat girusun hipometabolizması da karakteristiktir ve özellikle erken bir anormal bulgudur (53). PET ile striatal D1 reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (59).

**Beyin görüntülemesinin tanıda faydaları:** Beyin görüntülemesi, klinik olarak şüphelenilen beyin lezyonlarını lokalize etmeye yardımcı olarak nörolojik öykü ve muayeneyi tamamlar. Amerikan Nöroloji Akademisi 2001'de sunduğu raporda yapısal nörogörüntülemeyi (kontrastsız BT veya MR) hastaların rutin ilk değerlendirmeleri için uygun bulmuştur, diğer görüntüleme yöntemleri önerilmemektedir (60).

#### **6. Genetik Testler:**

Mendelyen kalıtıma uyar görünen erken başlangıçlı AH için, 50 yaşından önce AH gelişimine ait aile öyküsü olan kişilerde kullanılmak üzere PS-1'e dayanan bir test mevcuttur. Hasta tam olarak bilgilendirilerek onay alındığında, test öncesinde ve sonrasında genetik danışmanlık desteğinde ve gizliliğin korunmasına özen gösterilerek yapılabileceği görüşü paylaşılmaktadır.

Geç başlangıçlı AH için, şu an mevcut olan tek genetik test, temel olarak klinik tanıyı desteklemek amacıyla pazarlanan ApoE-4 testidir. ApoE testleri ile sağlanan öngörü düzeyinin testin rutin olarak uygulanabilmesi için çok düşük olduğu konusunda genel bir fikir birliği mevcuttur (61).

#### **7. Periferik göstergeler:**

BOS nöronal iplik proteinleri, BOS nörotransmitterleri ve nörotransmitter metabolitleri, deri biyopsisinde A $\beta$ , idrar ve kanda A $\beta$  gibi tanısal işaretleyiciler çalışılmaktadır. BOS A $\beta$ 42 düzeyinde azalma ve tau düzeyinde artma tanı için hala yeterince duyarlı ve özgül olmasa bile, simdilik en iyi tanı aracı olduğu sonucuna varılmıştır (62).

#### **8. Nöropsikolojik Değerlendirme:**

AH olan hastalar, yeni bilginin pekiştirilmesindeki (yani depolama) yetersizlikten kaynaklanıyormuş gibi görünen ciddi epizodik bellek bozuklukları sergilemektedirler. Bunu destekleyen bulgular arasında, tekrarlanan denemelerden sonra bilginin edinilmesinde çok az gelişme kaydedilmesi, serbest hatırlama testlerinde en son sunulan bilgiyi hatırlama eğilimi sayılabilir. Ayrıca, AH olan hastaların zaman içinde bilgiyi hızla unutması da bir pekiştirme bozukluğunu akla getirmektedir. Gecikmeli hatırlama ve hatırdaki kalma skoru AH'nın erken tanısında önemli nöropsikolojik göstergeler olarak önerilmiştir (61).

AH ile ilişkili bellek bozukluğunun bir başka özelliği de hatırlanması gereken bilginin işlenmesine yardımcı olacak semantik stratejiler ve ipuçları kullanma yeteneğinin azalmasıdır. Buna ek olarak, hem kayıtlama, hem de geri çağırma anında aynı semantik kategori ipuçlarının kullanıldığı kayıt özgüllüğü kullanan bellek testlerinde AH olan hastalar özellikle yetersiz görünmektedir (61)

Bilgi ve dilin temeli olan semantik bellek AH'nin seyri sırasında göreceli olarak erken bozulmaktadır. Semantik bellek genel bilgi kaynağıdır. Geri çağırılmak için bağlamsal ipuçlarına ihtiyaç olmayan kelimeler, kavramlar ve aşırı öğrenilmiş gerçeklerin anlamlarını kapsamaktadır. Semantik bellek bozukluğu aşırı öğrenilmiş gerçekleri hatırlamada yetersizlik, sözel akıcılık ve semantik hazırlama belleği testlerinde bozuklukla kendini göstermektedir (61)

AH'nin erken evrelerinde uzak bellek kaybı, zamansal olarak derecelenmekte, daha uzak geçmişe ait hatıralar daha iyi hatırlanmaktadır. Bu özellik pekiştirmenin yeterince olmaması ile ilişkili olabilir (61)

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) AH'da kullanılacak bir nöropsikolojik test bataryası geliştirmiştir (63):

- Verbal akıcılık
- Boston Adlandırma Testi
- Minimental Durum Testi
- Kelime listesini öğrenme
- Kelime listesini anımsama
- Kelime listesini tanıma
- Konstruksiyonal praksi

### 9.Nörofizyolojik Değerlendirme:

**Elektroensefalografi (EEG):** AH'ında geleneksel EEG'de görülen anomaliler; dominant posterior  $\alpha$  ritminde yavaşlama, delta ve teta aktivitesinin görülmesi, frontal ve temporal bölgelerde belirgin yavaş aktivite patlamalarıdır. EEG hastalığın erken evrelerinde normal olabilmektedir (64).

Geleneksel EEG yaşlılıktaki beyin disfonksiyonunun non-spesifik bir göstergesidir ve orta düzeyde kognitif bozulması olan hastaların %65'inde EEG anormalliği bulunmaktadır. Kognitif bozukluğun klinik ve psikometrik olarak



ilerleyişi ile EEG tekrarlarındaki bulgular arasında az çok korelasyon bulunmuştur (65)

EEG aktivitesinin Fast Fourier Transformasyon algoritması ile güç spektrumu hesaplanarak kantitatif olarak analiz edilmesine kantitatif EEG denir Başlangıç ile belirli bir zamanda elde edilen spektral güç değerlerini birbirinden çıkarılıp bir fark değişkeni yaratılarak klinik ile elektrofizyolojik değişim arasında ilişki kurulabilmektedir (66)

Kantitatif EEG, AH'nın evrelerinde güvenilir, objektif bir göstergedir Erken evrelerde teta gücü artar, daha ileri evrelerde alfa ve beta gücü azalır ve delta gücü artar. Yüksek minimal test puanı olan grupta teta aktivitesi anterior bölgede hakimken, düşük minimal test puanı olan grupta anterior ve midtemporal alanda hakimdir (65)

**Transkraniyal Manyetik Stimulasyon:** AH'da bir yıl ara ile motor korteks eksitabilitesi değerlendirilmiş ve motor eşik değerinin kognitif bozulma ile korele olarak azaldığı tespit edilmiştir Bir yıllık kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan tedavi motor korteks eksitabilitesindeki progresif artmayı durduramamıştır (67)

**Olaya İlişkin Endojen potansiyeller (OİEP):** Bilişsel işlevle ilgili uzun latanslı uyarılmış potansiyellere, bilişsel uyarılmış potansiyeller veya olaya ilişkin endojen potansiyeller denir Endojen potansiyeller,denek, uyarana seçici olarak dikkatini verdiğiğinde, hedef uyararı diğer uyarılar içinden seçip ayırt ettiğinde ortaya çıkar Onun için OİEP'ler, uyarana bağımlı değil; deneğe, deneğin dikkat, bilinç, bilişim durumuna bağlıdır Genellikle kullanılan uyarım yöntemi; sık yenileyen standart uyarılar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yinelenen aykırı uyarıların ayırt edilmesi prensibine dayanan "odd ball paradigması" ya da "şaşırtmalı uyarı" dizisidir Önce latansı 100-200msn civarında olan N200, ve daha sonra da latansı yaklaşık 300msn olan pozitif yönde P300 potansiyeli oluşur (68)

**P300:** P300, OİEP'nin en iyi bilineni ve kolay elde edilenidir Saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan pozitif bir dalgadır Aykırı uyarılarla karşılaştığında kişinin bunları sayması ya da bir düğmeye basması istenir (69)

P300 amplitüdü, gelen bilginin işlenmesindeki kaliteyi yansıtır P300 latansı, dikkat ve yakın hafızanın oluşumunda rol oynayan nöronal aktivitenin temporal ölçümünü yansıtan , yanıtın önce gereken işlem zamanının indeksidir (5)

P300 birçok değişkenden etkilenir:Vücut ısısı, kalp hızı, yemek alımı, mevsimsel değişiklik, yorgunluk, kafein-nikotin-alkol alımı, eğitim durumu, el baskınlığı, cinsiyet, genetik, kişilik bunlar arasındadır. Normal bireylerde elde edilen P300 latansı 250-600msn gibi geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (5)

Şimdiye kadar AH'da P300 bulgularını inceleyen 21 çalışma vardır Bunların 15'inde latansta uzama ve 7'sinde amplitüdde azalma bulunmuştur P300'ün kullanımı, elde edilmesi için standart metodun ve normal değerlerinin henüz tanımlanmaması nedeniyle sınırlıdır (5)

### **Uyumsuzluk Negativitesi ve Alzheimer Hastalığı İle İlişkisi**

İlk olarak 1978'de Naatanen tarafından N200'ün bir komponenti olarak tanımlanmıştır N2b komponenti kontrollü işlevi yansıtır ve 200ms civarında bir negativite oluşturur Uyumsuzluk negativitesi (UN) ise N2b'den önce daha küçük bir pik olarak görülür ve otomatik işlevi yansıtır (70)

UN, 130 msec başlayıp 250-300 ms son bulan,tepe noktası 200-250 ms olan  $\sim 2\mu V$ 'luk bir negativitedir (71)

UN, duyuşsal analizin otomatik bir şeklidir Bu yönüyle ele alındığında UN'nin işitsel bellek ile yakından ilişkili olduğu anlaşılır Beyin; akıp giden seslerle ilgili olarak bu seslerdeki değişiklikleri saptayabilmek için kısa süreli bir bellek oluşturmaktadır İşitsel uyararla ilgili kısa süreli belleğin süresinin 6-10 sn kadar olduğu gösterilmiştir (71)

UN, ilk uyarı ile oluşmaz Oluşması için uyarı değişimi olmalıdır Frekans, siddet veya süre bakımından standart stimulustan farklı aykırı stimulus ile oluşabilir Oluşması için hastanın dikkatini vermesi şart değildir

UN'nin amplitüdü, standart ve aykırı stimulus arasındaki farklılığın derecesi ile direkt orantılı, latans ise ters ilişkilidir (10)

UN'nin kaynağı primer işitme korteksidir. Kedilerde yapılan topografik bir çalışmada sekonder işitme korteksinin rostroventral kısmı ilişkili bulunmuştur (72). Frontal alanların da katkısı olabilir (73).

Sonuç olarak UN, işitme sisteminde otomatik stimulus ayırımı yansıtan bir OİEP'dir. Ayrıca işitme sistemindeki duyuusal bellek süresini yansıtmaktadır (6).

Birçok psikiyatrik (şizofreni, depresyon), nörolojik (parkinson, demans) ve pediatrik (gelişimsel disfazi) hastalıkta UN çalışılmıştır. Komadaki hastalarda UN çalışılmış ve bilinçli duruma dönme UN elde edilenlerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (74). Alkoliklerde düşük interstimulus interval (ISI)'de farklılık bulunmamış, yüksek ISI'da UN hasta grupta elde edilememiştir (75).

Yaşlanma ile UN latansında uzama (70), amplitüdünde azalma tespit edilmiştir (76). Yaşlanma ile 1s ISI'de UN alanında anlamlı farklılık yokken, ISI 3 sn olunca UN alanında kontrol grubuna göre daha fazla küçülme tespit edilmiştir (77).

**AH'da UN:** Yapılan iki çalışmada amplitüd ve latans bakımından AH'da normallere göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (7,8). "Aktif" ve "ignore" oddball paradigması ile hem yaşlı ve hem de AH grubunda genç kontrollere göre elde edilen UN amplitüdünde düşme bulunmuş, latansta farklılık görülmemiştir (10). AH'da süre değişimine bağlı manyetik UN çalışılmış. UN amplitüdü her iki grupta aynı bulunmuştur (78). UN amplitüdünün AH'da ISI'ye bağlı olarak azaldığı bulunmuştur. ISI artarsa UN amplitüdü düşer ve bu düşme, yaşlı kontrollere göre AH olan grupta daha belirgindir (79). Bir başka çalışmada AH'da UN latansı Pz'de gecikmiş olarak bulunmuştur (9).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya NINCDS-ADRDA kriterlerine göre olası AH olan 20 kişi (yaş ortalamaları  $70\pm 7$ , 11 kadın, 9 erkek) ve 15 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması  $68,2\pm 5$ , 6 kadın, 9 erkek) alındı. Hastaların minimal test puanı 15-24 arası, kontrol grubunun minimal test puanı 29-30 idi. Kontrol grubundan santral ve periferik sinir sistem hastalığı olanlar, duyma problemi olanlar, santral sinir sistemini etkileyecek ilaç kullananlar, psikiyatrik hastalığı ve tüm ciddi kronik hastalığı olanlar dışlandı. Hamilton Depresyon Skalası tüm hastalara ve normallere yapılarak depresyon dışlandı. Diğer olası demans nedenlerini ekarte etmek için biyokimyasal değerlere, tiroid fonksiyon testlerine, B12-folat düzeylerine bakıldı. Kontrol ve hasta grubuna kranial MR tetkiki yaptırılarak fokal beyin lezyonları dışlandı.

UN kayıtları için Nihon-Kohden Neuropack 8 Uyarılmış Potansiyel ve EMG cihazı kullanıldı. Fz ve Cz elektrodları ile alınan potansiyeller  $0,1$  sn/div. zaman tabanı ve  $5\mu\text{V}/\text{div}$  amplifikasyonla kayıtlandı. Kayıtlama sırasında yüksek frekans filtresi 50 Hz, düşük frekans filtresi 0,1 Hz ve sensitivite  $50\mu\text{V}/\text{div}$  olarak kayıtlandı. Her iki kulaktan birden verilen sesli uyarılardan birincisi uyarıların %80'nini oluşturan 1000 Hz (standart Uyarı) ikincisi ise uyarıların %20'sini oluşturan 900 Hz (aykırı uyarı) tonda idi ve rastgele verildiler. Stimulus yükselme zamanı 10ms, stimulus plato zamanı 100 ms idi. ISI 2 s olarak kullanıldı. Verilen uyarı kişinin işitme eşiğinin 60dB fazlasıydı. Deneklere herhangi bir görev verilmedi ve uyarılara dikkat etmeksizin istediklerini düşünebilecekleri söylendi. Trase her ayrı ayrı kayıtlandıktan sonra aykırı uyarı ile elde edilen traseden standart uyarı ile elde edilen trase çıkarılarak fark trasesi elde edildi. Bu çıkarma işlemi hem Fz'den, hem de Cz'den elde edilen potansiyellere ayrı ayrı uygulandı. UN'nin amplitüdü, başlangıç ve pik latansı ve süresi hesaplandı. UN süresi, bitiş latansından başlangıç latansı çıkarılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar, kontrol grubu ve AH olan grup arasında Mann-Whitney U Testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca AH olan grubun minimal test puanları ile UN parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.

## BULGULAR

AH olan grup ile kontrollerden elde edilen UN'nin amplitüd, başlangıç latans, pik latans ve süresi bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi

AH olan grupta; Fz elektrodunda: amplitüd (9,29±3,9), başlangıç latansı (114±27,4), pik latansı (185,2±54,2), süre (174,7±57) olarak, Cz elektrodunda: amplitüd (10±4,2), başlangıç latans (112,4±30), pik latans (185,5±55) ve süre (188,1±72,5) olarak ölçüldü

Kontrol grubunda; Fz elektrodunda: amplitüd (7,5±4,4), başlangıç latansı (106,7±25,5), pik latansı (196,5±49), süre (159±56,5) olarak ve Cz elektrodunda: amplitüd (7,4±2,7), başlangıç latansı (112,2±21,3), pik latansı (192±46,3), süre (155±54,6) olarak ölçüldü İki grup arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Çizelge 1)

AH olan grupta minimal test puanı ile tüm UN parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde, Fz 'den elde edilen UN süresi ile minimal test puanı arasında negatif korelasyon bulundu ( $p\geq 0,05$ ) (çizelge 2)

AH olan grupta 3 kişide, kontrol grubunda 1 kişide UN elde edilemedi

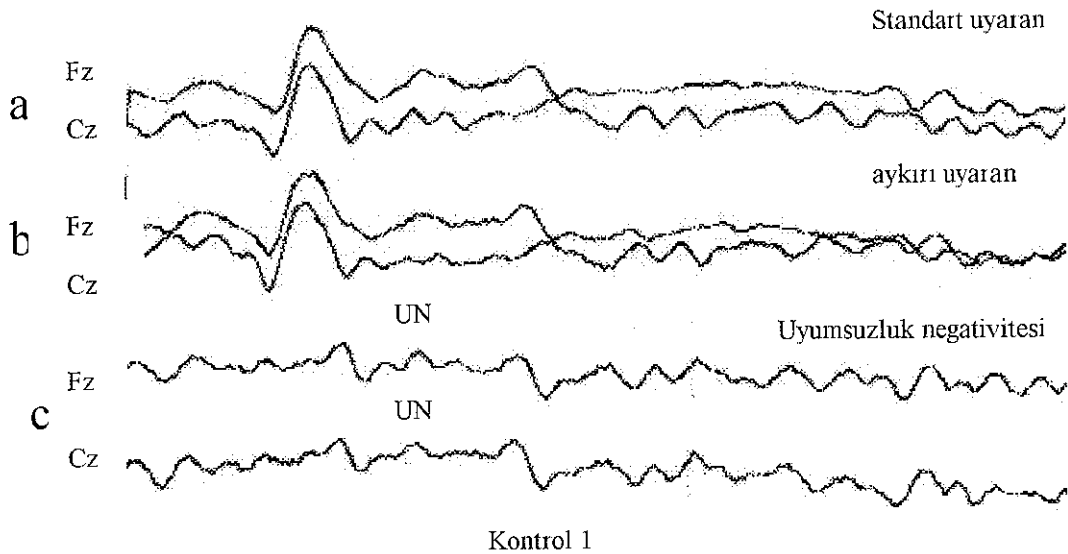
		amplitüd	Başlangıç latans	Pik latans	süre
Fz	Korelasyon katsayısı (r)	-0,062	-0,145	-0,382	-0,499*
	P değeri	0,81	0,57	0,13	0,041
Cz	Korelasyon katsayısı (r)	-0,095	-0,049	-0,395	-0,350
	P değeri	0,72	0,85	0,11	0,16

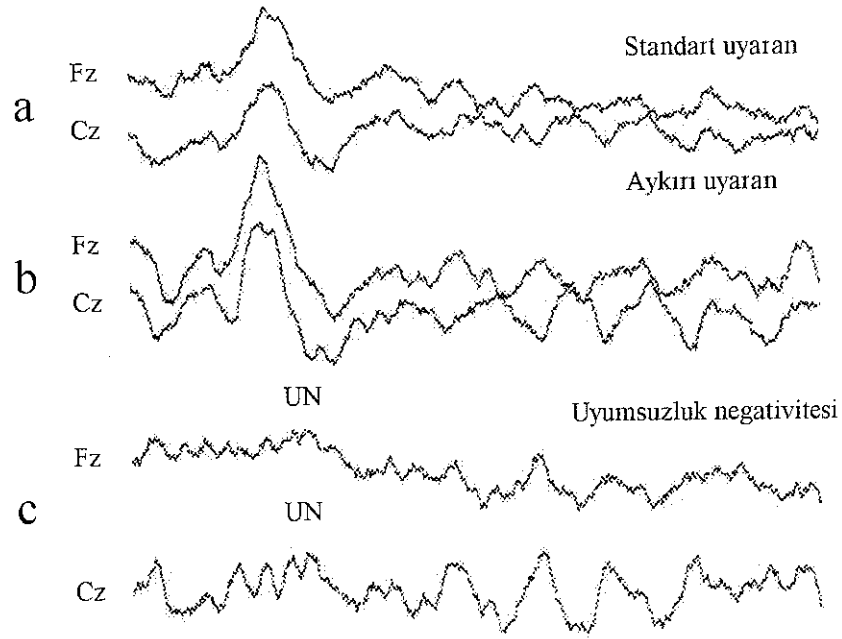
Çizelge 2 AH olan hastalarda Fz ve Cz'den elde edilen UN parametrelerinin, hastaların minimal test puanı ile olan korelasyonu (\* Anlamlı korelasyon)

Parametreler	Gruplar	Ortalama	Sapma	P değeri	
Fz	Kontrol	7,5	4,4	1,1	
	Amplitüd	Deney	9,29	3,9	0,9
	Başlangıç Latansı	Kontrol	106,7	25,5	6,8
		Deney	114,0	27,4	6,6
	Pik Latans	Kontrol	196,5	49	13,1
		Deney	185,2	54,2	13,1
Süre	Kontrol	159	56,5	15,1	
	Deney	174,7	57	13,9	
Cz	Kontrol	7,4	2,7	0,7	
	Amplitüd	Deney	10	4,2	1,04
	Başlangıç Latansı	Kontrol	112,2	21,3	5,6
		Deney	112,4	30	7,2
	Pik Latans	Kontrol	192	46,3	12,3
		Deney	185,5	55	13,3
Süre	Kontrol	155	54,6	14,5	
	Deney	188,	72,5	17,5	

Çizelge 1. AH olan hastalar ve kontrol grubunda Fz ve Cz elektrod pozisyonlarından kayıtlanan UN amplitüd, başlangıç latans, pik latans ve süre değerleri (  $P \leq 0,05$  ise anlamlı )

Bu çalışmada, AH olan hastalardan ve kontrollerden elde edilen UN örnekleri şekil 1 ve şekil 2'de gösterilmiştir

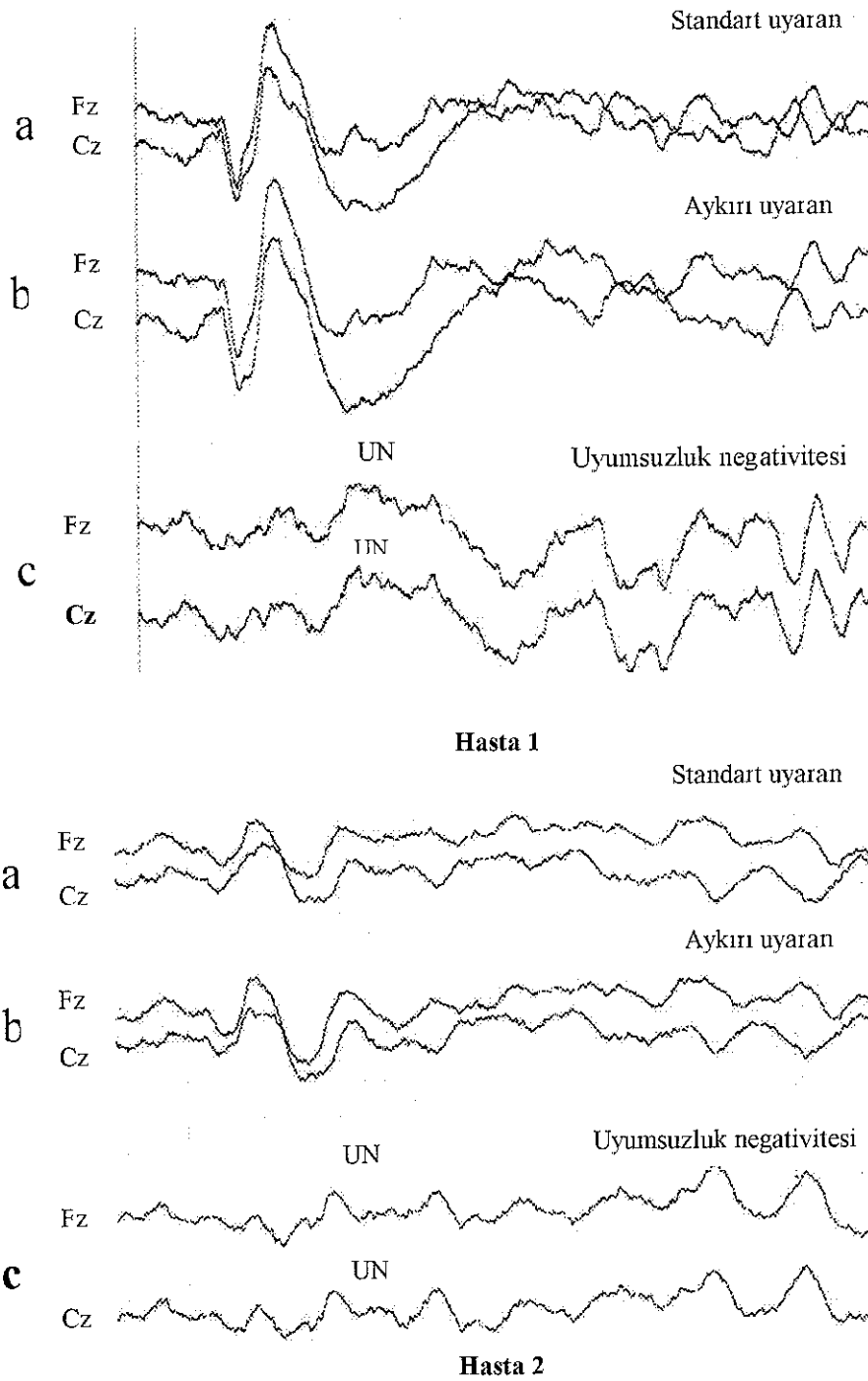




### Kontrol 2

- Normal bir kişiden standart uyaranlar ile, Fz ve Cz elektrod pozisyonlarından kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyeller
- Normal bir kişiden aykırı uyaranlar ile, Fz ve Cz elektrod pozisyonlarından kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyeller
- Aykırı uyaranlardan kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyellerden, standart uyaranlar ile kayıtlananlar çıkarıldığında elde edilen uyumsuzluk negativitesi (UN: Uyumsuzluk negativitesi)

Şekil 1 Kontrollerden elde edilen UN örnekleri



- a) AH olan bir kişiden standart uyarılar ile, Fz ve Cz elektrod pozisyonlarından kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyeller
- b) AH olan bir kişiden aykırı uyarılar ile, Fz ve Cz elektrod pozisyonlarından kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyeller
- c) Aykırı uyarılardan kayıtlanan olaya ilişkin endojen potansiyellerden, standart uyarılar ile kayıtlananlar çıkarıldığında elde edilen uyumsuzluk negativitesi ( UN: Uyumsuzluk negativitesi)

Şekil 2. AH olan kişilerden elde edilen UN örnekleri



## TARTIŞMA

Bu çalışmada, orta-hafif evre AH ve kontrol grubu ile UN amplitüd, başlangıç latansı, pik latansı ve süresi karşılaştırıldı

AH olan grupta; Fz elektrodunda: amplitüd ( $9,29 \pm 3,9$ ), başlangıç latansı ( $114 \pm 27,4$ ), pik latansı ( $185,2 \pm 54,2$ ), süre ( $174,7 \pm 57$ ) olarak, Cz elektrodunda: amplitüd ( $10 \pm 4,2$ ), başlangıç latans ( $112,4 \pm 30$ ), pik latans ( $185,5 \pm 55$ ) ve süre ( $188,1 \pm 72,5$ ) olarak ölçüldü

Kontrol grubunda; Fz elektrodunda: amplitüd ( $7,5 \pm 4,4$ ), başlangıç latansı ( $106,7 \pm 25,5$ ), pik latansı ( $196,5 \pm 49$ ), süre ( $159 \pm 56,5$ ) olarak ve Cz elektrodunda: amplitüd ( $7,4 \pm 2,7$ ), başlangıç latans ( $112,2 \pm 21,3$ ), pik latans ( $192 \pm 46,3$ ), süre ( $155 \pm 54,6$ ) olarak ölçüldü. İki grup arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

AH olan grupta minimal test puanı ile tüm UN parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde, Fz 'den elde edilen UN süresi ile minimal test puanı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ( $p \leq 0,05$ ).

AH'da UN'ni inceleyen ilk çalışma 1992 yılında Verleger ve ark tarafından yapılmıştır. Demanslı hastalarda N2 latans ve amplitüdündeki azalmadan yola çıkarak N2'nin hangi komponentinde değişme olduğunu ve orta derecede AH olanlarda P300'deki değişimleri incelemeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya 7 AH olan hasta ( yaş ortalaması 69) ve 20 kontrol ( yaş ortalaması 67) katılmıştır. Standart uyarın 1000 Hz frekansında ve %86 sıklıkta, aykırı uyarın 2000 Hz frekansında ve % 14 sıklıkta uygulanmıştır. ISI 1,5 s olarak uygulanmıştır (8)

P300'ün amplitüdü her iki grupta da aynı, latansı Cz ve Pz'de aynı, Fz de hasta grubunda daha geç oluşmuştur. UN amplitüd ve latansı iki grup arasında anlamlı farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte N2b latansı anlamlı olarak gecikmiş bulunmuş ama amplitüdündeki azalma güvenilir bulunmamıştır (8)

Yazarlar, UN'nin işitsel duyuşal hafızadaki otomatik uyarın ayırımını gösterdiğini, N2b'nin ise nasıl yanıt verileceğinin kararını yansıttığı belirtmişlerdir. AH'daki problem algı aşamasından sonraki kognitif süreçte kesilme olabilir. Yani hastaların gelen uyarına karşı ne yapacaklarına karar

vermeleri bozuktur Bu da hafızadaki bozulmadan veya kognitif kontroldeki sorundan kaynaklanabilmektedir Bu nedenle AH'daki kognitif patolojiyi anlayabilmek için iyi düzenlenmiş elektrofizyolojik araştırmalara ihtiyaç olduğunu ileri sürmüşlerdir (8)

1995'te Yokoyama ve arkadaşları demans ayırıcı tanısında olaya ilişkin endojen potansiyellerin rolünü araştıran bir çalışma yapmışlardır 12 AH olan hasta, 11 VD olan hasta, 13 demansı olmayan serebrovasküler hastalığı olan hasta ve 13 kontrolde N100, P200, N200, P300 alışılmıştır AH olanların 10'unda, VD olanların 8'inde, demansı olmayan serebrovasküler hastalığı olanların 10'unda ve 7 kontrolde aynı zamanda UN alışılmıştır ISI 2 s, standart uyaran olarak (%80) 1000 Hz ve aykırı uyaran olarak (%20) 2000 Hz frekansında tonlar uygulanmıştır

Bu alışmada: N100 latansı gruplar arasında anlamlı farklı bulunmamıştır N100 amplitüdünün kontrol grubuna göre Pz'de VD grubunda düşük olmasını VD hastalarında dikkatin azalmasına bağlamışlardır P200 latans ve amplitüdü gruplar arası anlamlı farklı bulunmamıştır P300 latansı VD grubunda Fz'de, VD ve AH grubunda Pz'de kontrol grubuna göre uzamış bulunmuştur P300 amplitüdü AH grubunda Pz'de, kontrol ve VD olmayan serebrovasküler hastalıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur VD grubunda frontal alanda P300'ün anormal olduğunu, AH ve VD grubunda farklı P300 anomalileri dağılımı olduğunu belirtmişler VD grubunda, N200 latansında da Fz'de VD grubunda uzama olması yine VD grubunda frontal hipofonksiyonu destekler bulunmuştur AH olanlarda ise kontrol grubuna göre yine Pz'de N200 latansında uzama bulunmuştur

Aynı alışmada, UN latansı Pz, P3, P4'de AH olanlarda kontrollere göre daha uzun bulunmuştur UN amplitüdü Fz'de, VD ve AH grubunda kontrollere göre daha düşük gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır UN latansı VD grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, UN'nin Fz ve Pz'den elde edilen potansiyellerinin farklı kaynaklardan köken aldığını belirtmiş ve AH'da Pz'deki kaynağın etkilendiğini ileri sürmüşlerdir Sonuç olarak, olaya ilişkin endojen potansiyellerin (P300 ve UN) AH ve VD ayırımında rolü olabileceğini belirtmişlerdir (9)

Daha sonraları bu görüş iyimser bir görüş olarak eleştirilmiş ve olaya ilişkin endojen potansiyellerin beynin fonksiyonel durumu hakkında bilgi verebileceği ama etyolojik sebep hakkında direkt bilgi veremeyeceği belirtilmiştir (6) Yine de bu çalışma farklı demans tiplerindeki olaya ilişkin endojen potansiyelleri inceleyen tek çalışma olarak önemini korumaktadır.

1997 yılında Victoria A. Kazmerski ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda uyarıların frekans farklılığının fazla olmasını ve "aktif" oddball dizisinin kullanılmasını eleştirmişler. Uyarıya tam aldırılmazlık durumu "ignore" olmazsa (o an başka bir kitap okuma gibi) UN'nin N2b ve N1 ile üst üste binebileceği ve ölçümünün zor olacağını belirtmişlerdir. Çalışmalarında çevresel ve tonal uyarılarla stimulus parametrelerini iyileştirerek "aktif" ve "ignore" oddball dizileriyle UN incelemişlerdir (10)

Çalışmaya 16 orta derecede AH olan hasta (yaş ortalaması  $68,7 \pm 6,6$ ), 16 genç kontrol (yaş ortalaması  $24 \pm 2,7$ ), 16 yaşlı kontrol (yaş ortalaması  $69 \pm 6,5$ ) katılmıştır. AH olanların sadece 6 tanesi "ignore" oddball dizisine de katılmıştır. ISI 1s, standart uyarı (%88) 500 Hz, aykırı uyarı (%12) 350 Hz tonal uyarıdır (10)

Sonuçta, hem "aktif" hem de "ignore" oddball paradigmasında tonal ve tonal olmayan aykırı uyarılarla UN amplitüdü AH olan grupta ve yaşlı kontrollerde genç kontrollere oranla anlamlı azalmış bulunmuştur. "Ignore" oddball paradigmasında yaşlı kontrollerle ve AH olan grup arasında anlamlı farklılık yokken "aktif" oddball paradigmasında en küçük UN, AH olan grupta tespit edilmiştir (10)

Tartışma kısmında 1s ISI'de bile, "aktif" dizide AH'nda yaşlı kontrollere göre uyarıların nöral sunumu ve karşılaştırma mekanizmasının daha fazla bozulduğunu belirtmişler, UN'ndeki düşmenin işitsel hafıza süresindeki azalmadan mı yoksa karşılaştırma mekanizmasındaki eksiklikten mi kaynaklandığına karar vermenin zor olduğunu belirtmişlerdir (10)

1999 yılında Halen Gaeta ve arkadaşları, UN amplitüdünün uyarılar arasındaki farklılığın siddeti ile direkt orantılı, latansının ters orantılı olarak ilişkisini belirtmişler ve çalışmalarında 1000 Hz standart, 950 Hz (küçük aykırı uyarı), 700 Hz (büyük aykırı uyarı) ve çevresel sesler (kompleks, yüksek

deviant) kullanmışlardır. 8 orta-hafif AH olan grup ( yaş ort:72,8±7) ile 8 kontrol ( yaş ort:72,5±7,5) karşılaştırmışlar ve ISI'ı 1s olarak kullanmışlardır. Çalışma tüm AH olan hastalar donapezil kullanmakta iken yapılmıştır (7).

UN amplitüdü uyarılar arası farklılık arttıkça artmış, UN latansı farklılık arttıkça azalmıştır. Elde edilen yanıtlarda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her iki grupta da uyarının her seviyesinde UN elde edilmiştir. Kısa ISI'da orta- hafif AH olanlarda işitsel duyusal hafıza sağlam kalır bu da primer işitme korteksinin AH'nda göreceli korunması ile uyumlu olabilir diye belirtmişlerdir (7).

2001 yılında Eero Pekkonen ve arkadaşları, o zamana kadar yapılan UN çalışmalarının EEG ile kayıtlanmış olmasına ve uyarın tonundaki frekans değişmelerine göre yapıldığına dikkat çekmişlerdir. UN 'nin üç ayrı kaynağı olduğunu ve aktiviteleri birbiri üzerine bindiği için konvansiyonel EEG ile ayırımın zor olduğunu, magnetoensefalografinin daha hassas olduğunu ve elektriksel UN'nin magnetik karşılığının kaydedilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Frekans değişimine bağlı işitsel otomatik ayırım AH'da sağlam kalıyor gibi görünse de yaşın artmasıyla birlikte uyarın süresinin değişimine bağlı otomatik ayırım da bozulma olabilmektedir (Woods 1992). Bu bilgilerin ışığında çalışmalarında uyarın süre değişimine bağlı UN'ni magnetoensefalografi ile değerlendirmişlerdir(7).

Çalışmaya 20 AH (ortalama yaşları 65,minimental test puanı 14-26 arası) ve 18 kontrol (ortalama yaşları 67, minimental test puanları 27-30 arası) katılmıştır. 11 hasta selegiline almaktaymış ISI 0,5 s, uyarılar 700 Hz tonunda ve standart tonun süresi 50ms, aykırı tonun süresi 25ms olarak belirlenmiştir.

Sonuçlarda, sol kulaktan uyarı verildiğinde sol hemisferde elde edilen UNm (UN'nin magnetik karşılığı) latansı, hasta grubunda anlamlı olarak gecikmiştir. UNm pik amplitüdü gruplar arası farklı bulunmamıştır. UNm latansı ilaç alan ve almayan grupta anlamlı farklı bulunmamıştır. Hasta grubunun nörofizyolojik puanlarıyla aynı taraftaki latenstaki gecikme anlamlı korele bulunmamıştır (7).

Yazarlar, önceki çalışmalarla birleştirildiğinde erken evre AH'da uyarın frekans ve süre değişimine bağlı işitsel otomatik ayırımın korunduğunu, AH'da temporal lobun lateral görünümünün daha az hasarlandığını ileri sürmüşlerdir. Bu

çalışma AH'da UN değerlendirilmesinde magnetoensefalogramın kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmada ISI çok kısa kullanılmıştır. ISI değiştirilerek farklı çalışmalar planlanabilir diye belirtilmiştir (7).

Yazarlar "her iki kulaktan gelen girdilerin büyük çoğunluğu karşıya geçip kontrateral işitme korteksine ulaşır. Küçük miktarda lif çaprazlaşmadan aynı taraftaki işitme korteksine ulaşır. Sol superior temporal girustaki nöronların dendritik ağacı, sağ işitsel korteksteeki nöronlarla karşılaştırıldığında daha az dallı ve daha kısadır. AH nörodejeneratif süreç bilateral simetrik olsa da sol temporal lob daha fazla etkilenir. Bu UNm'nin latansının sol hemisferde daha geç oluşmasının açıklaması olabilir" diye belirtmişlerdir (7).

Nöral uyarı sunumu sağlıklı genç kişilerde 10 s kadar sürmektedir. 1994 yılında Eero Pekkonen ve arkadaşları AH'nda işitsel hafıza süresindeki azalmanın hızını değerlendirmek için bir çalışma planlamışlardır.

Çalışmaya 9 AH olan hasta (ortalama yaşları 65,4 ve minimal test puanları  $20,8 \pm 3,6$ ) ve 10 kontrol (yaş ortalamaları 66,6 ve minimal test puanları  $28,8 \pm 1$ ) katılmıştır. Standart uyarı %85 sıklıkta ve 800 Hz tonunda, aykırı uyarı %15 sıklıkta ve 552 Hz tonunda uygulanmıştır. Tetkik sırasında kişiler kendi seçtikleri bir kitabı okumuşlar veya televizyondan sessiz bir film seyretmişlerdir. İlk iki blokta ISI 1 s, son iki blokta ISI 3 s olarak uygulanmıştır. Kayıtlama Fz, F2 ve F3'den yapılmıştır. UN alanı aykırı uyarı ile oluşan olaya bağımlı potansiyelden, standart uyarı ile oluşan olaya bağımlı potansiyel çıkarıldığında fark dalgasının yüzey integralinden hesaplanmıştır.

Sonuçta, UN 1s ISI'da kontrol ve AH grubunda anlamlı farklı bulunmamıştır. 3 s ISI'da AH olan grupta kontrol grubuna göre UN alanının küçülmesi daha belirgin olmuştur. Bu sonuç AH'nda işitsel hafıza süresinin azaldığını göstermektedir. Yazarlar, UN'nin diğer olaya ilişkin endojen potansiyeller üzerine bindiğinde ölçümünün zor olduğunu, UN alanı ölçülmesinin bu bakımdan daha uygun olabileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda UN elde etmek için, ISI 2 s, standart uyarı (%80 sıklıkta) 1000 Hz ve aykırı uyarı (%20 sıklıkta) 900Hz frekansında ton olarak uygulandı. Orta- hafif AH olan hastalarda UN amplitüd, başlangıç latansı, pik latansı ve süresi aynı yaş grubundaki normallerden anlamlı farklı bulunmadı.

Daha ileri evre AH'nda UN etkilenebilir ama amacımız UN'nin AH'lığında tanıdaki önemini araştırmak olduğu için orta-hafif AH olan hastalar çalışılmıştır.

Çalışmamızda, standart ve aykırı uyarıların frekans farklılığı (1000 Hz ve 900 Hz) oldukça azdı. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan frekans farklılıkları bizim kullandığımızdan fazladır (1000 Hz-2000 Hz, 350 Hz-500 Hz, 700 Hz-1000 Hz-950 Hz, 552 Hz-800 Hz). Belki de bu yüzden çalışmamızda kontrol grubunda bir kişide ve hasta grubunda üç kişide UN elde edilemedi. Frekans aralığının artması erken dönem AH tanı aracı olarak UN tetkikinin hassasiyetini azaltabilir. Çünkü frekans farklılığı arttıkça UN amplitüdü direkt artmakta ve latansı tersine azalmaktadır. Bir anlamda UN daha kolay oluşmaktadır. Biz bu nedenle frekans farklılığını literatüre göre daha küçük kullandık. Buna rağmen AH ile normal yaşlıların bulguları farklılık göstermedi.

Frekans aralığı geniş olduğunda da UN amplitüd ve latansı gruplar arasında farklı bulunmamıştır (8). Frekans aralığı geniş olan bir diğer çalışmada (1000 Hz ve 2000 Hz) UN latansı Pz de AH olan grupta gecikmiştir (9). Bizim çalışmamızda Fz ve Cz elektrodlarından kayıtlama yapılmıştır. Yine bizim çalışmamızla uyumlu olarak diğer bir çalışmada da frekans değişimlerine bağlı otomatik uyarı ayırımı AH'nda kontrollerle aynı bulunmuştur (7). Başka bir çalışma da, "aktif" ve "ignore" oddball paradigması ile yaşlı kontrollerde ve AH olan grupta UN amplitüdünün genç kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmanın bizim çalışmamızla uyuşmayan bölümü aktif oddball paradigmasında, AH olan grupta, yaşlı kontrollere göre UN amplitüdü daha fazla azalmıştır (10). Fakat aktif oddball paradigmasında otomatik dikkate göre daha farklı bilişsel dikkat ayırtma, karşılaştırma süreçleri fonksiyon görür.

Genel olarak şimdiye kadar yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde erken evre AH olan hastalarda süre ve frekans bağımlı işitsel duyuşsal hafızadaki otomatik stimulus ayırımı sağlam kalmaktadır. Bu sonuç AH'da temporal lobun lateral kısmının göreceli daha az hasarlanmasıyla uyumludur. AH'da duyuşsal hafıza süresinde azalma beklenebilir. Yine de en azından 5 s'ye kadar UN elde edilebilmektedir. Belki 5 s'den daha uzun ISI'leri kullanılarak UN testi ile erken dönem AH, normal yaşlılardan ayırtedilebilir.

Biz bu çalışmada, hafif ve orta evredeki AH'da UN'nin tanıdaki değerini araştırdık ve kullandığımız parametrelerde tanıyı destekleyen uygun bir yöntem olmadığını bulduk. Literatürde bu güne kadar yapılan çalışmaların hem sayısı az, hem de kullanılan parametreler hepsinde farklı farklıdır. Stimulus süre, şiddet ve frekans farklılıkları ile değişik ISI kullanarak araştıran çalışmalar arttıkça, hem UN'nin AH'daki değeri daha açık ortaya çıkacak, hem de standart bir kayıtlama yöntemi oluşturulabilecektir.

## ÖZET

Alzheimer hastalığının klinik olarak tanısı hala, progresif kognitif bozulma öyküsü ve diğer demans nedenlerinin dışlanmasıyla konulabilmektedir. Hastalık için ekonomik, kesin ve invaziv olmayan tanı yöntemlerine gereksinim vardır.

Bu çalışmada, hafif ve orta evre AH'nda elde edilen UN'nin tanıda yeri olup olmayacağı ve AH'daki demansın şiddeti ile UN parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmada, ISI 2 s, standart uyaran 1000 Hz ve aykırı uyaran 900 Hz frekansında tonlar olarak uygulanmıştır.

AH olan grupta; Fz elektrodunda: amplitüd ( $9,29 \pm 3,9$ ), başlangıç latansı ( $114 \pm 27,4$ ), pik latansı ( $185,2 \pm 54,2$ ), süre ( $174,7 \pm 57$ ) olarak, Cz elektrodunda: amplitüd ( $10 \pm 4,2$ ), başlangıç latans ( $112,4 \pm 30$ ), pik latans ( $185,5 \pm 55$ ) ve süre ( $188,1 \pm 72,5$ ) olarak ölçüldü.

Kontrol grubunda; Fz elektrodunda: amplitüd ( $7,5 \pm 4,4$ ), başlangıç latansı ( $106,7 \pm 25,5$ ), pik latansı ( $196,5 \pm 49$ ), süre ( $159 \pm 56,5$ ) olarak ve Cz elektrodunda: amplitüd ( $7,4 \pm 2,7$ ), başlangıç latansı ( $112,2 \pm 21,3$ ), pik latansı ( $192 \pm 46,3$ ), süre ( $155 \pm 54,6$ ) olarak ölçüldü. İki grup arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

AH olan grupta minimal test puanı ile tüm UN parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde, Fz 'den elde edilen UN süresi ile minimal test puanı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ( $p \leq 0,05$ ).

Sonuç olarak, hafif-orta evredeki AH olan hastalarda kullandığımız parametrelerle UN'nin tanısı destekleyecek bir tetkik aracı olarak kullanılması mümkün olmamıştır. Daha uzun ISI'leri kullanarak veya stimulus şiddet, süre, frekans farklılıklarının ayırdedilebilirliğini güçleştirerek yapılacak UN çalışmaları, bu kolay uygulanabilen testin AH ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini sağlayabilir.

Anakhtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Uyumsuzluk Negativitesi,



## KAYNAKLAR

- 1 Amerikan Psikiatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten, çeviri editörü Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998: 149-202
- 2 Raymond D Adams, Maurice Victor, Allan H Ropper Degenerative Diseases of the nervous system In: Raymond D A , Maurice V , Allan H R , Principles of Neurology America Sixth Edicion 1997: 1046-1107
- 3 Daffner K R ve Scinto L F M Alzheimer Hastalığının Erken Tanısı In Scinto L F , Daffner K R (eds) Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Çeviri editörü Ertaş M Tümay matbaacılık, 2000: 1-17
- 4 Morris J Alzheimer Hastalığının Klinik Sunum ve Seyri In: Terry R Katzman R Bick K Sisodia S(eds): Alzheimer Disease, 2<sup>nd</sup> Edition Çeviri editörü: Gürvit H 1999: 11-24
- 5 Polich J, Herbst K L P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings International Journal of Psychophysiology 2000; 38: 3-10
- 6 Pekkonen E Mismatch Negativity in Aging and in Alzheimer's and Parkinson's Disease Audiol Neurootol 2000; 5: 216-224
- 7 Gaeta H , Friedman D, Ritter W, Cheng J Changes in sensitivity to stimulus deviance in Alzheimer's disease: An ERP perspective NeuroReport 1999; 10: 281-287
- 8 Verleger R , Kömpf D , W Neukater Event-related EEG potentials in mild dementia of the Alzheimer type Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1992; 84: 332-343
- 9 Yokoyama Y, Nakashima K, Shimoyama R, Urakami K, Takahashi K Distribution of event-related potentials in patients with dementia Electromyogr Clin Neurophysiol , 1995; 35: 431-437
- 10 Kazmerski V A, Friedman D, Ritter W Mismatch Negativity during Attend and Ignore Condition in Alzheimer's Disease Biol Psychiatry 1997; 42: 382-402

- 11 Salmon d, Bondi M Alzheimer hastalığının nöropsikolojisi In:Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 39-56
- 12 Rossor M.N. The Dementias(A.Primary Degenerative Dementia) İn:Bradley W G. Daroff R.B Fenichel G M Marsden C D (eds) Neurology in Clinical Practice America 2000: 1703-1720
- 13 Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS Prevalence and types of dementia in the very old: result from the Canadian Study of Health and Aging Neurology 1994; 44: 1593-1600
- 14 Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F Prevalence of dementia in an elderly rural population, Effects of age, sex and education J Neurol Neurosurg psychiatry 1996; 60: 628-633
- 15 Jeffrey L. Cummings, Harry V Vinters, Gregory M Cole, Zaven S Khachaturian Alzheimer's disease Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology 1998; 51(Suppl 1): 2-17
- 16 Barnes L L, Wilson R S, Schneider J A, Bienias J L, Evans D A, Bennett D A, Gender, cognitive decline, and risk of AD in older person Neurology 2003; 60: 1777-1781
- 17 Bachman DL, Wolf P A, Linn R Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study Neurology 1992; 42: 115-119
- 18 Mayeux R, Ottman R, Maaestre G Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein E4 in patients with Alzheimer's disease Neurology 1995; 45: 555-557
- 19 Millar K, Nicoll R, Thornhill S, Murray G D, Teasdale G M Long term neuropsychological outcome after head injury; relation to APO E genotype J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1047-1052
- 20 Kawas C H, Katzman R Demans ve Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi In:Terry R D, Katzman R, Bick K.L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001 95-116

- 21 Mirra S S, Heyman A, McKeel D, Sumi S M, Crain B J, Brownlee L M et al The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part II: Standardization of the neuropathologic assesment of Alzheimer's disease *Neurology* 1991; 41: 479-486
- 22 Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H Et al Women, myocardial infarction, and dementia in the very old *Neurology* 1990 40: 1102-1106
- 23 John P Blass Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome *Neurology* 1993; 43(suppl 4): S25-S38
- 24 Cobb JL, Wolf PA, Au R, D'gostino RB The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer Disease in the framingham study *Neurology* 1995; 45: 1707-1712
- 25 Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al Prevalence of Alzheimer Disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex and education *Neurology* 1991; 41: 1886-1892
- 26 C M van Duijn Epidemiology of the dementias. Recent developments and new approaches *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry* 1996; 60: 478-488
- 27 Truelsen I, Thudium D, Rhonbac M Amount and type of Alcohol and risk of dementias *Neurology* 2002; 59: 1313-1319
- 28 Kawas C, resnick S, Morrison A, et al A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging *Neurology* 1997; 48: 1517-1521
- 29 Henderson W, Paganini A, Miller B L, Elble R J, Reyes P F, Shoupe D Estrogen for Alzheimer's disease in women *Neurology* 2000; 54: 295-301
- 30 McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease a review of 17 epidemiologic studies *Neurology* 1996; 47: 425-432
- 31 Stewart WF, Kawas c, Corrada M, Metter EJ Risk of Alzheimer's Disease and duration of NSAID use *Neurology* 1995; 45: 1441-1445
- 32 Joe Hea Kang, fracine Gradstein. Regular use of NSAID and cognitive function in aging women. *Neurology* 2003; 60: 1591-1598

- 33 Terry R, Masliah E, Hansen L A, Alzheimer hastalığının nöropatolojisi ve neden olduğu kognitif değişikliklerin yapısal temeli In: Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 187-206.
- 34 Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Terry RD Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase in the age spectrum of Alzheimer's disease *Neurology* 1988; 38: 48-54
- 35 Tiraboschi P, Hansen L A, Alford M, Masliah E, Thal L J, Bloo J Corey The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's Disease *Neurology* 2000; 55: 1278-1283
- 36 Roger N Rosenberg The Molecular and genetic basis of AD: The end of the beginning *Neurology* 2000; 54: 2045-2054
- 37 Peter H St George-Hyslop Alzheimer hastalığının moleküler genetiği In: Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 311-326.
- 38 Janssen J C, Beck J A, Campbell T A, Dickinson A, Fox N C, Harvey R J early onset familial Alzheimer's disease Mutation frequency in 31 families *Neurology* 2003; 60: 235-239
- 39 Dermaut B, Roks G, Theuns J, Rademakers R, Serneels S, Hofman A Variable expression of presenilin 1 is not a major determinant of risk for late-onset Alzheimer's disease *J Neurol* 2001; 248: 935-939
- 40 Bretsky P, Guralnik m, launer L, Albert M, Seeman T E The role of APOE- $\epsilon$ 4 in longitudinal cognitive decline *Neurology* 2003; 60: 1077-1081
- 41 Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand D P, Marder K, Bell K Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease *Neurology* 2002; 58: 1182-1188
- 42 Dal Forno G, Carson K A, Brookmeyer R, Troncoso J, Kawas C H, Brandt J APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease *Neurology* 2002; 58: 1045-1050
- 43 Farlow Martin R Alzheimer's disease: Clinical implications of the apolipoprotein E genotype *Neurology*, 48(Supp 6): S30-43

- 44 Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S, Matsui M, Hirono N, Kazui H  
Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's  
disease *Neurology* 2001; 57: 1461-1466
- 45 Alvarez R, Alvarez V, Lahoz C, Martinez C, Pena J, Sanchez M Angiotensin  
converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms  
and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;  
67:733-736
- 46 Selkoe D J  $\beta$ -Amiloid Prekürsör Proteinin Biyolojisi ve Alzheimer  
hastalığının mekanizması In:Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia  
S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık,  
2001: 293-310
- 47 Guela C, Mesulam M Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemler In:Terry  
R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri  
edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 269-291
- 48 Martin J B Alzheimer hastalığı: Nörokimyasal yönler In:Terry R D,  
Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri  
edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 263-267
- 49 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E M,  
Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA  
Work Group *Neurology* 1984; 34: 939-944
- 50 Daffner K R Alzheimer hastalığının klinik tanısına yaklaşımlar İn: Scinto  
Leonard F M, Daffner K R(eds): Early Diagnosis of Alzheimer's disease  
Humana Press 2000 Çeviri editör: Ertaş M. S 29-64.
- 51 Aktan S, Ağan K, Demansın tanımlanması *Demans* 2002; 2: 5-10.
- 52 Aktan S, Midi İ Demans hastasına yaklaşım, muayene ve kullanılan testler  
*Demans* 2002; 2: 11-24
- 53 Foster N L, Minoshima S, Kuhl David E Alzheimer hastalığında beyin  
görüntülemesi In:Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds):  
Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 67-94
- 54 Chawluk B, Alavi A Neuroimaging of normal brain aging and dementia  
Greenberd J. Neuroimaging (A Compantion to Adams and Victor's) Principles  
of Neurology America 1995: 253- 285

- 55 Jack R, Dickson D, Parisi J, Xu Y, Cha R, O'Brien P Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia *Neurology* 2002; 58: 750-757.
- 56 Lexa F, Trojanowski J, Brauffman B, Atlas S The aging brain and neurodegenerative disease (chapter 18) In:Atlas S W, Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine New York 1996: 803-871.
- 57 Frisoni G, Testa C, Zorzan A, Sabbatoli F, Beltramello A, Soininen H Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 657-664
- 58 Valenzuela M J, Sachdev P Magnetic resonance spectroscopy in AD *Neurology* 2001; 56: 592-598
- 59 Kemppainen N, Ruottinen H, nagren K, Rinne J PET shows that striatal dopamine d1 and D2 receptors are differentially affected in AD. *Neurology* 2000;55:205-209
- 60 Knopman D, DeKosky I, Cummings J, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) *Neurology* 2001;56:1143-1153
- 61 Blacker D, Tanzi R Alzheimer hastalığının erken tanısında genetik testler In: Scinto Leonard F M, Daffner K.R(eds): Early Diagnosis of Alzheimer's disease Humana Press 2000 Çeviri editör: Ertuş M S 105-125
- 62 Vogelsberg V, Trojanowski J, Virginia M Alzheimer hastalığında hücresel tau biyolojisi ve hücre iskeleti patolojisi In:Terry R D, Katzman R, Bick K L, Sisodia S S (eds): Alzheimer Hastalığı çeviri edi:Gürvit İ H, Yelkovan yayıncılık, 2001: 359-372
- 63 Morris J C, Heyman A, Mohs R, Hughes J, Van Belle G, Fillenbaum G The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part I Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer disease *Neurology* 1989; 39: 1159-1165
- 64 Kowalski W, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M The diagnostic value of EEG in Alzheimer's disease *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 570-575.

- 65 Knott V, Mohr E, Hache N, Mahoney C, Mendis T EEG and Passive P300 in Dementia of The Alzheimer Type *Clinical Electroencephalography* 1999; 30: 64-72
- 66 Topaktaş S Demansta elektrofizyolojik incelemeler *Demans Dergisi* 2002; 2: 17-20
- 67 Pennisi G, Alagona G, Ferri R, Greco S, Santonocito D, Pappalardo A Motor cortex excitability in Alzheimer disease:one year follow-up study *Neuroscience Letters* 2002; 329: 293-296
- 68 Yaltkaya K Olaya ilişkin endojen potansiyeller Yaltkaya K, Nuzumlalı D Olaya ilişkin endojen potansiyeller *Klinik nörofizyoloji, EEG-EMG derneği yayınları* 1994: 1-21
- 69 Nuzumlalı D P300 Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller *Klinik nörofizyoloji, EEG-EMG derneği yayınları* 1994: 22-35
- 70 Verleger R, Neukater W, Kömpf D, Vieregge P On the reason for the delay of P3 latency in healthy elderly subjects *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1991; 79: 488-502
- 71 Yaltkaya K, Bellek ve elektrofizyolojisi Bornova- İzmir 1999
- 72 Pincze Z, Lakatos P, Rajkai C, Ulbert I, Karmos G Seperation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 778-784
- 73 Potts G, Dien J, Speiser A.L, McDougal L, Tucker D M Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998; 106: 444-456
- 74 Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 1601-1610
- 75 Grau C, Polo M, Yago E, Gual A, Escera C Auditory sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcolizm *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 728-731
- 76 Woods D L Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects:an event-related brain potential study *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1992; 84: 456-468

- 77 Pekkonen E, Jousmaki V, Partanen J, Karhu J Mismatch negativity area and age-related auditory memory Electroencephalography and clinical neurophysiology 1993; 87: 321-325
- 78 Pekkonen E, Naatanen R, Hietanen Marja, Huotilainen M, Erkinjunntti T, Jaaskelainen P Preserved stimulus deviance detection in Alzheimer's disease NeuroReport 2001; 12: 1649-1652
- 79 Pekkonen E, Jousmaki V, Könönen M, Reinikainen K, Partanen J Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study Neuroreport 1994; 5: 2537-2540

ELIIZ UNIVERSITESI  
SİYOKLUĞU KÜTÜPHANESİ