

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BOS DESTEKLİ ERKEN-BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALIĞI
TANILI HASTALARDA DÜŞÜK N1 GÖRSEL UYARILMIŞ
YANITLARI**

DENİZ ATILGAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

MAYIS 2021

TEZ KODU: 10430105

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BOS DESTEKLİ ERKEN-BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALIĞI
TANILI HASTALARDA DÜŞÜK N1 GÖRSEL UYARILMIŞ
YANITLARI**

DENİZ ATILGAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA
İkinci Danışman: Prof. Dr. Görsev G. YENER

TEZ KODU: 10430105

İZMİR
MAYIS 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR VE SEMBOLLER	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji, Genetik Faktörler ve Risk Faktörleri	4
2.1.2. Tipik Klinik Seyir.....	7
2.1.3. Erken-Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH).....	9
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	13
2.1.5. AH Patofizyolojisi ve Nöropatolojisi	16
2.1.6. AH’de Nörogörüntüleme ve Biyobelirteçler	20
2.2. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) ve AH Araştırmalarında yeri.....	23

2.2.1. EEG Tarihçesi ve OİP	23
2.2.2. Görsel Duyusal Bileşenler ve Kognisyon ile İlişkileri	25
2.2.3. AH'de Görsel Duyusal Bileşenler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Tipi	31
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	31
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	31
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	35
3.4.1. Bağımsız Değişkenler.....	35
3.4.2. Bağımlı Değişkenler	35
3.5. Veri Toplama Araçları.....	35
3.5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme (NPD)	35
3.5.2. Elektrofizyolojik Ölçümler.....	38
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	39
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	40
3.8. Etik Kurul Onayı	40
4. BULGULAR	41
4.1. N1 Ortalama Genlik Değerlerinin Anterior-Posterior Elektrot Dağılımına Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması	44
4.2. Korelasyon Analizleri.....	44
4.2.1. BOS Biyobelirteçleri ile Elektrofizyolojik Ölçümlerin Korelasyon Analizi.....	44
4.2.2. BOS biyobelirteçleri ile Kognitif Alanların Korelasyon Analizi	44

4.2.3. Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kognitif Alanların Korelasyon Analizi.....	45
4.3. ROC analizi	47
5. TARTIŞMA	49
5.1. Işık Uyaranı ve Görsel Bileşenler.....	49
5.2. N1 Alt Bileşenleri ve Nöral Kaynakları	50
5.3. BOS Amiloid-β42 - Posterior N1 korelasyonu	52
5.4. N1 ROC Analizi, Sensitivite ve Spesifisite.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLÖLAR

TABLO 1:ARAŖTIRMA PLANI

TABLO 2: KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

TABLO 3: KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

TABLO 4: N1 ORTALAMA GENLİK DEĞERLERİ (μV : *MIKROVOLT*)

TABLO 5: BOS BIYOBELİRTEÇLERİ İLE ANTERIOR VE POSTERIOR N1 YANITLARININ KORELASYON ANALİZLERİ

TABLO 6: BOS BIYOBELİRTEÇLERİ İLE BİLİŖSEL ALANLARIN KORELASYON ANALİZLERİ

TABLO 7: ANTERIOR VE POSTERIOR N1 İLE BİLİŖSEL ALANLARIN KORELASYON ANALİZLERİ

TABLO 8: ROC ANALİZİ



ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: ALZHEIMER HASTALIĞININ KLİNİK EVRELERİ(69)

ŞEKİL 2: ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEM BELİRLEME ALGORİTMASI

ŞEKİL 3: N1 ORTALAMA GENLİK DEĞERLERİNİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI (SK: SAĞLIKLI KONTROL; EBAH: ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEIMER HASTALIĞI; MV:MIKROVOLT)

ŞEKİL 4 :GRUPLARDAN N1 BÜYÜK ORTALAMALARI (μ V: MIKROVOLT; MS: MILISANIYE)

ŞEKİL 5: FRONTAL (FZ), SANTRAL (CZ) VE FRONTOSANTRAL N1 DEĞERLERİNİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK GRAFIĞI



KISALTMALAR VE SEMBOLLER

KISALTMALAR

AP	Anterior-Posterior
APP	Amiloid Prekürsör Protein
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CAA	Serebral Amiloid Anjiyopati
cd	Kandela
dv	davranış varyant
EBAH	Erken-Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
EEG	Elektroensefalografi
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography
FMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FTLD	Frontotemporal Lobar Dejenerasyon
GBAH	Geç-Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GDÖ	Geriatrik Depresyon Ölçeği
GUP	Görsel Uyarılmış Potansiyeller
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
İST	İz Sürme Testi
lv	logopenik varyant
MMDT	Mini Mental Durum Testi
m ²	Metre Kare
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	Milisaniye
NFY	Nörofibriler Yumak
OİP	Olaya İlişkin Potansiyel
PET	Positron Emission Tomography
PKA	Posterior Kortikal Atrofi
PPA	Primer Progresif Afazi
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
RS	Resting-State
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
Sn	Saniye
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SS	Standart Sapma

SEMBOLLER

A β	Amiloid beta
μ V	Mikrovolt
$\bar{X}$	Ortalama

TEŞEKKÜR

Tez konusunu seçme ve tez yazımı süresince her aşamada desteğini aldığım ve bilimsel düşünce anlamında çok faydalandığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Prof.Dr. Görsev YENER ve uzmanlık eğitimim boyunca özellikle problem çözme becerileri ve algoritmik düşünme bağlamında birçok şey öğrendiğim hocam Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA başta olmak üzere bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca birçok konuda paylaşımlarda bulunduğum, bugün beni ben yapan şeylerde katkılarını yadsıyamayacağım sevgili dostlarım Dr. Taha ASLAN ve Dr. Utku BULUT'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinde ve birlikte yaptığımız diğer çalışmalarda çok büyük emeği olan ve en sıkışık zamanlarımda desteğini esirgemeyen Psk. İlayda KIYI'ya ve tüm Sinirbilim EEG laboratuvarı doktora ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma,

Yaptığım her işte desteklerini hissettiğim, bana olan inançlarından güç aldığım sevgili aileme,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde ve hayatımın her anında desteğini aldığım, tüm eziyetlerime rağmen sabırla yanıbaşımdaya duran hayat arkadaşım, sevgilim Özge BOĞA ATILGAN'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Deniz ATILGAN

İZMİR-2021

BOS DESTEKLİ ERKEN-BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA DÜŞÜK N1 GÖRSEL UYARILMIŞ YANITLARI

Deniz Atılgan¹

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında(EBAH) tanıya kadar geçen süre geç başlangıçlı vakalara göre uzundur. Tanıda eğitim, kültür gibi demografik özelliklerden daha az etkilenen objektif tanısal gereçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın amacı, pasif izleme paradigması ile kaydedilen N1 olaya-ilişkin potansiyel bileşeninin EBAH olguları ile sağlıklı kontroller(SK) arasındaki farklarını incelemek ve EBAH tanısında N1 bileşeninin kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

17 beyin omurilik sıvısı(BOS) biyobelirteci destekli EBAH olgusu ile bu olgularla yaş, eğitim, cinsiyet açısından eşleştirilmiş 17 sağlıklı kontrolün verileri incelenmiştir. Ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmış olan hasta ve sağlıklıların pasif izleme paradigması ile kayıtlanan OİP'leri çalışma kapsamında analiz edilmiştir. 10 cd/m² şiddetinde ışık uyarınının kullanıldığı çalışmada frontal, santral, parietal ve oksipital olokasyonlarında orta hattan kayıtlanan N1 bileşeni (130-200 ms) ortalama genlik değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca N1 bileşeni anterior (frontosantral) ve posterior (parietooksipital) iki alt bileşene ayrılmıştır. N1 alt bileşenleri ile BOS biyobelirteç değerleri ve bilişsel kompozit Z-skorları arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Ortalama N1 genlik değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmesi için ROC analizi yapılmıştır.

Yapılan analizlerde *Grup*Lokasyon (AP)* etkileşim etkisi saptanmıştır [$F(3,96)=5,040, p=,018$]. İleri analizlerde EBAH'ların hem frontal alandan alınan N1 ortalama genlik değerlerinin($p=,001$), hem de santral alanlardan alınan N1 ortalama genlik değerlerinin($p=,003$), SK'larda elde edilen değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulguların aksine parietal ve oksipital alanlarda grupların birbirinden farklılaşmadığı gözlenmiştir (*sırası ile; $p=,128, p=,894$*). Ayrıca modelde Grup ana etkisi saptanmıştır [$F(1,32)=5,614, p=,024$]. İleri analizlerde EBAH'ların N1 ortalama genlik değerlerinin SK'lardan düşük olduğu bulunmuştur ($p=,024$). Diğer yandan BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerleri ile posterior N1 ortalama genlik değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur. ($p=,011$) Bunların yanında frontosantral ortalama N1 genlik değerinin -3,14 mikrovolt

LOW N1 VISUAL RESPONSES IN PATIENTS DIAGNOSED OF EARLY-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE WITH CSF SUPPORT

Deniz ATILGAN

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY

Department of Neurology

ABSTRACT

The time until diagnosis in patients with early-onset Alzheimer's disease (EOAD) is longer than late-onset cases. It is needed to have an objective diagnostic tool that is less affected by demographic characteristics such as education and culture. The aim of this study is to investigate differences of N1 event-related potential (ERP) recorded during passive monitoring paradigm between EOAD and healthy controls (HC) and the utility of N1 component as a diagnostic tool of EOAD.

The data of 17 individuals with EOAD whose diagnoses are supported by CSF biomarkers and 17 HCs matched for age, education, and gender were analyzed. The ERPs of the participants, whose neuropsychological evaluations were made, were recorded with passive monitoring paradigm. 10 cd/m² of light was used and the mean amplitudes of the N1 components (130-200 msec) recorded from the midline in the frontal, central, parietal, and occipital were compared across the groups. The N1 components were divided into two subcomponents: anterior (frontocentral) and posterior (parietooccipital). Correlation analyses were performed between N1 subcomponents and CSF biomarker values and cognitive composite Z-scores. ROC analysis was performed to determine the sensitivity and specificity of the mean N1 amplitude values.

Group*Location interaction effect was found in the analyses [$F(3,96) = 5.040, p = .018$]. In posthoc analyses, both the N1 mean amplitudes from the frontal areas ($p = .001$) and the central areas ($p = .003$) of the EOADs were lower than the counterparts in the HCs. Contrary, no significant difference was observed in the parietal and occipital areas across the groups ($p = .128, p = .894$, respectively). In addition, main group effect was found [$F(1,32) = 5.614, p = .024$]. In posthoc analyses, N1 mean amplitudes of EOADs were lower than HCs ($p = .024$). A high level of correlation was found between CSF $A\beta_{(1-42)}$ values and posterior

N1 mean amplitudes($p = .011$). Also, the frontocentral mean N1 amplitudes could seemingly distinguish EOAD from HC at $-3.14\mu\text{V}$ cut-off with 100.0% sensitivity and 59.0% specificity.

The study findings support the use of anterior N1 amplitude as a screening test in the diagnosis of EOAD.

Keywords: CSF, Early-onset Alzheimer's Disease, Event-related potentials, N1



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Demans, altta yatan patolojiye bağlı olarak, farklı bilişsel alanlarda bozuklukların bir arada veya ayrı ayrı görüldüğü, etkilenen kişinin işlevselliğinde kayıp ile sonuçlanan nöropsikiyatrik bir sendromdur. Demans ile yaşayanların sayısının dünyada yaklaşık 47 milyon kişi olduğu ve bu sayının 2050 yılına kadar üç kattan fazla artacağı tahmin edilmektedir(1). Bu sebeple yaşlanan nüfusta bilişsel yıkımı önlemek, yaşam kalitesini arttırabilmek için erken tanı koyabilmek ve etkili tedavi uygulamalarını sağlamak gerekmektedir.

Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık görülen nedeni olup, tüm demans olgularının yaklaşık %60-80'ini oluşturmaktadır. AH, bellek başta olmak üzere çeşitli bilişsel alanlarda ilerleyici bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. AH için en iyi bilinen risk faktörü yaşlanma olmasına karşın, AH normal yaşlanma sürecinin bir parçası değildir. Genç yaşta başlayan vakalar da mevcuttur. ABD'de yaklaşık 200.000 erken-başlangıçlı (65 yaşından genç) vaka olduğu tahmin edilmektedir(2). 2018 yılında, başta AH olmak üzere demans nedeniyle yapılan sağlık harcamalarının ABD'de 277 milyar doları bulduğu tahmin edilmektedir(2). Hastalığın etkin tedavisinin bulunmaması, hasta ve bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastalığın erken evrede tespiti için ve hastalık sürecini kontrol eden yeni tedavilerin bulunması için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer Hastalığı (AH), çoğunlukla ilk ve temel problemin epizodik bellek alanında görüldüğü (farklı derecelerde diğer kognitif alanların da etkilendiği) ilerleyici amnestik bozukluk ile karakterize bir tablodur(3). Çoğu zaman normal yaşlanma ile karışabilecek, günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen bellek bozukluğu ile başlar. Hastalık daha az sıklıkla “lisan, yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler, praksi” alanlarından bir veya birkaçında bozukluk şeklinde de başlayabilir.

AH tanısı için, ayırıcı tanıya giren tedavi edilebilir veya tedavi edilemeyen tüm demans nedenleri gözden geçirilmeli, gerekliyse ayırıcı tanı testleri yapılmalıdır. Bu testler nörolojik muayene, nöropsikolojik değerlendirme, kan testleri, BOS analizi ve beyin görüntüleme tekniklerini içerir(4,5).

Tüm AH popülasyonunun %5-6'sı erken-başlangıçlı (65 yaş öncesi) vakalardan oluşmaktadır(6). Erken-başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH) erken yaşta başlayan nörodejeneratif demans vakalarının çoğunluğundan sorumludur(7). Genel olarak EBAH' ta genel kötüleşme daha hızlıdır(8). Daha agresif bir klinik ile ilişkilidir. Yaşlanmanın mortaliteye direk etkisi çıkarıldığında, EBAH'larda mortalite hızı geç-başlangıçlı vakalara göre daha fazladır(9). Buna rağmen EBAH'lı hastalarda tanıya kadar geçen süre (yaklaşık 1.6 yıl) geç başlangıçlı vakalara göre daha uzundur(8,10).

Erken-başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH)'nın klinik yönetimi; ilaç tedavisi ve davranışsal sorunların yönetimi gibi açılardan Geç-başlangıçlı Alzheimer Hastalığından (GBAH) farksız gibi görünmektedir. Ancak EBAH grubunda oldukça sık görülen familial vakaların tespiti, bu vakalara genetik danışmanlık verilmesi gibi veya üretkenlik çağında bağımsız fonksiyon kaybı riski bulunan bu hastalar ve ailelerine psikososyal destek sağlanması gibi birçok konuda önemli farklılıklar karşımıza çıkmaktadır(11).

Hastalığın yönetimindeki tüm bu farklılıklar, tanısındaki güçlükler ve düşük prevalansı dikkate alındığında EBAH tanısında, hızlı ve düşük maliyetli tanı araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. Araştırmanın Amacı

EBAH'lı hastalarda tanıya kadar geçen sürenin(yaklaşık 1.6 yıl) geç-vakalara göre daha uzun olduğu ileri sürülmüştür(8,10). Özellikle klinik özellikleri bakımından psikiyatrik hastalıklar ve başta frontotemporal lobar dejenerasyon olmak üzere diğer demans etiyolojileri ayırıcı tanısının güç olduğu bilinmektedir. Günümüzde EBAH'ın erken tanısını ve diğer hastalıklardan ayırımında öykü, muayene ve nöropsikolojik değerlendirme dışında herhangi bir araç bulunmamaktadır. Nöropsikolojik değerlendirme eğitim, kültür gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Tanıda eğitim, kültür gibi demografik özelliklerden daha az etkilenen ve objektif tanısal enstrümanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Olaya-ilişkin potansiyeller (OİP) ile beyin dinamiğinin çalışılması; objektif sonuçlar veren, standardize edilebilir, hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Alzheimer Hastalığı literatüründe birçok OİP çalışması bulunmaktadır. Literatürde sıklıkla incelenen OİP bileşenlerinin başında P300 gelmektedir ve bu yanıtın dikkat, bellek gibi bilişsel işlevlere bağlı elektriksel aktiviteyi yansıttığı bilinmektedir(12). Ancak P300 yanıtının elde edilebilmesi için katılımcılara seyrek uyaran, yap-yapma paradigmlarında olduğu gibi bir

takım bilişsel görevler verilmesi gerekmektedir. EBAH hastalarında sıkça görülen iş birliği sorunu da hesaba katıldığında bilişsel görev verilmeksizin kaydedilecek bileşenler ile hastalığın ayırt edilebilmesi EBAH tanısında büyük bir avantaj sağlayacaktır. Bu soruna yönelik olarak bu çalışmada; pasif izleme paradigması ile kaydedilen OİP erken yanıtları ile EBAH hastalarının beyin dinamiğinin değerlendirilmesi ve EBAH ayırıcı tanısında bu tekniğin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Yukarıda belirtilen amaca yönelik olarak bu araştırmanın hipotezleri:

1. EBAH'ların pasif izleme paradigmasında kaydedilen N1 ortalama genlik değerleri, SK'ların pasif izleme paradigmasında kaydedilen N1 ortalama genlik değerlerinden farklıdır.
2. Grupların pasif izleme paradigmasında kaydedilen ortalama N1 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorları ilişkilidir
3. Grupların ortalama pasif izleme paradigmasında kaydedilen ortalama N1 genlik değerleri ile BOS biyobelirteç değerleri ilişkilidir.
4. Pasif izleme paradigmasında kaydedilen ortalama N1 genlik değerleri EBAH'ın sağlıklı kontrollerden ayrımında duyarlıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Epidemiyoloji, Genetik Faktörler ve Risk Faktörleri

1907’de Alman nöropatolog ve psikiyatr Alois Alzheimer’ın 51 yaşında hafıza ve davranış problemleri ile prezente olan kadın hastası hakkında “Serebral korteksin nadir bir hastalığı” vaka bildirisinden (1,2) sonra tanımlanan Alzheimer Hastalığı (AH) 20. yüzyılın büyük kısmında genç demansın nadir bir nedeni olarak görülmüştür. 70’li yıllarda Alzheimer’ın tanımladığı “nörofibriler yumak ve senil plak” patolojilerinin ileri yaş demans vakalarının büyük çoğunluğunda gösterilmesi üzerine; izleyen yıllarda özellikle yaşlı popülasyonda oldukça yaygın bir hastalık olduğu açıklık kazanmıştır(3).

AH, bellek başta olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerde progresif bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık görülen nedeni olup, tüm demans olgularının yaklaşık %60-80’ini oluşturmaktadır(4). AH, erişkin yaşamın hemen her döneminde başlayabilse de hastaların çoğunluğu 6. dekad ve üzerindedir. Görece az bir kısmı 5. dekad ve öncesinde başlayabilir. Alzheimer Hastalığı insidansı tüm dünyada benzer olup; 60 yaş öncesi için yılda 100.000 kişide ortalama 3 yeni vaka, 60 yaş sonrasında ise 100.000 kişide ortalama 125 yeni vaka gözlenmektedir. 60-69 yaş aralığında prevalans 100.000’de 300, 70-79 yaş aralığında 100.000’de 3200 iken, 80 yaş ve üzerinde bu oran 100.000’de 10.800 vakaya çıkmaktadır. 2015 yılında dünyada 30 milyonun üzerinde AH olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans kadınlarda hafifçe yüksek olsa da, genel mortalite etkisine bağlı olarak kadınlarda AH prevalansı erkeklere göre 3 kat daha fazladır(5). Yaşam boyu AH riski 65 yaşında kadınlarda % 21.1, erkeklerde % 11.6 olarak bulunmuştur(4). AH tanılı hastalarda; solunum, dolaşım problemleri ve immobilité nedeniyle beklenen yaşam süresi yarıya yakın düşmektedir(5).

Tüm AH’lerin % 1’inden azını (EBAH’ların % 11’i) familial AH vakaları oluşturmaktadır(6). Bu vakaların büyük kısmında hastalık genç yaşlarda başlamakta olup; penetransı yüksek, dominant kalıtım paterninde üç spesifik gen mutasyonu ile ilişkilidir: APP(amiloid prekürsör protein; chr 21), PSEN1 (presenilin 1; chr14) ve PSEN2 (presenilin 2; chr1). İlk kez 1991 yılında APP gen mutasyonu tanımlanmış olup, bunu PSEN1 ve PSEN2 keşifleri takip etmiştir. β -amiloid prekürsör proteinini kodlayan APP geni 21. kromozomda

bulunmaktadır. Trizomi 21(Down Sendrom) vakalarındaki artmış Alzheimer patolojisinin de bu gen ile ilgili olduğu düşünülmektedir(5). APP mutasyonları familyal AH vakalarının çok az bir kısmını oluşturmaktadır. PSEN1 genellikle tam penetrans göstermekte olup, familyal AD vakalarının yarıya yakınıni teşkil etmektedir. PSEN1 ve PSEN2'nin kodladığı “Presenilin” proteinleri, APP'nin kesilmesinden sorumlu enzimlerden biri olan “ γ -sekretaz”ın katalitik alt-ünitelerini oluşturmaktadır. PSEN1 taşıyıcılarında hastalık başlangıç yaşı 35-55 arası iken, PSEN2 taşıyıcılarında başlangıç semptomları daha ileri yaşlarda 40-70 yaş bandında görülmektedir(6). PSEN1, hastalığın daha ciddi formları ile ilişkili görülmektedir. Spesifik bazı PSEN1 mutasyonlarının atipik nörolojik/nöropatolojik prezentasyonlarla (cotton-wool plaklar, Lewy-body patolojisi, amiloid anjiyopati, ciddi Purkinje hücresi soma ve dendrit kaybı) ilişkili olduğu bilinmektedir(7).

APOE- ϵ 4 alleli geç-başlangıçlı AH için en güçlü genetik risk faktörüdür. APP, PSEN1 ve PSEN2 mutasyonlarının aksine “ ϵ 4 alleli taşımak” hastalık için “ne yeterlidir, ne de elzemdir”(8). Kolesterol transportunda önemli rolü bulunan APOE geninin “ ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4” olmak üzere toplam üç adet alleli bulunmaktadır. ϵ 3 alleli genin toplumda en sık karşılaşılan formu olup, bunu sırasıyla ϵ 4 ve ϵ 2 formları takip etmektedir(9). APOE geninin ϵ 4 alleli, toplumda en sık bulunan ϵ 3 alleleline göre artmış AH riski ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda ϵ 3 alleleline kıyasla ϵ 2 alleli azalmış AH riski ile ilişkilidir. Heterozigot APOE- ϵ 4 taşıyıcısı bir kişinin homozigot APOE- ϵ 3 taşıyıcısı bir kişiye göre AH riski 3 kat, homozigot APOE- ϵ 4 taşıyıcısı bir kişinin homozigot APOE- ϵ 3 taşıyıcısına göre AH riski 8 ila 12 kat artmış olarak bulunmuştur(10). Bunların yanında APOE- ϵ 4 varyantı, ϵ 3 varyantına kıyasla daha erken AH başlangıcı ile ilişkilidir(11). APOE- ϵ 4 sıklığını araştıran 20 çalışmayı içeren bir meta-analiz, ABD’de AH tanısı konulan hastaların % 56’sının bir adet APOE- ϵ 4, % 11’inin 2 adet APOE- ϵ 4 alleli taşıdığını ortaya koymuştur(12). Kadın APOE- ϵ 4 taşıyıcılarında aynı genin erkek taşıyıcılarına göre daha fazla risk artımı söz konusudur.

Tüm genom çalışmalarında geç-başlangıçlı AH riskini modifiye eden 20’den fazla genetik varyant tespit edilmiştir. Bu genler genel olarak “lipid metabolizması, doğal immunité ve endositoz” gibi ortak biyolojik yollarla ilgilidir. Tek tek bu genlerin AH riski üzerindeki etkisi oldukça sınırlı (protektif alleller için odds oranı $\sim$ 0.8-0.9; risk allelleri için odds oranı $\sim$ 1.1-1.2) ve klinik açıdan anlamlı değildir(6).

AH için belirlenmiş en önemli risk faktörlerinin başında yaş gelmektedir. AH prevalansı yaşla birlikte dramatik olarak artmakta, 65-74 yaş arasında % 3, 75-84 yaş arasında % 17, 85

yaş ve sonrasında % 32 olmaktadır(13). Erken-başlangıçlı vakalarda dahi 65 yaşına yaklaştıkça AH riski ivmelenerek artmaktadır(14).

Aile öyküsü de önemli risk faktörlerinden bir diğeridir. 1.derece akrabasında AH bulunan bir kişinin ailesinde AH bulunmayan bir kişiye göre hasta olma riski önemli düzeyde artarken(15) birden fazla 1.derece akrabasında AH tanısı bulunan kişilerde de tek bir akrabasında AH bulunanlara göre risk belirgin artmış bulunmaktadır(10). Bu risk artışında hem genetik özellikler hem de ortak çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülebilir.

Yaş, aile öyküsü, genetik gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanı sıra değiştirilebilir bazı risk faktörleri de AH ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanımı ve diyabet gibi kardiyovasküler risk artışına yol açan faktörlerin aynı zamanda daha yüksek demans riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalar bozulmuş glukoz metabolizmasının (prediyabet) dahi artmış demans riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir(16). Bu risk faktörlerinin bazılarının görüldüğü yaşların AH riskinde önemli olduğu ileri sürülmektedir. Örneğin; orta yaşlarda görülen obezite, hipertansiyon, prehipertansiyon (SBP 120-139 mm-Hg veya DBP 80-89 mm-Hg), yüksek kolesterol artmış demans riski ile ilişkili olmasına karşın; ileri yaş obezitesi(17) ve 80 yaşından sonra başlayan hipertansiyon demans riskinde azalma ile ilişkili olarak gösterilmiştir. 80 yaşından sonra başlayan hipertansiyonun beyin perfüzyonun korunmasına katkısı ile koruyucu olabileceği ortaya atılmaktadır(18). Değiştirilebilir risk faktörlerinde yaş etkisinin mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(4).

Kalp-damar sağlığı ile beyin sağlığı arasında paralel ilişki tespit edilmesine binaen araştırmacılar kalp sağlığına iyi gelen birçok faktörün aynı zamanda AH riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Yapılan çalışmalar fiziksel aktivite ve kalp-damar sağlığı açısından uygun diyet alışkanlıklarının (tam tahıl, meyve-sebze, beyaz et, bakliyattan zengin) azalmış AH riski ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir(4).

Ayrıca artmış formel eğitim süresi ve artmış sosyalleşme ile AH gelişim riski arasında ters orantı bulunmaktadır(19,20). Birçok araştırmacı eğitim süresinin etkisinin “bilişsel rezerv” inşası ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Kognitif rezerv, altta yatabilecek patolojilere rağmen (beta-amiloid ve/veya tau birikimi) kişinin beyin şebekelerini daha esnek ve etkin kullanmasını sağlamasını ifade etmektedir(21). Yalnızca eğitim süresi değil, yoğun zihinsel uğraş gerektiren meslek ve aktivitelerin de kognitif rezerv oluşumuna katkısı

olmaktadır(4). Bazı yazarlar; düşük formel eğitim süresi ve artmış AH ilişkisinin “daha az zihinsel uğraş gerektiren meslek”, “düşük sosyoekonomik statü” veya “bunlara bağlı nutrisyonel bozukluk” gibi yan faktörler nedeniyle olduğunu iddia etmektedir(22).

Travmatik beyin hasarını AH'nin potansiyel olarak önlenabilir risk faktörlerinden birisidir(3). Yapılan insan çalışmalarında, tekrarlayan hafif-orta şiddetli kafa travmaları ile şuur kaybına yol açan orta-ağır şiddetli tek bir kafa travmasının ileride AH geliştirmede risk faktörü olduğu hipotezini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Kafa travmasının erken-başlangıçlı (EBAH) vakalarla ve disinhibisyon yakınmaları ile ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir(23).

2.1.2. Tipik Klinik Seyir

Bilişsel bozulma genellikle sinsi başlangıçlı olup, hasta ve hasta yakınları başlangıç zamanını net hatırlayamazlar. Çoğu hastanın bilişsel bozukluğu aylar hatta yıllar sonra görünür olmaktadır. Nadiren semptomlar; herhangi bir ateşli hastalık, operasyon, hafif bir kafa travması veya yeni bir ilaçla tetiklenen bir kafa karışıklığı atağı sonrasında görünür hale gelebilir. Diğer bazı hastalarda ilk başlangıç semptomu; başta sersemlik, zihinsel bulanıklık, tanımlanamayan baş ağrıları, belirsiz somatik semptomlar olabilir(5).

Sıklıkla ilk belirti giderek artan bir unutkanlıktır. Başlarda günlük olaylar, nadir kullanılan isimler, randevular unutulur, eşyalar kaybedilebilir. Konuşulanlar unutulabilir, aynı sorular tekrar tekrar sorulur. İlk zamanlarda yakın olaylar unutulurken, uzak hatıraların ise uzun süre sağlam kaldığı söylenmektedir (Ribot bellek yasası). Fakat bu kısmen doğru olup, uzak kişisel belleğin değerlendirilmesi oldukça zordur. Örneğin bir çalışmada; AH hastalarında bilinen politik olayların, geçmişteki ve o sıradaki önde gelen kişilerin resimlerini tanımları değerlendirilmiş. Bu çalışmada AH'de kişinin önceki yaşamına dair bilgilerinde de çeşitli derecelerde bellek kaybının görüldüğü saptanmıştır(24).

Hastalığın tipik amnestik formunda, bellek bozukluğu belirginleştikten sonra diğer bilişsel fonksiyon bozuklukları giderek görünür hale gelir. Hastada, kelime bulma güçlüğüne bağlı konuşmada duraksamalar başlar. Benzer bozukluk yazı yazarken de görülür. Kelime hazinesi daralan hastanın konuşması giderek esnekliğini kaybeder, konuşma stereotipikleşir. Başlarda anlama korunmuş görünür; hasta zamanla kompleks istemleri yerine getiremez. Kompleks istemleri anlamada görülen bu bozulmanın dikkat bozukluğuna mı yoksa istemin

unutulmasına mı bağılı olduğu net değildir. Yıllar içerisinde hastalık ilerledikçe, hastanın cümle kurması bozulur, kelime bulmak için uzun süreler duraksayan hastanın konuşulanı veya yazılanı anlaması bozulur. Başlarda yalnızca sorularda görülen “tekrarlama” eğilimi zamanla artarak konuşulan her kelimenin tekrarlanması ile karakterize ekolali semptomuna dönüşebilir(5).

Hesaplama yeteneğinde bozulma görülür. Bu güçlük kendisini en çok alışverişlerde gösterir. Hasta, cebindeki para ile aldığı şeylerin fiyat dengesini ayarlayamayabilir ve para üstü konusunda hatalar yapabilir. Bu problemler zamanla en basit dört işlemin yapılamadığı akalküli noktasına kadar ilerler.

Bazı hastalarda, görsel-mekansal oryantasyon bozulur. Hasta aracını park edemez, giyinme sırasında ceketin kollarını bulmakta sorun yaşar, masa örtüsünü köşeleri masanın köşelerine denk gelecek şekilde düzgün seremez. Yön tarif etmekte zorlanan hasta, evinin yolunu karıştırmaya başlar, kaybolabilir. Şekil kopyalamada sorunlar yaşar.

Hastalığın ilerleyen evrelerinde hasta, motor güç kaybı ve koordinasyon bozukluğu olmaksızın yaygın kullanılan araç ve gereçleri nasıl kullanacağını unutur. Çatal, kaşık düzgün biçimde kullanılamaz. En son “en otomatik ve alışkan” olduğu hareketleri yerine getirebilir. Hasta komutla veya gösterilerek tarif edilen hareketleri uygulayamaz, ideasyonel ve ideomotor apraksi gelişir(5).

Şu ana kadar anılan bilişsel yıkım süreci işlerken hastanın kişilik özellikleri ve davranış paternlerinde belirgin değişiklik gözlenmez. İlerleyen dönemlerde bu davranışsal bozukluklar yavaş yavaş tabloya eklenir. Huzursuzluk, ajitasyon veya tam tersi içe çekilme, küntleşme gözlenebilir. Hasta temizlik, yıkanma gibi kişisel hijyen gereksinimlerini yok sayabilir. Kaygı ve fobiler başlayabilir, özellikle yalnız kalma korkusu ile çok sık karşılaşılır. Bazı hastalarda uyku-uyanıklık döngüsü belirgin şekilde bozulabilir. Paranoid sanrılar ve halüsinasyonlar görülebilir. Uygunsuz seksüel davranışları olabilir. Giderek egosantrik olan hasta başkalarının hissettiklerini ve tepkilerini önemsememeye başlar. Aşırı yemek yeme görülebilir. Ancak genellikle yemek yeme ihmal edilir ve bu durum giderek kilo kaybına yol açar. Hastalığın son evrelerinde yakalama, emme refleksleri (5,25), sfinkter kontinans problemleri gibi frontal lob bozukluğuna ilişkin semptomlar gelişir. Son tahlilde hasta akinetik mutizm noktasında tamamen bakıma muhtaç noktaya gelir.

Yürüyüş bozukluğu sıklıkla hastalığın ileri dönemlerinde tabloya eklenir. Ufak ve düzensiz adımlama, akinezi, rijidite gibi parkinsonizm bulguları tabloya eklenebilir. Zamanla yatağa bağımlı ve bakıma muhtaç duruma gelen hastanın bacaklarında fleksör postür gelişebilir(5).

Hastalığın semptomatik periyodu yaklaşık 5 yıl kadardır. Patoloji çalışmalarının ortaya koyduğu üzere semptomatik olmadan önce çok daha uzun bir asemptomatik-patolojik periyod olduğu düşünülmektedir. Linn ve arkadaşlarının (1995) yaptığı bir çalışmada, preklinik dönem hipotezi tanıdan önce 7 yıl veya daha fazla süren, dikkat ve bellekte basamaklı kötüleşme ile seyreden bir dönemin tespit edilmesiyle desteklenmiştir(26). Dominant kalıtmı AH'lerde yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteç ve görüntüleme çalışmaları, beyindeki değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15 yıl veya daha öncesinde ortaya çıktığını göstermiştir(27).

Hastalık boyunca kortikospinal, kortikosensorial fonksiyonlar, görme keskinliği, görme alanı, göz hareketleri sağlam kalmaktadır. Bu fonksiyonlardan bir veya birkaçının bozuk olması durumunda AH tanısı yanlıştır veya AH'ye eşlik eden inme, tümör veya subdural hematom gibi başka bir patoloji tarafından komplike edilmiştir(5). İstisnai durumlar mevcuttur. Nöbet hastalığın geç dönemlerine kadar oldukça nadirdir. %5 vakada erken dönemde de nöbet eşlik edebilir. Yine hastalığın geç dönemlerinde yaygın myokloniler ve hafif koreatetoid hareketler gözlenebilir. Sonuç olarak, yatalak ve bakıma muhtaç olan hastanın yaşamı, araya giren aspirasyon pnömonisi gibi bir enfeksiyonla veya başka bir hastalıkla son bulur(5).

2.1.3. Erken-Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH)

2.1.3.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

EBAH 65 yaş öncesinde başlayan AH vakalarını tanımlamak için ortaya atılmış bir kavram olup, erken-başlangıçlı nörodejeneratif demansın da en sık sebebidir(28). EBAH erken- başlangıçlı tüm demans vakalarının en az 3'te 1'ini oluşturmaktadır. ABD'de 45-64 yaş arası EBAH insidansı 100.000'de 6.3 (29), prevalansı 100.000'de 24.2 (30) civarındadır. EBAH'larda dahi AH riski yaşla birlikte hızla artmaktadır(14).

EBAH sadece yaş ile ilgili bir antite değildir. EBAH geç vakalara göre ciddi bir genetik predispozisyon taşımaktadır. Özel olarak familyal AH vakalarının çoğunluğu EBAH sınıfına

girmektedir, diğer taraftan EBAH popülasyonunda genel AH popülasyonuna göre poligenik risk de daha fazladır. Genel olarak EBAH' ta genel kötüleşme daha hızlıdır(31). Daha agresif bir klinik ile ilişkilidir. Yaşlanmanın mortaliteye direk etkisi çıkarıldığında, EBAH'larda mortalite hızı geç-başlangıçlı vakalara göre daha fazladır (32) ve EBAH 40-64 yaş arasındaki demans kaynaklı erken ölümlerin büyük kısmından sorumludur(33). EBAH'lı hastalarda tanıya kadar geçen süre geç-vakalara göre daha uzundur(ortalama 1.6 yıl)(31,34). Bu, tanının gözden kaçması veya daha uzun değerlendirme ve tetkik süreleriyle ilişkili olabilir(35). EBAH vakalarında geçirilmiş travmatik beyin hasarı riski geç vakalara göre daha fazladır(23). Bunların yanı sıra EBAH'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri, dolaşım bozuklukları, diyabet ve obezite daha az görülmektedir (36–38).

EBAH'ın en ayırt edici özelliği genel klinik profilinin büyük oranda farklılık göstermesidir. EBAH'lı hastaların çok yüksek bir oranı “lisan, görsel-mekansal veya yürütücü işlev bozukluğu” fenotipleri ile prezente olmaktadır(39). Genel olarak bakıldığında, benzer bilişsel alanların etkilendiği geç-başlangıçlı vakalarla kıyaslandığında dahi EBAH'lı hastalarda daha iyi bellek tanıma skorları ve semantik bellek izlenirken; dikkat, lisan, yürütücü işlevler, ideomotor praksi ve görsel-mekansal becerilerde daha kötü performans izlenmektedir(39).

2.1.3.2 Genetik

Daha önce de belirtildiği gibi EBAH vakaları değerlendirildiğinde klinisyenlerin aklına öncelikle hastalığın familial formu gelmektedir(40). Aslında EBAH'ların büyük çoğunluğu ailesel olmayan, sporadik vakalardan oluşmaktadır(41). EBAH'ların yaklaşık sadece % 11'i (toplamın % 0.6'sı) otozomal dominant mutasyonlardan (APP, PSEN1, PSEN2) biri ile ilişkili familial vakalardan oluşmaktadır(42). EBAH'larda familial AH genleri tarayan bazı çalışmalar, 65 yaş sonrası başlangıç prevalansının APP için % 0.8, PSEN1 için % 1.1, PSEN2 için % 13'e kadar çıkabildiğini göstermiştir(43–45). APP'nin defektif kesimi veya agregasyonuna yol açan bu üç patolojik mutasyon daha ziyade tipik amnestik AH kliniği ilişkili olup bazen bu mutasyonların yaptığı bilişsel yıkıma spastik paraparezi, erken myoklonus, nöbetler, dizatri, psödobulber etkilenme, yaygın amiloid anjiyopati ile atipik amiloid plak morfolojisi ve yayılımı eşlik edebilir(46).

Familial AH genlerinin yanı sıra poligenik risk de (yatkınlık genleri) EBAH'ta daha yüksektir. Geç başlangıçlı vakalarla karşılaştırıldığında EBAH'ta iki adet APOE-ε4 alleli

taşıma sıklığı daha fazladır(31). APOE-ε4 alleli varlığı beyaz cevher bütünlüğünde yaygın bozukluk ile ilişkili bulunurken, APOE-ε4 alleli yokluğu ise daha çok posterior fokal neokortikal gri cevher değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur(47). APOE-ε4 alleli varlığı tipik amnestik AH'de başlangıç yaşını erkene çekmektedir(48). Buna karşın ε3 alleli, EBAH varyant fenotiplerinde (lisan, görsel-mekansal) daha çok görülmektedir. APOE dışında, son zamanlarda yapılan tüm-genom ve tüm-ekzom çalışmaları, her biri EBAH riskine görece küçük katkıda bulunan ve farklı metabolik yollarla ilgili 20'den fazla gen lokusu tespit etmiştir(6,49). “Sortilin-related receptor 1 (SORL1)”, “anti-inflammatory microglial triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)”(42), “ATP binding cassette subfamily A member 7 (ABCA7)” gibi metabolik yollarla ilişkili genler dışında endositoz, endolizozomal transport, immünolojik reaktivite ve lipid metabolizması ile ilişkili (örn: PLD3, PSD2, TCIRG1, RIN3, RUFY1)(41) birçok gen bulunmaktadır.

2.1.3.3 EBAH Fenotipik Varyantlar

Nonamnestik klinik varyantlar için standard bir sınıflama bulunmamaktadır. Genel olarak ön planda lisan bozukluğunun bulunduğu (logopenik varyant primer progresif afazi; PPA), görsel-mekansal bozuklukların bulunduğu (posterior kortikal atrofi), davranışsal/yürütücü işlev bozukluklarının (frontal varyant) bulunduğu, bir dizi parietal işlevin bozulduğu (akalküli varyantı gibi) varyantlara ayrılabilir(40). Ayrıca, progresif ekstremitte apraksisi ve asimetrik motor bozukluklarla seyreden, kortikobazal sendrom kriterlerini karşılayan hastaların % 25 kadarının, ayrı bir EBAH fenotipik varyantını gösterir biçimde, otopsilerde AH patolojisi taşıdığı gösterilmiştir(50). Farklı serilerde sporadik EBAH'ların 5'te 1'i ila 3'te 2'sini oluşturan bu varyantlar (51) genellikle birbiriyle çakışan tablolara yol açmakla birlikte, grup olarak tipik erken amnestik formdan belirgin ayrılırlar(52). EBAH'ın daha tipik amnestik formları ile kıyaslandığında, fenotipik varyantlarda “hipokampal kurtulma” ve erken dönemde belirgin “posterior neokortikal nörofibriler yumak” patolojileri daha sık görülmektedir(53). Fenotipik varyantlarda, tipik amnestik AH'deki azalmış “posterior default mode” network ve “medial lob-hipokampal” konektivitesindense, frontoparyetal şebekelerin erken tutulumu söz konusu olmaktadır(54,55). Ayrıca, daha önce de ifade edildiği gibi fenotipik varyantların APOE-ε4 ilişkisi amnestik EBAH'lara göre daha zayıftır(52,56).

2.1.3.3.1 Logopenik varyant Primer Progresif Afazi (LvPPA)

EBAH'larda en sık gözlenen fenotipik varyant “logopenik varyant PPA” olup, bellek ve diğer bilişsel fonksiyonların görece korunduğu progresif lisan bozukluğu ile karakterizedir. Logopenik PPA'nın ayırt edici özelliği isimlendirme güçlüğü, tekrarlama güçlüğü veya kelime geri çağırma sırasında yapılan fonolojik hatalardır. Motor konuşma ve gramer büyük oranda korunmuştur(57). *LvPPA*'da, sol temporoparietal dejenerasyonun verbal belleğin “fonolojik döngüsü”nde yarattığı bozukluk(58), fonolojik ara bellekte kelime ve rakamların çevrimiçi tutulmasını bozarak bu yakınmalara yol açmaktadır, bu nedenle uzun cümlelerin tekrarı belirgin derecede bozuktur. *LvPPA*'larda disleksi öyküsü yaygındır(59). Bu daha önceden lisan şebekesindeki bir hasara yatkınlığı gösterebilir. Sol hemisferdeki temporoparietal dil alanı, özellikle superior/midtemporal girus, angular girus, midfrontal korteks yapıları, ile ilişkili fokal Alzheimer nöropatolojisi ile ilişkilidir(60). Semantik ve agramatik/akıcı olmayan PPA'lar daha çok AH dışı, Frontotemporal Lobar Dejenerasyon (FTLD) patolojisi ile ilişkilidir. Belli bir düzeye kadar epizodik bellek bozukluğu ve görsel-mekansal becerilerde bozukluk *LvPPA*'nın diğer PPA'lardan ayırımına yardımcı olabilir(40).

LvPPA'da, nörogörüntüleme ve BOS tetkikleri EBAH ile uyumlu bozukluklar ile sonuçlanır. Nörogörüntüleme teknikleri sol temporoparietal bileşkede fokal atrofi ve azalmış metabolizma ile uyumlu bulgular göstermektedir(61).

2.1.3.3.2 Posterior Kortikal Atrofi (PKA)

En sık ikinci EBAH fenotipik varyantıdır. Posterior kortikal bölgelerin atrofisine, sekonder progresif görsel-mekansal işlev bozukluğuyla seyreder. Hastalar genellikle okuma, eşyaları bulma ve düzenleme, yön bulma, giyinme ve araç sürme gibi görsel-mekansal becerilerde problem yaşarlar. Hastalar genellikle bu şikayetlerle ilk olarak göz hekimine başvurabilirler ve oftalmolojik bir patoloji saptanmadığında nörolojiye sevk edilebilirler. Tipik amnestik AH ile karşılaştırıldığında bu hastaların iç görülerinin korunmuş olduğu gözlenmiştir(62). Yapılan bir geniş vaka serisinde (n=40); parsiyel veya komplet Balint Sendromu (optik ataksi, okülomotor apraksi, simultanagnozi) hastaların %88'inde, komplet veya parsiyel Gerstmann Sendromu (sağ-sol dezoryantasyonu, parmak agnozisi, agraft, akalküli) hastaların %62'sinde ve görme alanı defekti %48 hastada izlenmiştir. Diğer önemli semptom ve bulgular arasında ideomotor apraksi, aleksi, prosopagnozi, duyusal veya görsel hemineglect, akromatopsi ve giyinme apraksisi izlenmiştir(63). Otopsi serilerinde, PKA'da en

sık etyolojinin AH patolojisi olduğu saptanmıştır. Lewy cisimcikli hastalık, kortikobazal dejenerasyon ve prion patolojileri altta yatan diğer patolojilerdir(57). Yapısal MRG’de bilateral parieto-okspital atrofi görülür. FDG-PET’te parieto-okspital hipometabolizm izlenir. Amiloid dağılımı PKA ve tipik AH’de benzerdir(64); buna karşın otopsi serilerinde PKA’da tipik AH’ye göre oksipital loblarda ciddi oranda daha fazla nörofibriler yumak patolojisi izlenmiştir(65).

2.1.3.3.3 Davranışsal/ Disekzekütif AH (Frontal Varyant AH)

Davranış varyant FTLD (dvFTLD) düşündürebilecek bulgular ile başvurabilirler. Azalmış inisiyatif ve iş bitiricilik ile karakterize apati/abuli erken dönemde en yaygın bulgudur. Bunun yanında hastaların yarıya yakınında, disinhibisyon, impulsivite gibi daha çok dvFTLD ile karışabilecek pozitif davranışsal semptomlar gözlenebilir. Dikkatli değerlendirildiğinde, daha bariz görünen davranışsal/disekzekütif semptomlara ek bellek bozukluğunun saptanması bu hastaların dvFTLD’den ayrımını sağlamaktadır(66). Davranışsal/ Disekzekütif AH vakalarında nörogörüntüleme (özellikle FDG -PET) yapıldığında bilateral temporoparietal bölgelerde frontal kortekste oranla daha ciddi tutuluş izlenir(66).

2.1.3.3.4 Diğer Fenotipik Varyantlar

EBAH’ın diğer fenotipik varyantları, daha çok parietal lob semptom ve bulgularıyla seyreden küçük bir grup sendromdan oluşur. Örneğin, “akalküli varyant” EBAH ağırlıklı olarak sol inferior parietal lobül nöropatolojisi ile ilişkili olup, bu hastalar daha çok ilerleyici bir hesaplama bozukluğu ile başvururlar. Bu hastalarda saptanan akalküli “primer” akalküli olup lisan bozukluğu ve görsel mekânsal bozuklukla açıklanamaz. Hastaların birçoğunda inferior parietal lobül fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak, anomi, Gerstmann Sendromu, ideomotor apraksi eşlik edebilir. Bu hastalarda nörogörüntülemelerde solda belirgin biparietal atrofi saptanır. Bahsedilen hastalar sonuç olarak “posterior kortikal atrofi” veya “kortikobazal sendrom” kriterlerini karşılayabilir(40).

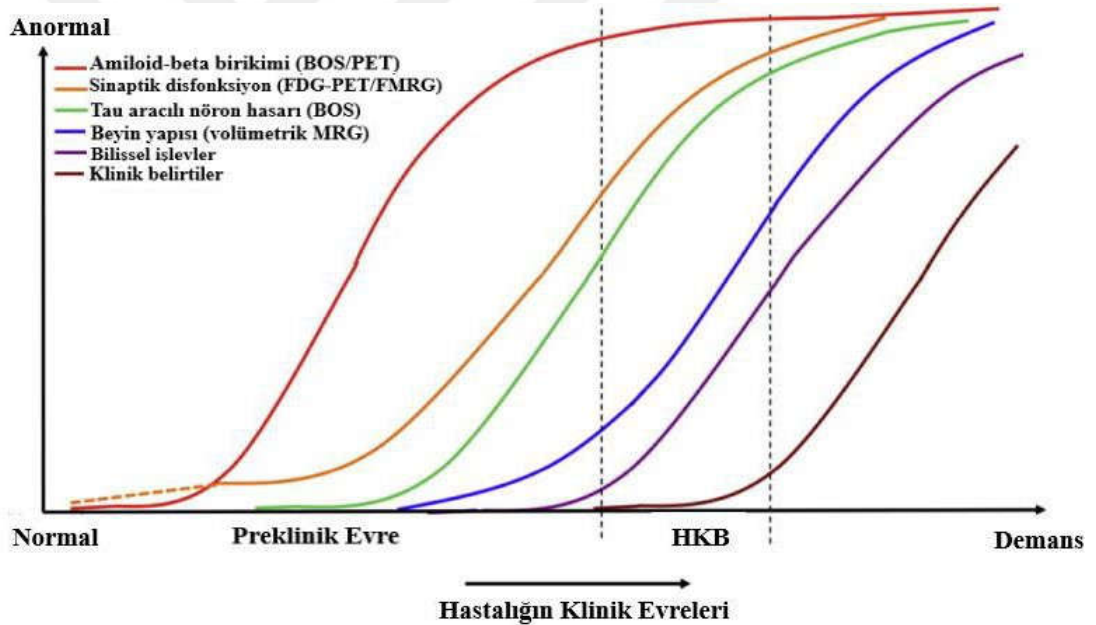
2.1.4. Tanı Kriterleri

AH’nin kesin tanısı patolojik inceleme ile konabilir. Günlük pratikte bu mümkün olmadığından klinik özelliklere göre tanı konulmaktadır. Sinsi başlangıçlı, ilerleyici bellek

bozukluğu bulunan ve başka bir bilişsel alanda bozukluk eşlik eden yaşlı hastalarda AH düşünülmelidir.

En yüksek güvenilirlikle tanı konulabilmesi için zaman içinde çeşitli tanı kriterleri ortaya atılmıştır. 2011 yılında NIA ve AA (the National Institute of Aging ve the Alzheimer's Association) AH tanısı için revize edilmiş tanı kriterleri önermişlerdir(67). 1984 yılında "NINCDS-AA"nın çıkardığı tanı kriterleri ve rehberleri revize edilmiştir. Yine NIA-AA 2012 yılında patologlar için de yeni rehberler yayımlamıştır(68).

2011'deki revizyonda eski rehberlere ek olarak ilk kez biyobelirteç testleri kriterlere eklenmiştir. Diğer bir gelişme ise 2011 NIA-AA revizyonunda AH'nin prelinik AH, AH'ye bağlı HKB ve AH'ye bağlı demans olmak üzere üç evresi tanımlanmıştır(67,69–71).



Şekil 1: Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri(69)

2.1.4.1 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'nın 2018'de yayımladığı araştırmaya göre; hastalığın amiloid, tau ve nörodejenerasyonun

biyobelirteçleri ile prelinik evreden, HKB ve demans aşamalarına kadar olan üç klinik aşamayla birlikte AH'nın süreklilik gösterdiği tanımlanmıştır(72).

2.1.4.2 AH'ye bağlı HKB

AH'ye bağlı HKB hastalarında AH ile ilişkili biyobelirteç kanıtı ile hastanın yaşı ve eğitim düzeyine göre beklenenden daha fazla kognitif bozukluk bulunmaktadır; ancak bu bozukluk hastanın günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilememektedir(4,73).

2.1.4.3 AH'ye bağlı demans

NIA-AA'nın 2011 revizyonuna göre "Olası AH demansı" tanı kriterleri

Demans Tanısı için temel kriterleri;

- Günlük yaşam aktivitelerini ve çalışma performansının etkilenmesi,
- Daha önceki performans düzeyinde düşme,
- Bu değişiklikleri açıklayabilecek deliryum ve majör psikiyatrik bozukluğun olmaması,
- Hastadan ve hastayı bilen hasta yakınından alınan öykü, yatakbaşı bilişsel değerlendirme veya nöropsikolojik testlerle saptanan bilişsel bozulma,
- En az iki alanı içeren bilişsel bozulma;
 - Yeni bilgileri edinememe ve hatırlayamama,
 - Yargılama, akıl yürütme, karmaşık görevleri yürütmede bozukluk,
 - Görsel- mekânsal becerilerde bozulma,
 - Lisan fonksiyonlarında bozulma,
 - Kişilik, davranış ve tutumlarda değişme.

Demans kriterlerine ek olarak

- Sinsi başlangıç
- Kognisyonda bozulmanın kesin bir şekilde gözlenmesi
- Başlangıç ve en belirgin bulgunun aşağıdakilerden birinin olması
 - Amnestik prezentasyon (Öğrenme ve yeni öğrenilenleri hatırlamada zorluk)
 - Nonamnestik prezentasyon (Lisan bozukluğu, görsel-mekânsal işlevlerde bozulma, yürütücü işlevlerde bozulma)

Aşağıdakilerden birinin olmaması gerekir

- Bilişsel bozulma ile zamansal ilişki gösteren serebrovasküler hastalık varlığı
- Lewy Cisimcikli Demans bulgularının varlığı
- Davranışsal varyant Frontotemporal Demans klinik bulguları varlığı
- Semantik veya tutuk/agramatik varyant primer progresif afazi (PPA) ile uyumlu bulguların varlığı
- Bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek nörolojik/ nörolojik olmayan medikal ilaç kullanımı varlığı

2.1.5. AH Patofizyolojisi ve Nöropatolojisi

AH'de amiloid hipotezinin kurulmasında önemli rol oynayan familial AH genlerinin (APP, PSEN1, PSEN2) her üçü de A β metabolizması ile ilişkilidir. Bu hipotez temel olarak A β metabolizmasında meydana gelen bozukluğun; beyindeki A β 40/42 oranını değiştirerek A β oligomer formasyonu - agregasyonuna ve sonuç olarak fibril oluşumuna yol açtığı, sonuç olarak amiloid plaklarının oluştuğunu iddia etmiştir. Bu hipoteze göre oluşan amiloid oligomer formasyon ve agregasyonu; tau protein yumak oluşumu, artmış inflamatuvar ve oksidatif yanıt, nörotoksisite ve nörodejenerasyon gibi bir dizi olayı tetiklemektedir. 2000'li yılların ortalarında yapılan ve solubl A β oligomerlerinin patojenitesine odaklanan bazı çalışmalar bu hipotez ile uyumlu sonuçlar elde etmiştir. Örneğin, sıçan hipokampusüne insan A β oligomeri enjekte edildiğinde sıçan beyinde LTP (long-term potentiation) yanıtlarının inhibe olduğu (74)ve bellek formasyonu bozacak şekilde sinaptik disfonksiyon geliştiği gözlenmiştir(75).

A β proteolitik işlemler sonrasında APP'den elde edilir. A β vücutta normal olarak üretilir; ancak normal koşullarda bir dizi mekanizma sayesinde efektif bir şekilde temizlenir. Bu mekanizmalar; ekstrasellüler proteazlar ile yıkım (örn: insülin degrading enzyme), reseptör aracılı endositoz, lizozomal yıkım, serebral vasküler yapılara ve glimfatik sistem yoluyla beyin omurilik sıvısına drenajdır(76).

2.1.5.1 Amiloid Hipotezi

Amiloid hipotezi hastalığın; aşırı A β üretimi, A β 42/ A β 40 oranının A β 42 lehine kayması veya A β klirensinin bozulmasına sekonder geliştiğini ileri sürmüştür. APP'nin işleme süreci hipotezin merkezini oluşturmaktadır(77).

APP amino terminalinin ekstraselüler alanda bulunduğu bir “tip1” proteindir. 3 enzim (α , β , γ sekretaz) (78) tarafından kesilebilen APP; girdiği işleme sürecine göre sonucunda $A\beta$ üretimine yol açan amiloidojenik yolağa (β , γ sekretazlar) veya nonamiloidojenik yolağa(α sekretaz) girer.

Amiloidojenik yolda, APP ilk olarak β sekretaz tarafından kesilir. Bunun sonucunda membrandan ayrılmayan β C-terminal fragman (CTF β) ve çözünebilir APP β (sAPP β) oluşur. Bu CTF β daha sonra γ sekretaz tarafından transmembran bölgeden kesilir. Böylece APP intraselüler domain (AICD) ve ekstraselüler ortama bırakılan $A\beta$ peptidi oluşur. PSEN 1 ve 2 γ sekretaz kompleksinin bir parçasıdır(79). Bahsedilen sıralı olaylar sonucunda oluşan β -amiloid fragmanları $A\beta$ 1-42 (yaklaşık %10) veya $A\beta$ 1-40 (yaklaşık %90) formunda bulunmaktadır. $A\beta$ birikebilir veya toksik özellikte oligomerler oluşturabilir. $A\beta$ 1-42 birikmeye daha meyilli görünmekte ve plaklarda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Buna karşın $A\beta$ 1-40 ile vasküler amiloid birikimlerinde daha sık karşılaşılır(57).

Nonamiloidojenik yolda, APP işleme süreci molekülün α sekretaz tarafından kesilmesi ile başlar. Bu kesim işlemi, $A\beta$ oluşumunu önleyecek şekilde membranin hemen üzerinden, β -amiloid peptidin ortasından gerçekleştirilir. Bunun sonucunda çözünebilir APP α (sAPP α) ve α C-terminal fragman (CTF α) oluşur. CTF α 'nın γ sekretaz tarafından kesilmesi neticesinde P3 isimli toksik olmayan peptid elde edilir.

APOE'nin birincil fonksiyonu astrositlerden nöronlara lipid/kolesterol transportudur. APOE- ϵ 4 alleli taşımanın BOS'ta azalmış $A\beta$ 42 ve beyinde artmış $A\beta$ yükü ile ilişkili olduğu bulunmuştur(80). Biyobelirteç değişikliklerine rağmen, ϵ 4 alleli ile ilişkilendirilen $A\beta$ ilişkili olan veya olmayan çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. $A\beta$ ilişkili mekanizmalar arasında serebral $A\beta$ klirensinde bozulma ile $A\beta$ agregasyonunu tetiklenmesi sayılabilir. $A\beta$ ilişkili olmayan mekanizmalar içerisinde, anormal lipid transportu ile sinaptik plastisitede ve inflamatuvar yanıtta değişikliklere yol açması sayılabilir(81).

Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili şimdiye dek elde edilen kanıtlar, “ tau ve diğer katlanma defekti bulunan proteinlerin” anatomik ilişkili bölgeler üzerinden (trans-sinaptik yolla) prion-benzeri yayılım paterni gösterebileceğini genel bir mekanizma olarak akla getirmektedir(82).

2.1.5.2 Alzheimer Nöropatolojisi

AH'nin iki temel patolojik bulgusu tanımlanmıştır: Primer olarak amiloidden müteşekkil ekstraselüler plaklar ve primer olarak hiper-fosforile tau'dan müteşekkil intraselüler nörofibriler yumaklar. Her ikisi de proteinlerde anormal konformasyonal değişiklikler bulundurmaktadır. Önceden de bahsedildiği gibi APP işleme sürecinde A β 'ya yol açan proteolitik olaylar dizisi oldukça kritiktir. Nörofibriler patolojide, tau proteinin fosforilasyonu kritik bir olaydır.

Makroskobik olarak AH diffüz beyin atrofisi ile karakterizedir. Başta multimodal asosiasyon alanları olmak üzere hastalık tarafından bazı alanlar daha çok tercih edilirken; primer motor, somatosensorial, odituar ve görsel kortikal yapılar görece korunur. Hipokampus ve cingulate girus gibi limbik yapılar ciddi derecede etkilenir. Substantia nigra, Parkinsonyan bozuklukların aksine, görece korunurken; locus coeruleus ciddi derecede etkilenir. Braak ve arkadaşları genç erişkinlerde yaptığı otopsi çalışması sonucunda, nörofibriler yumak patolojisinin daha limbik alanlarda görülmeden (ve daha amiloid plaklar ortaya çıkmadan) önce ilk olarak 3-4.dekadalarda locus coeruleusta gerçekleştiğini ileri sürmüştür(83).

A β birikimi beyinde sırasıyla önce kortekste başlar, bunu ardından hipokampus, bazal ganglia, talamus, ve bazal önbeyin takip ederken; hastalığın en son evresinde beyin sapı ve serebellumda da görülür(84). Plaklar, ekstraselüler protein birikimi ve bazı hücrel komponentleri içeren heterojen yapıya sahip lezyonlardır. A β plakların olmazsa olmazı olup, AH'nin tanımlayıcı bir patolojik bulgusudur. Plaklar A β dışında pek çok başka komponentler de içerir: APOE, alfa1-antitripsin, kompleman faktörleri, immunoglobulinler. Plaklar, diffüz plaklar (temel olarak A β) ve nöritik plaklar (hasarlı tau içeren akson ve dendritler, nöritler...) olarak ayrılabilir. Bu plaklarda nöritler, mikroglia, astrositler gibi hücrel komponentler izlenebilir. Tipik nöritik plaklar A β 'den müteşekkil yoğun kor (dense core) ve periferik nörit, mikroglia ve astroglidan oluşan daha az kompakt bir rim izlenir. Diffüz plakların tanısı daha düşük olup birçok farklı hastalıkta izlenebilir. A β içerseler de, tau boyası ile boyanan nöritler saptanmaz ve bu plaklar sinaps kaybı, reaktif astrogliosis ve mikroglia ile ilişkili değildir.

“Nörofibriler yumakların(NFY)” ana komponentleri tau içeren nöronlar ve bunların hücrel uzantılarıdır. Öncelikle, yumak öncesi (pretangle) formasyonu sitoplazmada,

membran komşuluğunda oluşur. Ardından tau proteini fibriler yapılar şeklinde organize olarak nörofibriler yumakları oluşturur. Hücre ölümü gerçekleştikten sonra yumaklar ekstraselüler alanda da görülebilir. Normal tau mikrotübül-ilişkili protein olup normal beyin dokusu içerisinde gösterilemez. NFY'deki tau hiperfosforile olur ve anormal konformasyonel değişikliklere uğrar. Bahsedilen bu tau anormal konformasyonel değişiklikleri sayesinde immun-boyama ile tespit edilebilir(85). NFY patolojisinin beyindeki yayılımının toplamda 3'e indirgenebilen 6 evrede gerçekleştiğini tanımlamışlardır: Transentorhinal (I ve II. aşama), limbik(III,IV), isocortical (V,VI) evreler. 2011 yılında Braak evrelemesi medial temporal yapılardan önce beyin sapı yapılarını da içerek şekilde revize edilmiştir(83).

AH nöropatolojik tanı kriterleri A β plaklarının yayılımı ve yoğunlaşması ile tau patolojisinin Braak evrelemesinin entegrasyonu ile belirlenmiştir(68). Birçok çalışma, demans süresi ve klinik ciddiyetin amiloid plaklarındansa, NFY'ler ile daha iyi korele olduğunu göstermiştir(86,87).

AH'de bunlar dışında bazı başka patolojik bulgular da izlenebilir. Serebral amiloid anjiyopati (CAA), AH vakalarının yaklaşık %80'inde bulunmakla birlikte, sıklıkla leptomeningeal damarlar, kapillerler, küçük arterioller, orta-çaplı arterlerde izlenir. Serebral plakların aksine, CAA'nın ana komponenti A β 40'tır. Tipik olarak hipokampüste izlenen "granulovakuoler cisimcikler" vakuoller içerisinde küçük dens granüller olup, asit fosfataz, tubulin, ubiquitin ve neurofilament ile boyanırlar. Hirano cisimcikleri (eozinofilik çomak biçimli cisimcikler) de tipik olarak hipokampüste bulunur; sıklıkla nöronal çıkıntılarda bulunmakla birlikte actin ve actin-binding proteinler içerir. Granulovakuoler cisimler ve Hirano cisimciklerin önemi net olarak anlaşılmış değildir(57).

Bunların yanında AH patolojisi yaşlı vakalarda nadiren izole bulunur. AH ile birlikteliği en sık patolojiler vasküler beyin lezyonları, Lewy Cisimcikli patoloji, TDP-43 inklüzyonları ve hipokampal sklerozdur(68).

İleri evre AH vakaları ile yapılan birçok çalışma bazal önbeyin bölgesinde ciddi kolinerjik nöron kaybını göstermiştir. Bu bulgular asetilkolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesi ve onay almasına vesile olan, AH'de bellek bozukluğunun kolinerjik defisitten kaynaklandığı yönündeki "kolinerjik hipotezi" temellendirmiştir. 2002 yılında yapılan bir çalışma kolin asetiltransferaz (ChAT) ve kolinerjik nöron kaybının AH'nin geç aşamalarına kadar gerçekleşmediğini göstermiştir(88).

EBAH vakalarında GBAH'lara kıyasla, parietal ve precuneus bölgelerinde daha belirgin, frontal kortekste biraz daha az belirgin tau yükü artışı vardır(39,53). EBAH'ta, beyaz cevher değişiklikleri ve APOE durumu hesaba katılmaksızın, bilateral precuneus, parietal ve superior temporal atrofileri belirgin daha hızlıdır(40,89). EBAH'lı hastalarda “hipokampal kurtulma” görülme olasılığı yüksek olup, bu özellikle non-amnestik varyantlarda sıkça görülmektedir. Bu varyantlarda, ilişkili kliniğin karşılığı bulunan neokortikal yapılarda tutulum görülmektedir(53). EBAH'larda, GBAH'ların mesial temporal tutuluşundan daha fazla beyaz cevher tutuluşu ile precuneus ve parietal bölgeleri içeren, frontoparietal fonksiyonları düzenleyen uzun projeksiyon nöronların selektif hasarı görülmektedir(59).

2.1.6. AH'de Nörogörüntüleme ve Biyobelirteçler

2.1.6.1 Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntüleme

AAN rehberleri, demansın ilk değerlendirmesinde neoplazm, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosetali gibi yapısal lezyonları dışlamak amacıyla BT ve MRG ile beyin görüntülemeyi önermektedirler(90). CT ve MRG ayrıca beyin atrofi paternleri ve vasküler lezyon değerlendirilmesinde yol gösterici olup, nörodegeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında bilgi verebilir(3). MRG çözünürlüğü BT'ye göre daha iyi olduğundan demansta biyobelirteç olarak daha kullanışlıdır(57).

GBAH vakalarında temel MRG bulguları; hipokampus ve medial temporal lob atrofileri yanı sıra primer olarak temporoparietal korteksi içeren kortikal atrofi ve ventriküler genişlemedir(91). EBAH'lara kıyasla GBAH vakaları, daha fazla medial temporal lob atrofi ve daha az kortikal atrofi göstermektedir(92). Bu bulgular tümüyle AH'ye spesifik olmayıp, normal yaşlanma ve diğer demanslarda da görülebilir; ancak uygun klinik bağlamda AH izlenimini destekler(3).

EBAH'lı hastaların MRG'leri özellikle parietal korteks başta olmak üzere daha yaygın kortikal atrofi göstermektedir(93). EBAH MRG'leri temporoparietal kortekste daha belirgin sulkal genişleme yanı sıra hipokampusta daha az volüm kaybı göstermektedir(94–96). GBAH'taki belirgin medial temporal lob atrofisine karşın EBAH'ta belirgin posterior cingulate korteks atrofi bulunması, farklı “intrinsik connectivity network”lerin erken tutulumu ile uyumludur(97). Resting-state Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme(rsFMRG) bulguları da, EBAH'ta hipokampus bağlantılı kortikal bölgelerde daha az fonksiyonel değişiklik göstermesiyle bu sonucu destekler niteliktedir(98).

Hastaların T2 ve FLAIR sekanslarında, genellikle non-spesifik olan ancak çoğu zaman küçük damar hastalığı ile ilişkili bulunan, değişen derecelerde beyaz cevher intensite artışları izlenebilir(99). Bu beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığı da AH'deki kognitif bozulmaya katkıda bulunabilir(100).

GRE ve SWI gibi demire duyarlı sekanslarda kortikal mikro-kanamalar veya superfisial siderosis varlığı ve T2/FLAIR sekanslarında yaygın beyaz cevher lezyonları, AH'ye sıkça eşlik edebilen, serebral amiloid anjiyopati (CAA) varlığını akla getirir(3). ADNI kohortunda, vakaların yaklaşık % 33'ünde, artmış Aβ yüküne (PiB PET'te) ek olarak mikrokkanamaların varlığı gösterilmiştir(101). CAA ve AH birlikteliği bulunan hastalarda, yalnız AH patolojisi bulunanlara göre, daha kötü kognisyon, daha yüksek NFY ve plak gelişimi saptanmaktadır(102).

Fludeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) veya single-photon emission computed tomography (SPECT) ile yapılan fonksiyonel beyin görüntüleme AH'de hastalık spesifik patern göstererek normal yaşlanmadan veya diğer patolojilerden ayrımında yardımcı olabilir. Ancak mevcut rehberlerce klinikte rutin kullanımı önerilmemektedir(70,71). Buna karşın seçilmiş vakalarda, özellikle yapısal görüntülemenin yeterli bilgi vermediği durumlarda yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilir(57). GBAH olgularında klasik olarak hipokampus ve posterior singulat/precuneus bölgelerindeki aktivite kaybını gösterecek şekilde hipometabolizma (FDG-PET) veya hipoperfüzyon (SPECT) paternleri izlenmektedir. EBAH olgularında ise yapısal görüntülemelerde olduğu gibi fonksiyonel görüntüleme tekniklerinde de kortikal etkilenim (özellikle temporoparietal bileşke) daha ön planda karşımıza çıkmaktadır. (3) Aynı şekilde amnestik EBAH vakalarında paralimbik bölgeler daha belirgin hipometabolik (FDG-PET) izlenirken; davranışsal problemleri ile belirli EBAH vakalarında Salience network'un ön planda etkilendiği FDG-PET çalışmalarında tespit edilmiştir(103,104).

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI), bir beyin bölgesindeki nöronal aktivasyon artışının kan akımında artışa yol açacağı gerçeğine yaslanarak geliştirilmiş, blood-oxygen-level dependent (BOLD) sinyali ölçümü ile aktivasyon artış veya azalışının belirlendiği bir tekniktir. Nörodejeneratif hastalıklarda izlenen demans tablosunun spesifik, büyük ölçekli nöral ağların bozulmasına ikincil geliştiği ileri sürülmüştür(105). fMRI bu ağların çalışılması bakımından oldukça kullanışlı bir tekniktir. Raichle ve arkadaşları (2001) tarafından tespit edilen istirahat halindeki beynin bağlantılı bölgelerini ifade eden "Default

Mode Network (DMN)’’ AH’de seçici olarak hasar görmektedir(106). İstirahat durumunda aktif kalan, DMN olarak isimlendirilen bu ağ “medial prefrontal korteks, inferior parietal lobül, posterior singulat girus, hipokampal formasyon ve lateral temporal korteks” bölgelerini içermektedir. Bu bölgelerde gözlenen dejenerasyon hastalığının erken dönemlerinde izlenebilmektedir. Hatta bilişsel olarak normal APOE4 taşıyıcılarında DMN bağlantısallığında azalma tespit edilmiştir(107). Bu değişiklikler amiloid birikimi (BOS A β 1-42 seviyesi veya amiloid PET ile ölçülen) başlamadan önce izlenebilmektedir(108). Bu nedenle, AH için FMRG çok erken dönemlerde patolojiyi saptayabilmek açısından uygun bir biyobelirteçtir. Kullanımı henüz araştırmalarla sınırlıdır.

2.1.6.2 Amiloid-beta ve Tau Biyobelirteçleri

Son zamanlarda yayımlanan tanı rehberlerinde BOS A β , t-tau ve p-tau düzeyleri incelemeleri önemli bir konum elde etmiştir(109). AH’nin BOS’taki tipik profili, A β 1-42 düzeyinde azalma ve total tau(t-tau) ve fosforile tau (p-tau) düzeylerinde artıştır(110). Nörolojik hastalıklarda uzun süren presemptomatik patolojik aşamanın varlığına dair kanıtlar arttıkça biyobelirteçler daha da önemli hale gelmektedir(109). AH BOS biyobelirteçlerinin (A β 1-42, t-tau, p-tau) klinik pratikte artan kullanımı, bu biyobelirteç değişikliklerinin klinik görünür hale gelmeden 25 yıl öncesine kadar uzanabildiğini kanıtlar nitelikte veriler sunmaktadır(27,109,111). A β 1-42 ve p-tau’daki değişiklikler sırasıyla amiloid plak ve nörofibriler yumak patolojileri ile ilişkili iken t-tau artışı nörodejenerasyonun non-spesifik bir belirteçidir ve Creutzfeld-Jakob Hastalığı, akut iskemi, travmatik beyin hasarı gibi hızlı nöron ölümüne yol açan birçok durumda görülebilir(3). A β ve tau düzeylerinin kombine değerlendirilmesinin (t-tau/ A β 1-42 oranı veya p-tau/ A β 1-42 oranı) AH’nin sağlıklı kontrollerden ve AH olmayan demanslardan ayırımında % 80-90 sensitivitesi ve spesifitesi olduğu gösterilmiştir(110,112). BOS biyobelirteçleri, aynı zamanda altta yatan AH patolojisinin tanınmasını sağlayarak HKB’den AH’ye dönüşümü saptamada yardımcı olabilir(113).

In-vivo olarak amiloid yükünün saptanması, ilk olarak Pittsburgh Compound B (PiB) maddesinin geliştirilmesi ile mümkün olmuştur(114). Rutin klinik kullanımı önerilmese de, amiloid plaklarını hedefleyen ilaç tedavi adaylarının etkinliklerinin değerlendirildiği araştırmalarda, özellikle prelinik AH vakalarını belirlemede yaygın olarak kullanılmıştır. PiB-PET tarafından ölçülen amiloid birikiminin primer olarak frontal, temporal-parietal bölgelerde olduğu gösterilmiştir. PiB bağlanma derecesinin kesitsel olarak bilişsel

fonksiyonlarla korele olduğu gösterilmiştir(115). Halbuki, boylamsal düzlemde incelendiğinde semptomlar başladıktan sonra β amiloid plak yükünün plato çizdiği izlenmiştir. Dolayısıyla PiB'nin preklinik safhalarda daha kullanışlı olduğu ileri sürülebilir(116). Ayrıca 70 yaş üstü, bilişsel olarak normal bireylerde yapılan bir çalışmada katılımcıların ortalama üçte birinde ciddi oranda β amiloid birikimi izlenmiştir(117). Hastalık modifiye edici tedavilerin bulunmayışı ile birlikte düşünüldüğünde, bu durum normal yaşlılarda bu görüntüleme yönteminin araştırmalarla sınırlı kullanımını beraberinde getirmektedir. PiB dışında da amiloid plaklarına bağlanarak in-vivo amiloid birikimini saptayabilen F-18 analogu farklı PET ligandları geliştirilmiştir. Florbetapir, flometemol, ve florbetapen isimli üç bileşiğin klinik kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. PiB'ye göre daha uzun yarı ömürlü olması bu bileşiklerin transportu açısından kolaylık sağlamaktadır. Otopsi konfirmasyonlu bir çalışmada florbetapir bileşiğinin oldukça kullanışlı olduğu sonucuna varılmıştır(118). Yine ADNI çalışmasında, florbetapir ile ölçülen A β birikiminin hem normal kişilerde hem de HKB popülasyonlarında bilişsel yıkım ile korele gittiği saptanmıştır(119). Daha yakın zamanda, tau helikal filaman çiftlerine seçici olarak bağlanabilen PET ligandları geliştirilmiştir. Bu ligandlar NFY patolojisinin in-vivo olarak gösterilebilmesini mümkün kılmaktadır(120). Erken dönemde yapılan Tau-PET çalışmalarında, bu ligandın büyük oranda nöropatolojik beklentiler ile uyumlu, Braak sınıflandırmasındaki topografiyi izleyen bir paternde bağlandığı saptanmış; hastalık evresi ve bilişsel performans ile güçlü korelasyon gösterdiği izlenmiştir(121–123).

2.2. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) ve AH Araştırmalarında yeri

2.2.1. EEG Tarihçesi ve OİP

1929 yılında Hans Berger tarafından, insan beyninin elektriksel aktivitesinin skalp üzerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla kaydedilen voltaj değişikliklerinin grafiğe dökülmesi yoluyla incelenebileceği gösterilmiştir(124). Önceleri bu dalgaların bir çeşit artefakt olduğu düşünülmüştür. Ancak birkaç yıl sonra yapılan farklı çalışmalar ile Berger'in gözlemleri konfirme edilmiştir(125–127).

İlerleyen yıllarda EEG hem bilimsel hem de klinik uygulamalarda kullanışlı bir araç olmuştur. Ancak EEG'nin onlarca farklı nöral kaynaktan elde edilen aktivitelerin farklı oranlardaki bir karışımını temsil etmesi, elde edilen kaba EEG materyalinden tek tek bilişsel süreçlere ilişkin çıkarım yapmayı imkansız hale getirmektedir. EEG materyali içerisinde

gizlenmiş olan, spesifik duyuşal, bilişsel ve motor olaylara ilişkin nöral yanıtların izole edilmesi, basit averajlama tekniğı veya daha sofistike zaman-frekans analizi teknikleri ile mümkün olabilmektedir. Burada bahsettiğimiz, bir uyarana verilen yanıtların zaman kilitli olarak basitçe averajlanması tekniğı ile elde edilen spesifik yanıtlara “olaya ilişkin potansiyeller (OİP)” ismi verilmektedir(128).

İnsandan ilk duyuşal OİP kaydı Pauline ve Hallowell Davis tarafından yapılmıştır(129,130). 1950’li yıllarda devam eden OİP çalışmaları çoğunlukla duyuşal yanıtlar üzerine yoğunlaşmıştır.1964 yılında Grey Walter ve arkadaşlarının ilk bilişsel OİP bileşenini (contingent negative variation; CNV) bildirmesi ile OİP çalışmaları alanında yeni bir dönem başlamıştır(131). OİP çalışmalarında bir sonraki büyük adım ise P3 dalgasının keşfidir(132). İlerleyen yıllarda OİP çalışmaları bilişsel sinirbilim alanında giderek yaygınlık kazanmıştır. pozitron emission tomography (PET) ve Fonksiyonel MRG (fMRG) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile başlangıçta OİP döneminin sonuna geldiğı düşünülse de OİP’nin bu yöntemlere göre sağladığı yüksek “zamansal çözünürlük” avantajı bilişsel sinirbilimin birçok alanında bu tekniğın yaygın şekilde kullanılmasını beraberinde getirmiştir(128).

OİP bileşeni, beyindeki belli bir nöro-anatomik modül tarafından belli bir bilgi-işlem operasyonu yürütüldüğü sırada oluşan ve skalp üzerinden kaydedilen nöral sinyalleri ifade etmektedir. Bu tanıma göre, bir OİP bileşeni farklı zamanlarda farklı koşullar altında aynı modülden, aynı bilgi-işlem operasyonunu temsil edecek şekilde oluşabilir. Bir bileşenin, tanıma göre, farklı koşullar altında skalp dağılımı veya polaritesi dahi değişebilir. Örneğın, farklı bir lokasyondan gelen görsel uyarın aynı görsel korteksin topografik olarak farklı bir alanını uyabilir ve dolayısıyla oluşan bileşenin dağılımı, polaritesi değişebilir(128).

OİP bileşenleri klasik olarak üç ayrı kategoride incelenir: (1) bir uyarın varlığında tetiklenen (bir dereceye kadar top-down işlemler ile modüle edilebilen) *eksojen duyuşal bileşenler* (2) tamamen bir göreve ilişkin nöral işlemleri yansıtan *endojen bileşenler* (3) motor yanıt hazırlığına ve motor yanıtın ifasına ilişkin *motor bileşenler*(128).

OİP bileşenlerinin isimlendirilmesi literatürde oldukça karmaşık bir konudur. OİP literatüründe aynı bileşenin farklı araştırmacılar tarafından farklı isimlendirildiğı birçok örnek ile karşılaşılabilir(128). Bir bileşenin isimlendirilmesi konusunda hemen hemen evrensel olan uygulama pozitif veya negatif olmasına göre isminin “P” veya “N” harfleri ile başlatılmasıdır.

Bu harfler sıklıkla bir sayı tarafından takip edilir. Bu sayının belirlenmesinde iki farklı konvansiyon bulunmaktadır. İlk konvansiyon dalganın tepe latansını yaklaşık olarak ifade eden sayının isminde kullanılması (örneğin: N400; 400. msn'de pik yapan negatif bileşen) ikinci konvansiyon ise dalganın kaçınıcı sırada oluştuğuna göre dalgaya numara verilmesi şeklindeğir. ( rneğin: P1; 1. sıradaki pozitif pik) Birinci konvansiyondaki sayı her zaman dalganın gerçek latans değerini yansıtmayabilir  rneğin, P300 dalgası ilk keşfedildiğinde 300. msn'de pik yaptığından P300 olarak isimlendirilmiştir(132). Ancak bunu takip eden birçok çalışmada aynı fonksiyona karşılık gelen aktivite, 350 ila 600 msn arasında pik yaptığının gösterilmesine rağmen yine de P300 olarak isimlendirilmiştir. Birçok araştırmacı bu nedenle ikinci konvansiyonu tercih etmektedir(128). Bu konudaki bir başka karışıklık ise farklı duyuşal modalitelerle elde edilen bileşenlere aynı isimlerin verilmesidir. Bu durum erken duyuşal bileşenler için geçerlidir. (işitsel P1 $\neq$ görsel P1) Geç bileşenler ise duyuşal modaliteden bağımsız olup farklı modalitelerde yapılan çalışmalarda elde edilen yanıtların aynı fonksiyonu ifade ettiği ileri sürülebilir(128).

2.2.2. Görsel Duyusal Bileşenler ve Kognisyon ile İlişkileri

Her ne kadar ilk majör görsel O P bileşeni P1 olarak bilinse de bazen C1 olarak bilinen küçük bir bileşen P1'den önce çıkabilir. En belirgin posterior orta hat elektrotlarında izlenir. Bu bileşenin isminin “P” veya “N” harfleri ile başlatılmamasının nedeni polaritesinin uyarının pozisyonuna göre değişebilmesidir. Üst görme alanlarından gelen uyarılara negatif, alt görme alanlarından gelen uyarılara ise pozitif polariteli C1 yanıtı oluştuğu bilinmektedir (133,134). Birçok  alışma ile bu bileşenin “calcarine fissür” üzerinde “V1” alanından kaynaklandığı saptanmıştır(134,135). C1 bileşeninin başlangıç latansı 40 ila 60 msn, pik latansı 80 ila 100 msn arasındadır. Pozitif polariteli C1 yanıtı elde edildiği durumlarda (alt yarıdan gelen görsel stimulus) bu bileşen pozitif polariteli P1 dalgası ile birleştiğinden dolayı izlenmeyebilir(128).

P1 bileşeni görsel O P'nin ilk majör bileşenidir. En belirgin olarak lateral oksipital elektrotlarda izlenir. Başlangıç latansı C1 dalgasının polaritesine göre değişken olarak izlenmekle beraber; tipik başlangıç latansı 60-90 msn, pik latansı ise 90-150 msn'dir. FMRG ile veya tek başına matematiksel modelleme tekniklerinin kullanıldığı, P1 yanıtı lokalizasyonunun belirlenmesine yönelik bazı çalışmalarda; P1 yanıtının erken kısımlarının “dorsal extrastriate korteks - orta oksipital girus”, geç kısımlarının ise “ventral extrastriate korteks-fusifform girustan” kaynaklandığı ileri sürülmüştür(135). P1 dalgası tıpkı C1 gibi

uyaran parametrelerindeki varyasyonlardan etkilenebilmektedir(128). Ayrıca P1 dalgasının bireyin arousal durumu ve selektif dikkat ile modüle edilebildiği çalışmalarla gösterilmiştir(136,137).

N1 dalgası birkaç farklı alt bileşenden oluşmaktadır. Olasılıkla birbirinden farklı jeneratörlerin birbirinden farklı fonksiyonlarını ifade eden bu alt bileşenler birleşerek skalp üzerinde N1 dalgasını meydana getirmektedir. En erken N1 bileşeni uyaran sonrası 100 -150 ms civarında anterior elektrot alanlarında pik yaparken; lateral oksipital ve parietal kortekslerden kaynaklandığı düşünülen en az iki farklı posterior N1 bileşeni 150-200 ms civarlarında pik yapmaktadır. Pek çok çalışmada bu üç alt bileşenin de spasyal dikkat tarafından modüle edilebildiği gösterilmiştir(137,138). Ayrıca *diskriminasyon (aynı anda gösterilen iki stimulusun ayrımı)* görevi verildiğinde deneklerde, *saptama (detection)* görevine nazaran lateral oksipital N1 alt bileşenlerinin daha geniş olduğu saptanmıştır. Bu sonuç “lateral oksipital N1” alt bileşeninin diskriminatif işlemleri yansıttığını düşündürmektedir(139–141). N1 dalgasının hangi nöral jeneratörlerden kaynaklandığı net olarak matematiksel “*inverse problem*” nedeniyle bilinmemektedir. Birçok araştırmacı tarafından N1’in multipl nöral jeneratörü bulunduğu düşünülmektedir. Clark ve arkadaşları (1995) yaptıkları görsel bileşenlerin kaynaklarını belirlemeye yönelik bir topografi çalışmasında; N1 dalgasının oksipitoparietal, oksipitotemporal ve olasılıkla frontal kortekslerden kaynak alan alt bileşenlerden oluştuğunu saptamış; frontal alt bileşenin uyaran pozisyonundan etkilennememesi nedeniyle bu alt bileşenin retinotopik organizasyonun dışında olduğunu ileri sürmüştür(134). OİP verileri ile FMRG verilerini kombine değerlendiren başka bir lokalizasyon çalışmasında N1 kabaca iki alt bileşene ayrılmış; anterior elektrotlarda pik yapan bileşenin intraparietal sulkus (IPS), posterior elektrotlarda pik yapan bileşenin ise dorsal parietooksipital korteks aktivitelerini yansıttığı ileri sürülmüştür(135). Bunların dışında N1 bileşeninde magnoselüler sistem ağırlığının, buna karşın P1’de ise parvoselüler sistem ağırlığının daha fazla olduğunu gösteren çeşitli yayınlar bulunmaktadır(142,143).

Daha önce de ifade edildiği gibi stimulusun lokalizasyonu ile polaritesi değişebilen C1 dalgası, horizontal orta hat veya alt yarıdan stimulusun uygulandığı pek çok deneyde P1 içerisine karıştığından izlenemez(144). P1 ve N1 dalgaları da tıpkı C1 gibi zorunlu, eksojen duyuşsal yanıtlardır ve amaç, niyet, görev gibi yukarıdan-aşağı (*top-down*) faktörlerden etkilennemeleri beklenmez. Pek çok deneyde elde edilebilen bu dalgalar esas olarak, stimulusun luminans gibi fiziksel özelliklerinden etkilenebilir(145). Her ne kadar skalptan kayıtlanan bu dalga kompleksleri totalde zorunlu, eksojen duyuşsal bir aktiviteye karşılık gelse de, dalgaların

her bir alt bileşenin eksojen bir aktiviteye karşılık geldiği sonucuna ulaşmak zordur. Dikkat başta olmak üzere pek çok kognitif süreçten etkilenebildikleri hesaba katılırsa, alt bileşenlerin tümüyle eksojen olduğu sonucunu çıkarmak hayli zorlaşır(144).

Dikkat üzerine yapılan birçok OİP çalışmasında, C1 dalgasının görsel-mekansal dikkat tarafından modüle edilmediği gösterilmiştir(146–149). Buna karşın bazı FMRG çalışmalarında mekânsal dikkatin V1 alanı blood-oxygen-level dependent (BOLD) yanıtını etkilediği sonucu saptanmıştır(150,151). Bu uyumsuzluğu çözmek üzere Martinez ve arkadaşları (1999) tarafından, aynı deneklere aynı görev verilerek hem OİP hem de FMRG kayıtlarının alındığı bir çalışma tasarlanmıştır(152). C1 dalgasının yine dikkat tarafından etkilenmediği, ancak V1 alanı BOLD aktivitesinin anlamlı derecede etkilendiği izlenmiştir. Bu ayrıma araştırmacılar tarafından getirilen açıklama; V1 alanına ilk ulaşan ve C1 ile temsil olunan duysal girdinin (*feed-forward aktivite*) dikkat ile modüle edilmediği ancak ilerleyen sürede başka bölgelerden V1'e ulaşan feed-back sinyallerin dikkat ile modüle edildiği şeklinde olmuştur. Aynı çalışmada uygulanan “kaynak lokalizasyon tekniği” ile V1 alanında dikkat tarafından modüle edilen daha geç OİP dalga formları bulunduğu izlenmiştir(147,152).

Dikkatin yöneltildiği alandan gelen stimulusa daha büyük P1 ve N1 yanıtlarının elde edilmesi, görsel-mekansal dikkate yönelik pek çok OİP çalışmasında tekrar tekrar gözlenmiştir(137,138). Hem “*Hillyard'ın Süreğen Dikkat Paradigması*” (153–155) hem de “*Posner'in ipucu paradigması*” (156–160) ile yapılan mekânsal dikkat deneylerinde aynı P1 ve N1 dikkat yanıtları gözlenmiştir. İlerleyen zamanda yapılan birçok dikkat deneyinde P1 ve N1'in dikkat etkilerinin birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Buna göre, “P1 dikkat etkisi” dikkatin yöneltmediği alandan gelen stimulusun duysal girdisinin feed-forward bir şekilde baskılandığı ve dikkatin yöneltildiği alandan gelen uyaran ile interferansının önlenildiği bir mekanizma olarak izlenirken; “N1 dikkat etkisi” dikkatin yöneldiği alandan gelen stimulusa uygulanan diskriminatif işlemlere karşılık geldiği düşünülmektedir(137,140,161,162). Bugüne kadar yapılan çalışmalar; “P1 veya N1(anterior veya posterior) dikkat etkilerinin” dikkatin yöneltmesi ile eklenen ekstra nöral prosesler olmadığı, aksine var olan eksojen duysal bileşenlerin modülasyonundan ibaret bir *gain-control* mekanizması olduğunu gösteren veriler sunmaktadır(144).

Emosyonel imajların kullanıldığı bazı OİP çalışmalarında erken görsel potansiyellerin emosyonel içeriklere duyarlı olduğu saptanmıştır(163–167). Birçok çalışma emosyonel stimulusla ile artmış P1 yanıtı gösterse de (168–170); diğer bazı çalışmalar tersine azalmış P1

yanıtı olduğunu ileri sürmüştür(171). P1'in emosyonel modülasyonunun; karmaşık IAPS (Uluslararası Duygusal Görüntü Sistemi) stimuluslardansa (166,172) “yüz ifadesi” uyaranları (173–175) kullanıldığında daha güvenilir şekilde elde edildiği izlenmiştir. Benzer şekilde, N1 dalgasının da emosyonel görsel uyaranlara duyarlı olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada “hoş” ve “nahış” imajlara “nötr” imajlardan daha büyük N1 yanıtları izlenmiştir(165,166,176–178).

2.2.3. AH'de Görsel Duyusal Bileşenler

OİP literatüründe AH'de erken görsel bileşenlerin direk olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Daha çok geç bileşenlerin değerlendirildiği birtakım çalışmalarda elde edilen sonuçlar mevcuttur. Bunun dışında klinik GUP alanında AH ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur.

Flash GUP¹ tekniğinin kullanıldığı AH çalışmalarının birçoğunda flash P2 yanıtlarında gecikme olduğu saptanırken (179,180,189,181–188), bir tanesi hariç flash P1 yanıtlarında herhangi bir gecikme olmadığı gösterilmiştir(181). Patern-reversal GUP tekniklerinin de kullanıldığı birçok çalışmada AH gruplarında “patern-reversal P100”² yanıtında herhangi bir değişiklik izlenmemiştir(179,180,193,194,181,184,185,187,189–192). Bazı araştırmacılar flash P1 veya patern-reversal P100 gibi erken yanıtların etkilenmeyip daha geç ortaya çıkan flash P2 yanıtlarındaki gecikme bulunmasını AH patolojisinin primer görsel korteksten çok ekstrastriate korteksi etkilemesine bağlamıştır(184). Bazı araştırmacılar tarafından flash uyarının kontrast uyarandan (patern-reversal) farklı olarak *magnoselüler sistemi* daha ön planda uyardığı ileri sürülmüştür(195,196). AH'de flash GUP ile patern-reversal arasında gözlenen bu farkın magnoselüler sistemin ve dolayısıyla görsel *dorsal şebekenin* ön planda etkilenmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür(197). Hareket ile uyarılmış görsel potansiyellerin (MO-GUP) kullanıldığı (N2 yanıtı)³ birçok çalışmada da AH'de ve amnestik HKB'de görsel hareket algısında rolü bilinen magnosellüler- dorsal şebekenin daha ön planda tutulduğunu destekleyen bulgular elde edilmiştir(198–201).

OİP literatüründe çoğu çalışmada ne HKB(201–206) ne de AH'de (200,201,207–209) sağlıklı kontrollere kıyasla P1 genlik değerlerinde anlamlı fark elde edilmemiştir. Buna karşın

¹ Flash VEP yanıtları sırasıyla: N1, P1, N2, P2, N3...

N2 (~90ms) ve P2 (~120 ms) yanıtları en tutarlı şekilde elde edilen yanıtlardır(231).

² Pattern-reversal GUP tekniğinde yaklaşık 100 ms 'de elde edilen pozitif yanıttır(231–233).

³ N2 hareket-iliskili GUP tekniğinde 160-200 ms 'de elde edilen harekete özgül bir yanıttır(249–255).

yüz uyarısının kullanıldığı iki ayrı çalışmada HKB ve AH'de P1 amplitüdünde artış olduğu izlenmiştir(210,211). Bir başka çalışmada ise diğerlerinden farklı olarak AH grubunda P1 yanıtında düşüş izlenirken aynı çalışmadaki HKB'liler ile sağlıklılar arasında P1 yanıtında fark izlenmemiştir(212). Bu çalışmaların hiçbirisinde P1 latans değeri açısından gruplar arası anlamlı fark elde edilmemiştir(200–204,206,210,212). Yalnızca bir çalışmada (208) O1 elektrotunda AH grubunda P1 latans değerinin daha kısa olduğu tespit edilmiş; ancak bu durum araştırmacılar tarafından herhangi bir nedene bağlanamamıştır.

Birçok çalışmada HKB veya AH ile sağlıklı kontroller arasında N1 genlik değeri açısından (201,205,206,209) veya latans değeri açısından (201,206) anlamlı fark elde edilmemiştir. Yalnızca iki çalışmada HKB'lilerde (212) veya AH'lilerde (212,213) sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük N1 yanıtı bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların hiçbirisinde AH veya HKB'de N1 latans değerinde sağlıklı kontrollere göre farklılık izlenmemiştir(201,206,212,213).

Yüz uyarılarının kullanıldığı iki ayrı çalışmada HKB ve AH'de P1 genliğinde artış olduğu izlenmiştir(210,211). Saavedra ve arkadaşları (2012) yaptığı çalışmada AH grubunda elde edilen P1 yanıt artışını görsel kortekste bağlantisallıktaki bozulmaya karşın erken latans aralığındaki özellikle prefrontal kortekste izlenen kompensatuvar artmış nöronal aktiviteye bağlamışlardır(210). Fide ve arkadaşlarının(2019) GBAH'larla yaptığı emosyonel yüz uyarılarının pasif izleminin kullanıldığı çalışmada benzer şekilde P1 genlik artışı izlenmiştir(211). Bu bileşende izlenen farklılık araştırmacılar tarafından amigdala atrofi ve görsel kortekste bozulma ile ilişkilendirilmiştir.

Stothart ve arkadaşları (2015) HKB grubunda P1 yanıtı genlik değerinde farklılık saptamazken hem HKB hem de AH'de N1 yanıtını sağlıklılara kıyasla daha düşük bulmuştur(212). Erken evre GBAH'ların incelendiği bu çalışmada bu bulguların görsel assosiasyon korteksinde meydana gelen AH patolojisine sekonder olabileceği ifade edilmiş ve bu assosiasyon kortekslerinin karmaşık sinaptik yapısının AH patolojisi (amiloid birikimi vs.) tarafından hasarlanmaya (LTP ve sinaptik iletim kaybı) yatkın olduğu öne sürülmüştür. HKB grubunda P1 de anlamlı düşüş olmaması ise HKB'nin geçiş formu olması ile ilişkilendirilmiştir.

Olichney ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada AH grubunda görsel N1 anlamlı derecede düşük saptanmıştır(213). “Kelime tekrarlama paradigması” olarak isimlendirilen bir

uyaran paradigmasının kullanıldığı bu çalışmada esas olarak ile P600 ve N400 yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Belli bir dil kategorisini (meyve, renk vs.) ifade eden işitsel bir uyaran ardından hastaya, ilgili kategoriye dahil olup olmamasına bağlı “hedef” veya “hedef olmayan” olarak nitelendirilen görsel uyaranlar verilmiştir. Görsel N1’in hasta grubunda düşük bulunması araştırmacılar tarafından beklenmeyen bir bulgu olarak nitelendirilmiştir. Araştırmacılar bunu AH hastalarının duyuşal modaliteler arasındaki (işitsel↔görsel) dikkat geçişinde bozukluk ile ilişkilendirmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma geriye dönük kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Bu tez çalışmasında, tüm katılımcıların verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniği'nde muayene edilen ve yapılan BOS incelemesinde AH ile uyumlu profil saptanması üzerine EBAH tanısı teyit edilen hastaların “Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması” isimli araştırma kapsamında nöropsikolojik değerlendirmeleri ve EEG-OİP kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Retrospektif olarak EEG ve OİP kayıtlarının analizi, nöropsikolojik test skorlarının değerlendirilmesi, istatistiksel analizler, bulguların raporlanması ve sunumu Kasım 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

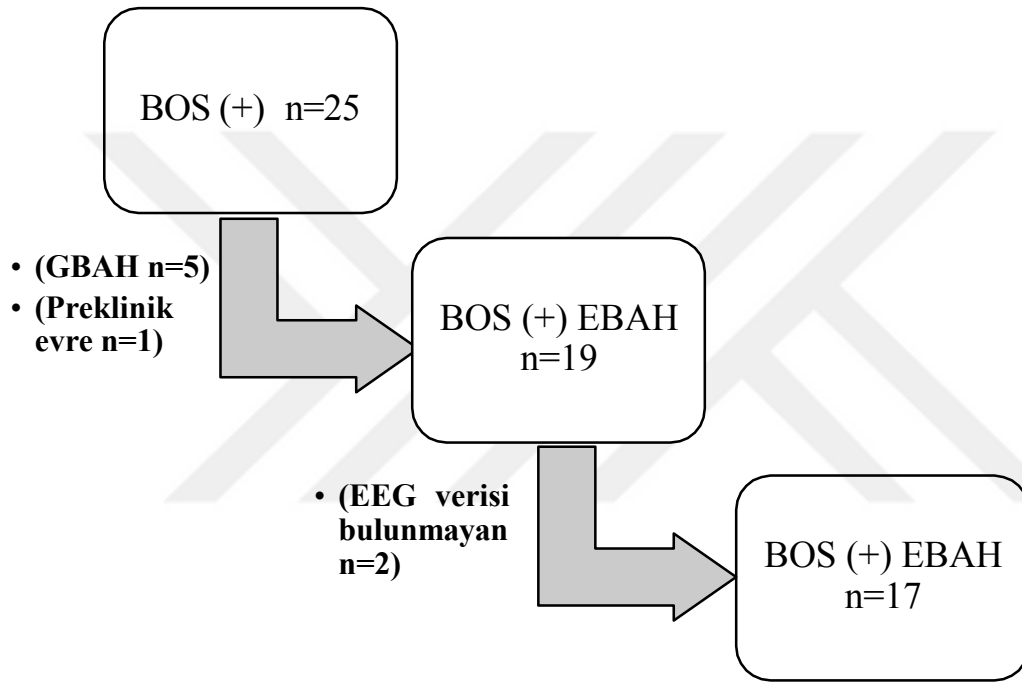
Tablo 1:Araştırma Planı

Literatür Okuma	Eylül-Kasım 2019
Elektrofizyolojik ölçümlerin retrospektif olarak incelenmesi	Kasım-Aralık 2019
İstatistiksel Analizler	Ocak-Şubat 2020
Rapor ve yayınların hazırlanması	Mart 2020- Nisan 2021
Araştırma Bulgularının Sunumu	Mayıs 2021

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örneklemini 17 EBAH olgusu ile yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 17 sağlıklı kontrol oluşturmuştur. EBAH grubuna, DEUTF Nöroloji Anabilim

Dalı Demans Polikliniği'nde EBAH tanısı almış, BOS biyobelirteçleri ile AH tanısı kesinleştirilmiş ve ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmış olgular dahil edilmiştir. BOS biyobelirteçleri AH ile uyumlu profilde olduğu bilinen 17 hastadan yalnızca 15 kişinin $A\beta_{(1-42)}$ değerlerine ulaşılabilirken, bu 15 kişiden yalnız 13 kişide ptau değerlerine ulaşılabilir ve ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ oranı hesaplanabilir. Mevcut çalışmada bulunan sağlıklı kontrol grubu, yukarıda etik kurulu belirtilmiş olan çalışma kapsamında verileri alınmış sağlıklılar arasından, EBAH grubu ile yaş, eğitim ve cinsiyet değişkenleri açısından eşleştirilmiş kişilerden oluşmaktadır (bkz. Şekil 1).



Şekil 2: Araştırmanın Örneklem Belirleme Algoritması

Tüm katılımcıların nöropsikolojik değerlendirme sonrasında EEG ve OİP kayıtları alınmıştır. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo1 ve Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Katılımcıların Demografik Özellikleri

	SK (n=17)	EBAH (n=17)	<i>p</i>
<i>Yaş ($\bar{X} \pm SS$) *</i>	60.41 (± 3.12)	58.88 (± 3.41)	.182
<i>Eğitim ($\bar{X} \pm SS$) *</i>	9.05 (± 3.93)	10.35 (± 4.31)	.367
<i>Cinsiyet (K/E) ‡</i>	7 / 10	7 / 10	1.00
<i>El Tercihi (Sağ/Sol/Bilateral)</i>	16/0/1	16/1/0	
<i>SK: Sağlıklı Kontrol; EBAH: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı; K: Kadın; E: Erkek; $\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart Sapma; *Bağımsız örneklem t testi ; ‡ Ki-kare Testi)</i>			

Gruplar arasında yaş ve eğitim değişkenleri bağımsız örneklem t-testi ile, cinsiyet değişkeni ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş ($p = .182$), eğitim ($p = .367$) ve cinsiyet ($p = 1.000$) açısından fark bulunmazken; MMDT ($p = .001$) açısından anlamlı fark bulunmaktadır.

Tablo 3: Katılımcıların Klinik Özellikleri

	SK	EBAH	<i>p</i>
<i>MMDT ($\bar{X} \pm SS$)</i>	28,94 ($\pm 1,14$)	18,88 ($\pm 3,69$)	<,001
<i>GDÖ ($\bar{X} \pm SS$) *</i>	6 (± 6) (n=17)	9 ($\pm 8,5$) (n=13)	,077
<i>Bellek *</i>	,21 (n=17)	-6,08 (n=11)	<.001
<i>Dikkat ϕ</i>	,30 (n=17)	-3,09 (n=11)	,001
<i>Yürütücü işlevler *</i>	,50 (n=15)	-1,25 (n=11)	<,001
<i>Dil *</i>	,25 (n=17)	-1,33 (n=11)	<,001
<i>Görsel-Mekansal ϕ</i>	,56 (n=17)	-8,6 (n=11)	<,001
<i>Epok sayısı ($\bar{X} \pm SS$) *</i>	56,3 ($\pm 6,01$)	51,77 ($\pm 7,20$)	,267
BOS ptau/ AB₍₁₋₄₂₎ ($\bar{X} \pm SS$)		0,2829 ($\pm 0,123$) (n=13)	
BOS AB₍₁₋₄₂₎ ($\bar{X} \pm SS$)		490,06 ($\pm 30,07$) (n=15)	
MMDT: Mini Mental Durum Testi ; GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği; $\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart Sapma; SK: Sağlıklı Kontrol; EBAH: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı; *Bağımsız örneklem t testi; ϕ Mann-Whitney U Testi			

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Bağımsız Değişkenler

Grup (2 Düzey: EBAH olguları ve sağlıklı kontroller), anterior-posterior elektrot dağılımı (4 Düzey: frontal, santral, parietal, oksipital), BOS değerleri ve nöropsikolojik test puanları bağımsız değişken olarak alınmıştır.

3.4.2. Bağımlı Değişkenler

N1 (130-200 msn) bileşenlerinin ortalama genlik değerleri.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme (NPD)

Tüm katılımcılara genel bilişsel durum, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve dil becerilerinin değerlendirildiği ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır.

3.5.1.1 Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Mini Mental Durum Testi (MMDT), Folstein ve arkadaşları (1975) (214) tarafından geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları (2002) (215) tarafından yapılmıştır. Genel bilişsel durum değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın tarama testlerinden biridir. Testte, yer-zaman oryantasyonu, bellek, dikkat, görsel-mekansal işlevler ve dil becerileri değerlendirilmektedir. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur ve hafif demans için Türkiye örnekleme kesme değeri 24 olarak belirlenmiştir.

3.5.1.2 Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yaşlı bireylerin depresyon durumunun değerlendirilmesi için kullanılan, kişilerin kendi bildirimlerine dayalı 30 sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçekteki sorular evet/hayır şeklinde olup kişinin son bir haftadaki duygudurumuna göre cevaplanır. Her madde için depresyonla ilişkili şıkka 1 puan verilir. En yüksek puan 30'dur(216). 14 veya üzeri bir puan kişinin depresyon riski altında olduğuna işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirliği geçmiş çalışmalar kapsamında gösterilmiştir(217).

3.5.1.3 Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR)

Bu ölçek demans evrelendirmesi amacıyla kullanılmaktadır(218). CDR puanı, hastalar ve yakınlarıyla ayrı ayrı yapılan görüşme ve bilişsel durum muayeneleri sonrasında klinisyen tarafından hesaplanır. Bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme becerileri, işlevsellik, ev yaşamı-hobiler ve kişisel bakım alt alanlarının değerlendirildiği bu ölçekte CDR puanı 5 üzerinden derecelendirilir. Evre 0 normal, evre 0.5 HKB, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır demansı göstermektedir(219).

3.5.1.4 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), 1992 yılında geliştirilmiştir.(220) Kısa ve uzun süreli sözel epizodik belleğin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Testte 15 kelimedenden oluşan bir liste okunur ve kişiden aklında kalan kelimeleri sayması istenir. En fazla 10 tekrar yapılarak, kişinin kelime listesini öğrenmesi sağlanır. Uzun süreli bellek değerlendirmesinde, yaklaşık 40 dakika ara verilir ve kişiden aklında kalan kelimeleri tekrar sayması istenir. Hatırlanamayan kelimeler için semantik ve fonemik çeldiricilerin bulunduğu tanıma listesi kullanılır.

3.5.1.5 WMS-R Görsel Üretim Alt Testi

Wechsler Bellek Ölçeği'nde (*Wechsler Memory Scale* - WMS) yer alan alt testlerden biri olan “görsel üretim alt testi” kısa ve uzun süreli görsel bellek değerlendirmesi amacıyla kullanılmaktadır(221). Test üç adet kart üzerinde yer alan toplam dört şekilden oluşmaktadır. Kişiden belirli bir süre kartın üzerindeki şekle bakması ve sonra aklında kaldığı kadarıyla şekli çizmesi istenir. Şekillerin detayları üzerinden puanlanan bu testten alınabilecek en yüksek puan 14'tür. Kişinin kendiliğinden hatırlayamadığı şekiller için çeldiricilerin bulunduğu tanıma kartları kullanılır. Testin Türkiye norm değerleri yayımlanmamış bir yüksek lisans tez çalışması kapsamında oluşturulmuştur(222).

3.5.1.6 WMS-R Sayı Menzili Testleri

WMS test bataryasında bulunan alt testlerden biri olan “sayı menzili testleri”, basit ve karmaşık dikkat değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(221). İleri sayı menzili ve geri sayı menzili alt testleri olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. İleri sayı menzili alt testinde, kişiye arka arkaya rakamlar söylenir ve kişiden bu rakamları aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Geri sayı menzili alt testinde ise kişiden söylenen rakamları sondan başa doğru tekrarlaması istenir.

Her iki sayı menziline de aynı menzil içerisinde arka arkaya yapılan iki hatadan sonra test sonlandırılır. İleri sayı menzili basit dikkat ve vijilans ile ilişkiliyken, geri sayı menzili karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmektedir.

3.5.1.7 Sözel Akıcılık Testleri

Sözel akıcılık testleri kategorik ve fonemik olmak üzere iki alt bölümden oluşmaktadır(228). Kategorik akıcılık değerlendirmesinde kişiden bir dakika içerisinde sayabildiği kadar hayvan ismi sayması istenir. Fonemik akıcılık değerlendirmesinde İngilizce orijinalinde F-A-S harfleri ile Türkçe uyarlamasında ise kişiden K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan isimler sayması istenir ve her harf için bir dakika süre verilir. Toplam fonemik akıcılık puanı hastanın saydığı K-A-S ile başlayan tüm kelimelerin toplanmasıyla elde edilmektedir. Testin Türkiye örneklemini için norm değerleri yayınlanmamış bir yüksek lisans tez çalışması kapsamında belirlenmiştir(229).

3.5.1.8 Stroop Testi Çapa Formu

Stroop Testi; seçici dikkat, reaksiyon inhibisyonu ve bilişsel esneklik gibi bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla kullanılan bir yürütücü işlev testidir. Çalışmamızda; renkli kutucukların rengini söyleme (Stroop A), uyumsuz renkte yazı ile yazılmış renk isimlerini okuma (Stroop B) ve renk isimlerini okumak yerine renk isimlerinin yazıldığı mürekkep renklerini söyleme (Stroop C) görevlerinden oluşan Stroop Testi Çapa Formu kullanılmıştır. Her bölümde kişinin bölümü tamamlama süresi kaydedilmektedir. Çalışmamızda değerlendirmede dikkate alınan enterferansa direnç süresi, Stroop C bölümü süresinden Stroop B bölümü süresinin çıkarılmasıyla elde edilir. Testin Türkiye örneklemini için norm, geçerlik ve güvenirlik çalışması Emek-Savaş ve arkadaşları (2020) tarafından yapılmıştır(230).

3.5.1.9 Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi (BAT), konfrontasyon adlandırma becerisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışmada BAT'ın 15 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Değerlendirilen kişiden beyaz kağıt üzerine siyah renk ile çizilmiş 15 nesneyi adlandırması istenmektedir. Kişinin kendiliğinden adlandıramadığı kelimeler için önce semantik, daha sonra fonemik ipucu verilmektedir(223).

3.5.1.10 İz Sürme Testi (İST)

İz Sürme Testi (İST), Reitan (1958) tarafından geliştirilmiştir(224). Testin A ve B formu olmak üzere iki bölümü bulunmaktadır. A formunda 1'den 25'e kadar sayılar dağınık bir biçimde bulunur, B bölümünde ise hem sayı (1'den 13'e kadar) hem harfler (A'dan L'ye kadar) bulunur. Testte öncelikle A formundaki sayıların sırası ile kalem hiç kaldırılmadan birleştirilmesi istenir. Ardından B formunda katılımcıdan bir sayı bir harf olacak şekilde sayı ve harf sıralarını takip ederek birleştirmesi istenir. Bunlar uygulanırken süre tutulur, katılımcıların formları tamamlama süreleri ve hata miktarları puan olarak kabul edilir. Ayrıca her iki formu tamamlama süreleri arasındaki fark ayrı bir puan türüdür. A formunda psikomotor hız ve dikkat değerlendirilirken B formunda ise kurulumu değiştirme ve görsel tarama hızı değerlendirilir(225).

3.5.1.11 Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT)

Benton ve arkadaşları (1978) (234) tarafından geliştirilen bu testin, görsel-uzamsal algıyı ölçerek başta sağ parietal olmak üzere sağ hemisferik işlevler konusunda bilgi verdiği gösterilmiştir(235). Bu testte her biri 3.8 cm uzunluğunda olan 1'den 11'e kadar numaralandırılmış ve merkez esas alınarak çizilmiş çizgiler demeti bulunmaktadır. Her maddede aynı uzunluktaki iki çizginin hangi sayılara karşılık geldiğinin bulunması istenmektedir. ÇYBT' nin ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır(236,237).

Çalışmamızda uygulanan tüm bu testlerin ortalama z-skorları hesaplanarak her bir bilişsel alan için NPD kompozit skorları belirlenmiştir.

3.5.2. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.5.2.1 Elektrofizyolojik Kayıtlama ve Analiz

Katılımcıların EEG kayıtları, elektrik ve ses yalıtımlı bir odada uluslararası 10/20 montaj sistemine göre elastik bir kep üzerine yerleştirilmiş 30 Ag/AgCl elektrottan alınmıştır. Referans olarak A1+A2 kulak elektrotları kullanılmıştır. Elektrookülogram (EOG), sağ gözün üst medial ve lateral orbital kısımlarından kaydedilmiştir. Tüm elektrotlarda empedans 10k Ω 'un altında tutulmuştur. EEG, BrainAmp 32 kanal DC amplifier cihazıyla 0,03-70 Hz bant limitinde 500 Hz örneklem hızı ile dijital ortama aktarılmıştır.

Çalışmada laboratuvarımızda daha önce klasik seyrek uyaran paradigmasında “hedef olmayan uyaran” olarak uygulanan 10 cd/m^2 şiddetindeki ışık uyaranı kullanılmıştır(226–230). Uyaran 22-inch düz monitör üzerinde tam ekran olarak, 75 Hz yenileme hızı ile gösterilmiştir. Stimulusun süresi 10 ms r/f süresiyle 1000 ms’dir.

Çevrimdışı analizlerde Brain Products Vision Analyzer 2.1 versiyonu kullanılmıştır. Ham EEG kayıtları, 0,1–30 Hz arasında filtrelenmiş ve uyaran başlangıç zamanına göre 200 msn’lik kısmı uyaran öncesi zemin aktivitesini yansıtacak şekilde toplam 1000 msn’lik epoklara bölünmüştür. Elde edilen epoklarda izlenen artefaktlar (göz hareketleri, kas aktivitesi gibi) “Bağımsız Komponent Analizi” (ICA: *Independent Component Analysis*) tekniği kullanılarak çevrimdışı olarak düzeltilmiştir. En az 40 adet artefaktsız epok kalan kişilerin bireysel olarak epoklarının ortalaması alınarak UP dalgaları elde edilmiştir. 17 sağlıklı kontrol ve 17 EBAH hastasının tamamı ileri analize dahil edilmiştir. Fz, Cz, Pz ve Oz elektrot bölgelerinden ortalama N1 (130-200 ms) ortalama genlik değerlerinin ölçümü yapıldı. Her iki grup için de OIP dalgalarının büyük ortalaması (grand average) hesaplandı.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS 24.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

Sağlıklı kontroller ve EBAH olgularının başlangıç demografik verileri ve nöropsikolojik test skorları bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

N1 ortalama genlik değeri ölçümlerinin istatistiksel analizlerinde Karmaşık Desenli ANOVA kullanılmıştır. ANOVA’da gruplararası faktör olarak (Grup;2 Düzey: EBAH ve Sağlıklı Kontrol), grup içi faktör olarak anterior-posterior elektrot dağılımı (AP; 4 Düzey: Fz, Cz, Pz, Oz) analizlere dahil edilmiştir. Anlamlılık değeri için *Greenhouse-Geisser* düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmış ve ileri analizlerde *Bonferroni düzeltmesi* kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık değeri ,05 olarak ele alınmıştır. N1’in EBAH ile Sağlıklı kontrolleri birbirinden ayırma gücünü ölçmek için ROC analizi kullanılmıştır.

BOS $A\beta_{(1-42)}$ düzeyi, N1 ortalama genlik değerleri ve kognitif alan kompozit z-skor değerleri arasında yürütülen korelasyon analizleri *Pearson korelasyon analizi* yöntemi ile uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen BOS $p\tau/A\beta_{(1-42)}$ oranı ile N1 ortalama genlik değerleri ve kognitif alan kompozit z-skor değerleri arasındaki korelasyon analizleri *Spearman korelasyon analizi* yöntemi ile uygulanmıştır. Çoklu korelasyon analizlerinde

anamlılık düzeyi için *Bonferroni düzeltmesi* uygulanmıştır. $p < 0,05$ tüm analizler için istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmadaki verilerin geriye dönük incelenmesi ve hasta grubundan 2 katılımcının BOS $A\beta_{(1-42)}$, ptau değerlerine, aynı gruptan 2 farklı katılımcının ise ptau değerlerine ulaşamaması nedeniyle BOS değerleri ile yapılan analizler sınırlı bir grupta gerçekleştirilebilmiştir. Çalışmada odaklanılan EBAH'ın toplumda görülen prevelansı ve BOS uygulamasının polikliniğe başvuran her hastada invaziv olması nedeniyle gerek duyulmaması, EBAH grunu örneklemini daraltmaktadır.

3.8. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmada 03.03.2016 tarihli ve 2568-GOA protokol numaralı 2016/06-51 karar numarası ile görüşülen “Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması” isimli araştırma kapsamında EEG ve NPD verileri toplanmış, poliklinikte rutin tetkikler esnasında BOS uygulaması yapılmış EBAH olgularının verileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

4. BULGULAR

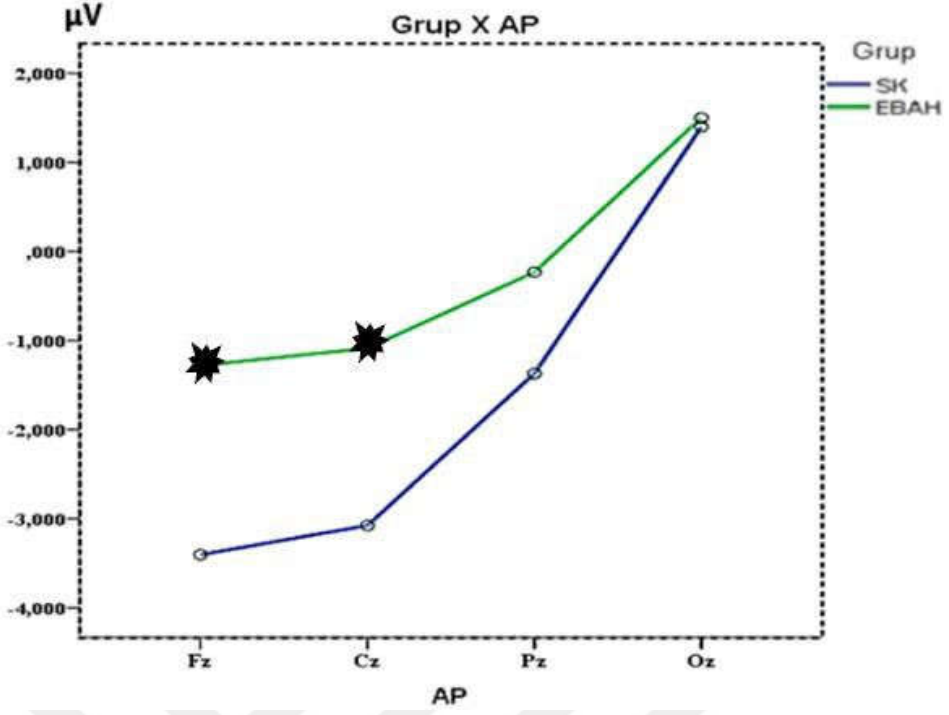
4.1. N1 Ortalama Genlik Değerlerinin Anterior-Posterior Elektrot Dağılımına Göre Gruplar Arası Karşılaştırılması

ANOVA analizinde Grup $\times$ AP etkileşim etkisi saptanmıştır [$F(3,96)=5,040$, $p=,018$]. İleri analizlerde EBAH'ların frontal alandan alınan N1 ortalama genlik değerlerinin ($\bar{X} = 3,405$), SK'ların frontal N1 ortalama genlik değerlerine ($\bar{X} = -1,281$) göre düşük olduğu görülmüştür ($p=,001$). EBAH'ların santral alanlardan alınan N1 ortalama genlik değerlerinin ($\bar{X} = -3,076$), SK'ların santral N1 ortalama genlik değerlerine ($\bar{X} = -1,087$) göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p=,003$). Bu bulguların aksine parietal ve oksipital alanlarda grupların birbirinden farklılaşmadığı gözlenmiştir (sırası ile; $p=,128$, $p=,894$).

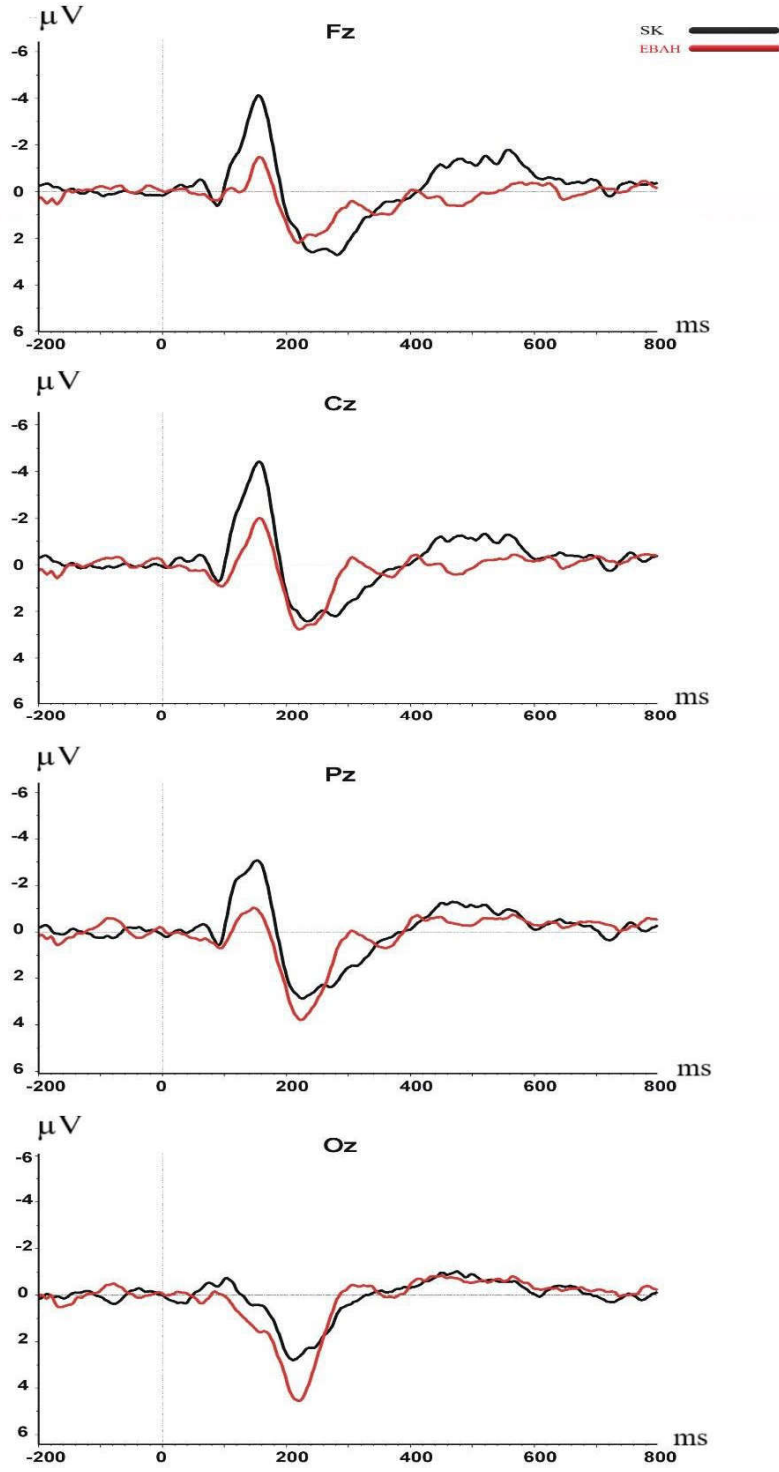
Tablo 4: N1 Ortalama Genlik Değerleri (μV : mikrovolt)

	<i>SK</i>	<i>EBAH</i>	<i>p değeri</i>
<i>Frontal (Fz)</i>	<i>-3,41 μV</i>	<i>-1,28 μV</i>	<i>,001</i>
<i>Santral (Cz)</i>	<i>-3,08 μV</i>	<i>-1,09 μV</i>	<i>,003</i>
<i>Parietal (Pz)</i>	<i>-1,37 μV</i>	<i>-0,23 μV</i>	<i>,128</i>
<i>Oksipital (Oz)</i>	<i>1,40 μV</i>	<i>1,50 μV</i>	<i>,894</i>

Ayrıca modelde Grup ana etkisi saptanmıştır [$F(1,32)=5,614$, $p=,024$]. İleri analizlerde EBAH'ların N1 ortalama genlik değerlerinin ($\bar{X} = -,275$), SK'lardan ($\bar{X} = -1,614$) düşük olduğu bulunmuştur ($p=,024$).



Şekil 3: N1 ortalama genlik değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (SK: Sağlıklı Kontrol; EBAH: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı; µV:mikrovolt)



Şekil 4 :Gruplarda N1 Büyük Ortalamaları (μV : mikrovolt; ms: milisaniye)

4.2. Korelasyon Analizleri

4.2.1. BOS Biyobelirteçleri ile Elektrofizyolojik Ölçümlerin Korelasyon Analizi

Çalışmaya dahil edilen EBAH olgularının BOS biyobelirteçleri ile N1 ortalama genlik değerlerinin korelasyon analizleri yapılmadan önce BOS $A\beta_{(1-42)}$ ve ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ verilerinin normallik varsayımına uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla *Shapiro-Wilk normallik testi* uygulanmıştır. Normallik varsayımına uymayan ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ değerleri ile elektrotlardan elde edilen N1 genlik değerleri *Spearman korelasyon analizi*, $A\beta_{(1-42)}$ ve N1 genlik değerleri *Pearson korelasyon analizi* ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre BOS ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ oranları ile değerlendirilen elektrotlardan elde edilen N1 genlik değerleri arasında korelasyon elde edilmemiştir. BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerleri ile anterior (frontosantral) elektrot yerleşimlerinden elde edilen N1 genlik değerleri arasında korelasyon elde edilemezken, BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerleri ile posterior (parietookspital) N1 ortalama genlik değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur. ($p=,011$) *Bonferroni düzeltmesi* uygulandıktan sonra da bu anlamlılık devam etmektedir.

Tablo 5: BOS Biyobelirteçleri ile Anterior ve Posterior N1 Yanıtlarının Korelasyon Analizleri

BOSxN1	Frontosantral (Fz-Cz)	Parietookspital (Pz-Oz)
$A\beta_{(1-42)}$ (Pearson r)	,080, $p=,776$ ($n=15$)	,635, $p=,011$ ($n=15$)
ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ oranı (Spearman ρ)	-,220, $p=,470$ ($n=13$)	,492, $p=,087$ ($n=13$)

4.2.2. BOS biyobelirteçleri ile Kognitif Alanların Korelasyon Analizi

Çalışmaya dahil edilen EBAH olgularının, NPD kompozit skorları ile BOS ptau, ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ belirteçleri arasındaki korelasyon durumu *Spearman korelasyon analizi*, $A\beta_{(1-42)}$ ile

korelasyon durumu *Pearson korelasyon analizi* ile incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre herhangi bir *korelasyon elde edilmemiştir*.

Tablo 6: BOS Biyobelirteçleri ile Bilişsel Alanların Korelasyon Analizleri

<i>BOSxNPD</i>	<i>Bellek</i>	<i>Görsel-Uzamsal</i>	<i>Dil</i>	<i>Dikkat</i>	<i>Yürütücü işlevler</i>
<i>Aβ₍₁₋₄₂₎</i> <i>(Pearson r)</i>	<i>-,515,</i> <i>p=,128</i> <i>(n=10)</i>	<i>-,468,</i> <i>p=,173</i> <i>(n=10)</i>	<i>-,433,</i> <i>p=,211</i> <i>(n=10)</i>	<i>-,111,</i> <i>p=,761</i> <i>(n=10)</i>	<i>-,624,</i> <i>p=,054</i> <i>(n=10)</i>
<i>ptau/Aβ₍₁₋₄₂₎</i> <i>oranı</i> <i>(Spearman ρ)</i>	<i>,216,</i> <i>p=,608</i> <i>(n=8)</i>	<i>-,180,</i> <i>p=,670</i> <i>(n=8)</i>	<i>-,287,</i> <i>p=,490</i> <i>(n=8)</i>	<i>-,370,</i> <i>p=,367</i> <i>(n=8)</i>	<i>-,192,</i> <i>p=,649</i> <i>(n=8)</i>

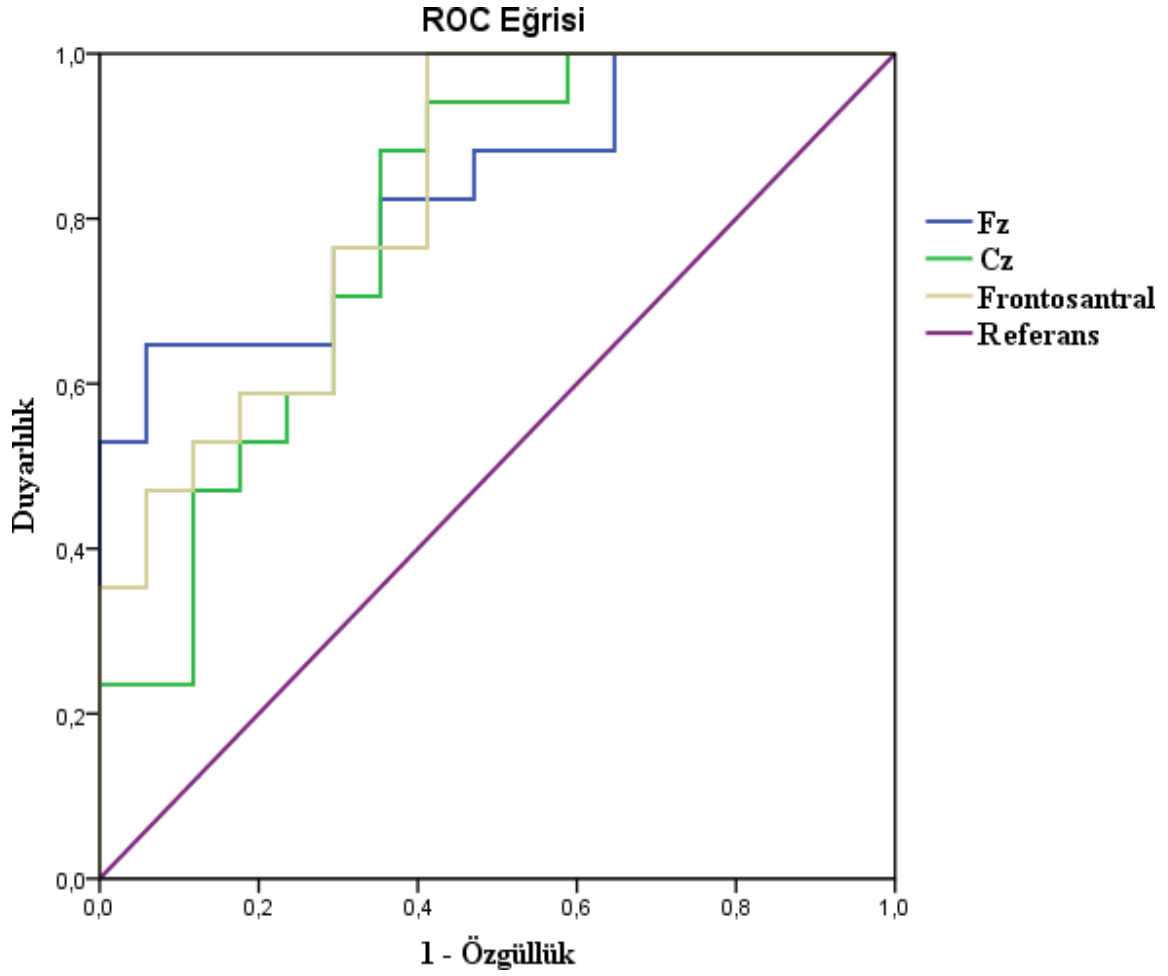
4.2.3. Elektrofizyolojik Ölçümler ile Kognitif Alanların Korelasyon Analizi

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrollerin ve EBAH olgularının, değerlendirilen elektrotlardan elde edilen ortalama N1 genlik değerleri ile NPD kompozit skorlarının korelasyon durumu *Pearson korelasyon analizi* ile incelenmiştir. NPD bellek kompozit skoru ile frontosantral elektrotlardan ($r=-,423$) elde edilen N1 ortalama genlik değeri arasında elde edilen orta düzeydeki negatif korelasyon *Bonferroni düzeltmesi* uygulandıktan sonra anlamlılığını yitirmektedir. ($p=,025$) Analiz sonuçlarına göre diğer elektrotlardan elde edilen N1 genlik değerleri ile NPD kompozit skorları arasında korelasyon elde edilmemiştir. Frontosantral N1 genlik değeri ile bellek kompozit skoru arasındaki negatif korelasyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir eğilimi göstermektedir.

Tablo 7:Anterior ve Posterior N1 ile Bilişsel Alanların Korelasyon Analizleri

Tüm gruplar	Bellek (n=28)	Görsel- Uzamsal (n=28)	Dil (n=28)	Dikkat (n=28)	Yürütücü İşlevler (n=26)
Frontosantral(Fz-Cz) (Pearson r)	<i>-,423, p=,025</i>	<i>-,295, p=,127</i>	<i>-,191, p=,330</i>	<i>-,163, p=,408</i>	<i>-,100, p=,628</i>
Parietooksipital(Pz- Oz) (Pearson r)	<i>-,190, p=,333</i>	<i>-,133, p=,500</i>	<i>,028, p=,889</i>	<i>-,001, p=,997</i>	<i>-,093, p=,652</i>

4.3. ROC analizi



Şekil 5: Frontal (Fz), Santral (Cz) ve Frontosantral N1 değerlerinin Duyarlılık ve Özgüllük Grafiği

Frontal (Fz) ortalama N1 genlik değerinde ($AUC=0,834$; $p=,001$) -1,70 mikrovolt kesme noktasında %65,0 duyarlılık %94,0 özgüllük değerleri ile; santral (Cz) ortalama N1 genlik değerinde ($AUC=0,792$; $p=,004$) -2,34 mikrovolt kesme noktasında %88,0 duyarlılık %35,0 özgüllük değerleri ile sağlıklı kontrol ve AH gruplarının birbirinden ayırt edilebildiği saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ve EBAH gruplarının frontosantral (Fz-Cz) ortalama N1 genlik değerinde ($AUC=0,827$; $p=,001$) -3,14 mikrovolt kesme noktasında %100,0 duyarlılık %59,0 özgüllük değerleri ile birbirinden ayırt edilebildiği saptanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve) ve %95 güven aralıkları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: ROC Analizi

		Sensitivite	Spesifite	Kesme noktası	Eğri Altındaki Alan (AUC) (%95 güven aralığı)
Frontal (Fz)	Maksimum sensitivite	1,00	,35	-3,67 μV	,834, $p=,001$
	Optimal Değerler	,65	,94	-1,70 μV	
	Maksimum Spesifite	,53	1,00	-1,43 μV	
Santral (Cz)	Maksimum sensitivite	1,00	,412	-3,24 μV	,792, $p=,004$
	Optimal Değerler	,88	,35	-2,34 μV	
	Maksimum Spesifite	,24	1,00	0,73 μV	
Frontosantral (Fz-Cz)	Maksimum sensitivite	1,00	,59	-3,14 μV	,827, $p=,001$
	Optimal Değerler	1,00	,59	-3,14 μV	
	Maksimum Spesifite	,35	1,00	-1,10 μV	

5. TARTIŞMA

EBAH tanısında; hastalığın düşük prevalansı ve tanısal güçlükleri dikkate alındığında, hızlı ve düşük maliyetli tanı gereçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) ile beyin dinamiğinin çalışılması; objektif sonuçlar veren, standardize edilebilir, hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu çalışmada; pasif izleme paradigması ile kaydedilen OİP erken yanıtları ile EBAH hastalarının başta sağlıklı bireylerden farklı olan N1 yanıtlarının değerlendirilmesi ve EBAH ayırıcı tanısında bu tekniğin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

5.1. Işık Uyarı ve Görsel Bileşenler

Pasif izleme paradigmasının uygulandığı bu çalışmada uyaran olarak laboratuvarımızda daha önce klasik seyrek uyaran paradigmasında “hedef olmayan uyaran” olarak uygulanan 10 cd/m² şiddetindeki ışık uyarı kullanılmıştır(226–230). Her ne kadar çalışmamızda bilişsel bir görev verilmemiş olsa da uygulanan ışık uyarısının luminans değeri, uyarının alanı veya kayıt sonrası verilerin işlenmesi sürecinde yürütülen analiz yöntemleri gibi birçok konuda kullandığımız yöntem standardize klinik GUP (flash, patern-onset ,patern-reversal) tekniklerinden farklıdır(231–233). Bu nedenle elde edilen görsel bileşenler isimlendirilirken klinik GUP literatüründe kullanılan ve uyarının tipine göre (flash, patern-onset, patern-reversal gibi) veya kullanılan kılavuza göre oldukça değişken olabilen isimlendirme kullanılmamıştır. Bunun yerine isimlendirmede OİP literatüründe yaygın olarak kullanılan, dalganın isminin polariteye göre “N” ve “P” harfleri ile başlatılması ve yanına dalganın elde ediliş sırasını gösteren rakamın getirilmesi esası uygulanmıştır(128). Bu kurala göre görsel duyuşsal uyaran ile ortaya çıkması beklenen bileşenler C1, P1, N1’dir.

Çalışmamızda ne EBAH ne de sağlıklı kontrol grubunda, C1 bileşeni izlenmemiştir. Birçok çalışmada “calcarine fissür” üzerinde “V1” alanından kaynaklandığı saptanan (134,135) bu bileşenin uyarının pozisyonu ile polarite değiştirebildiği bilinmektedir(133,134). Bu nedenle bu dalga horizontal orta hat veya alt yarıdan stimulusun uygulandığı pek çok deneyde P1 içerisine karıştığından izlenemez(144). Dolayısıyla bu çalışmada kullandığımız ışık uyarısının hem üst hem de alt görme alanından büyükçe bir bölgeyi uyardığı düşünülürse C1 kayıtlanamaması kolaylıkla açıklanabilir.

Çalışmamızda görünür bir P1 dalgası ne hasta ne de kontrol grubunda elde edilememiştir. P1, N1 gibi eksojen potansiyellerin luminans gibi uyarana ait pek çok dışsal

parametreden etkilendiği bilinmektedir(145). Uyguladığımız uyarının düşük luminans değeri (10 cd/m^2) P1 elde edemeyişimizin bir açıklaması gibi görünse de, aynı uyarın ile N1 elde ediyor olmamız bu açıklamanın yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Öte yandan Kubova ve arkadaşları (1995) (142) yaptığı bir çalışmada GUP'ta erken negatif bileşenlerin aksine P1 bileşeninin büyük oranda uyarının kontrast parametresine bağımlı olduğunu ve bunun P1 bileşeninin nöral jeneratörlerinin büyük oranda lateral genikulat nükleusun (LGN) parvoselüler tabakasından kaynaklanması ile ilişkilendirilebileceğini ileri sürmüştür. Bu durumda uyguladığımız uyaranda herhangi bir patern-kontrast olmayışı (homojen ışık) düşük luminansla birlikte görünür bir P1 elde edemeyişimizin en olası açıklaması gibi görünmektedir. Bu nedenlerden çalışmamızda gruplar arası P1 karşılaştırması yapılmamıştır. Önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda ne HKB(201–206) ne de AH'de (200,201,207–209) sağlıklı kontrollere kıyasla P1 genlik değerlerinde anlamlı fark elde edilmemiştir. Buna karşın yüz uyarısının kullanıldığı iki ayrı çalışmada HKB ve AH'de P1 amplitüdünde artış olduğu izlenmiştir(210,211). Bir çalışmada ise diğerlerinden farklı olarak AH grubunda P1 yanıtında düşüş izlenirken aynı çalışmadaki HKB'liler ile sağlıklılar arasında P1 yanıtında fark izlenmemiştir(212). Bu çalışmaların hiçbirisinde P1 latans değeri açısından gruplar arası anlamlı fark elde edilmemiştir(200–204,206,210,212). Yalnızca bir çalışmada (208) O1 elektrotunda AH grubunda P1 latans değerinin daha kısa olduğu tespit edilmiş; ancak bu durum araştırmacılar tarafından herhangi bir nedene bağlanamamıştır. Çalışmamızda görünür bir P1 yanıtı yokluğu bu konularda bir yorum yapmamızı engellemektedir.

Çalışmamızda N1 posterior bileşeninde gruplar arası anlamlı fark izlenmezken, N1 dalgası anterior bileşen genliğinin hasta grubunda anlamlı derecede düştüğü bulunmuştur. Bu sonuç pek çok çalışmada gösterildiğinden farklıdır(201,205,206,209). Şimdiye dek yalnızca iki görsel EP çalışmasında HKB'lilerde (212) veya AH'lilerde (212,213) sağlıklı kontrollere kıyasla daha ufak N1 yanıtı bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu iki çalışmada da posterior elektrotlardan elde edilen N1 yanıtları değerlendirilmiştir. Dolayısıyla anterior N1 bileşeninde AH gruplarında fark izlenen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

5.2. N1 Alt Bileşenleri ve Nöral Kaynakları

Clark ve arkadaşları (1995) N1 dalgasının oksipitoparietal, oksipitotemporal ve olasılıkla frontal kortekslerden kaynak aldığını ve anterior elektrotlarda belirgin izlenen frontal bileşenin retinotopik organizasyonun dışında kaldığını ileri sürmüştür(134). Di Russo ve arkadaşları (2002) N1'in anterior bileşeninin intraparietal sulkus (IPS) üzerine lokalize

edilebileceğini iddia etmiştir(135). N1'in hem anterior hem de posterior bileşenlerinin dikkat ile modüle edilebildiği ve mekânsal dikkat ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir(137,138). Birçok çalışmada N1 anterior bileşeninin mekânsal dikkatin ilgili uyarana istem dışı yönelimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür(147,234). Dahası N1 anterior bileşeninin görsel kortekste duyuşal işlemeleyi modüle eden prefrontal (*top-down*) dikkat mekanizmasını yansıtır olabileceği iddia edilmiştir(235,236). Bu noktada dikkat paradigmalarnın kullanıldığı çalışmalarda dikkate ilişkin şebekelere lokalize edilen bu N1 yanıtlarnın duyuşal N1 yanıtlarına ek farklı bir takım nöral devreleri içerip içermediği sorusu akla gelebilir. Ancak yapılan pek çok çalışma; “P1 veya N1(anterior veya posterior) dikkat etkilerinin” dikkatin yöneltmesi ile eklenen ekstra nöral prosesler olmadığı, aksine var olan eksojen duyuşal bileşenlerin modülasyonundan ibaret bir *gain-control* mekanizması olduğunu göstermiştir(144). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda EBAH grubunda elde edilen azalmış anterior N1 yanıtının “prefrontal korteks veya superior parietal- intraparietal sulkus” kaynaklı spasyal dikkat şebekelerindeki tutulum ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Öte yandan birçok klinik GUP çalışmasında patern-reversal P100 yanıtında etkilenme olmayıp (179,180,193,194,181,184,185,187,189–192), flash P2 yanıtlarında gecikme (179,180,189,181–188) görülmesi bazı araştırmacılarca AH patolojisinin LGN'nin magnoselüler tabakasının daha ön planda etkilenmesi ile açıklanmıştır(195–197). Yukarıda anılan çalışmalardan sadece 2 tanesi EBAH grubunda yapılırken(179,184), diğerleri ya EBAH-GBAH karışık gruplardan (180,186,190,192,194,195) veya GBAH gruplarından (181,187–189,191,193,195) oluşmaktadır. Görme ile ilişkili iki temel kortikal şebekeden biri olan dorsal “*nerede*” şebekesinin başlıca girdisinin magnoselüler sistemden geldiği bilinmektedir(237,238). Bu şebeke görsel-mekansal lokasyonların saptanması, derinlik algısı, mekansal dikkat, hareket algısı gibi pek çok navigasyonel beceride rol oynamaktadır. Magnosellüler sistemin tutuluşunu gösteren çalışmaların bulgularından hareketle AH'de görsel dorsal şebeke tutuluşunun ön planda olduğu ileri sürülebilir. Hareket ile uyarılmış görsel potansiyellerin (MO-GUP) kullanıldığı birçok çalışmada da AH'de magnosellüler sistem ve dorsal şebeke tutuluşunu destekleyen birçok bulgu mevcuttur(198–201).

Çeşitli çalışmalar N1 dalgasının ağırlıklı olarak magnoselüler yolak aktivitesi ile oluştuğunu bildirmiştir(142,143). Di Russo ve arkadaşları (2002) erken GUP bileşenlerinin kaynaklarını belirlemeye yönelik çalışmalarında posterior N1 ve erken P1 bileşenlerinin dipolar kaynaklarını orta oksipital girus üzerine, geç P1 bileşeninin dipolar kaynağını fusiform girus üzerine lokalize ederken, anterior N1 bileşenini parietal lob - intraparietal

sulkus bölgesine lokalize etmiştir(135). Bu noktada P1 alt bileşenleri ve posterior N1 bileşeninin ventral şebeke; anterior N1 bileşeninin ise dorsal şebeke (ve dolayısıyla magnoselüler yolak) ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. Buradan hareketle çalışmamızda anterior N1’de gruplar arası fark bulunup posterior N1’de herhangi bir fark elde edilemeyişi EBAH’lılarda görme korteksi assosiasyon alanlarından dorsal şebekelerin, ventral şebekelere göre daha ön planda etkilenmesi ile açıklanabilir.

5.3. BOS Amiloid- β 42 - Posterior N1 korelasyonu

Çalışmamızda EBAH’ların BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerleri ile posterior N1 ortalama genlik değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ancak BOS ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ oranları ile hiçbir elektrottan elde edilen N1 ortalama genlik değerleri arasında korelasyon elde edilmemiştir. Ossenkopele ve arkadaşları (2015) BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerindeki düşüşün EBAH ve ilişkili fenotipik varyantların beyindeki atrofi paternlerini t-tau veya p-tau’ya göre daha iyi yansıttığını göstermiştir(239). N1 posterior bileşeni çeşitli çalışmalarda yaklaşık oksipitotemporal-fusifor girus üzerine lokalize edilmiş olup (134,135) olasılıkla ventral (“ne”) görsel şebekeye karşılık gelen bir aktivitedir. Ancak çalışmamızda EBAH ve sağlıklı gruplar arasında posterior N1 bileşenleri arasında anlamlı fark elde edemediğimiz hesaba katılırsa bu bileşenin korelasyonu üzerinden bir atrofi varlığı tespit etmek ve lokalizasyona ilişkin spekülasyonda bulunmak uygun olmayacaktır. Birçok çalışmada BOS $A\beta_{(1-42)}$ değerindeki düşüşün AH’nin fenotipik varyantından bağımsız olarak beyindeki amiloid yükünü gösterdiği saptanmıştır(240–248). Ancak t-tau ve p-tau değerlerinin farklı EBAH fenotipik varyantlarda karşılaştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. PCA ile amnestik AH’nin karşılaştırıldığı (240,242–244,247), *lvPPA* ve amnestik AH’nin karşılaştırıldığı (246,248), EBAH ve GBAH’ın karşılaştırıldığı (241) bazı çalışmalarda t-tau ve p-tau düzeyleri bakımından gruplar arası paralel sonuçlar elde edilmiş olsa da; bir çalışmada (245) *lvPPA*’da amnestik AH’ye göre daha yüksek t-tau ve p-tau değerleri saptanmış, bir başka çalışmada ise PCA’da hem amnestik AH hem de *lvPPA* grubuna göre daha düşük t-tau ve p-tau değerleri elde edilmiştir(248). Özellikle EBAH, GBAH ve fenotipik varyantlardaki BOS t-tau ve p-tau değerlerindeki bu tutarsız bulgular dejenerasyonun farklı farklı lokalizasyonlarda gerçekleşmesi ve bu lokalizasyonlarda açığa çıkan tau proteinlerinin ventriküllere ve BOS’a ulaşmasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir(53). Bu durumda EBAH’ta p-tau değerlerindeki bu değişkenliğin kendi hastalarımızda da bulunduğunu varsayarsak ptau/ $A\beta_{(1-42)}$ ve N1 ortalama genlik değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmayışını kolaylıkla açıklayabiliriz.

5.4. N1 ROC Analizi, Sensitivite ve Spesifisite

Çalışmamızda, ROC analizi ile, EBAH ile sağlıklı kontroller arasında, görsel anterior N1 bileşeni açısından yüksek duyarlılık ve özgüllükte ayırt edicilik bulunmuştur. Frontal N1 ortalama genlik değerinin -1,70 mikrovolt kesme noktasında %65,0 duyarlılık %94,0 özgüllük ile, santral N1 ortalama genlik değerinin -2,34 mikrovolt kesme noktasında %88,0 duyarlılık %35,0 özgüllük ile EBAH ve sağlıklı kontrolleri birbirinden ayırt edebildiği gösterilmiştir. Frontosantral ortalama N1 genlik değerinin ise -3,14 mikrovolt kesme noktasında %100,0 duyarlılık ve %59,0 özgüllük değerleri ile EBAH ve sağlıklı kontrolleri birbirinden ayırt edebildiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, görsel N1 yanıtlarının kullanılarak özellikle anterior elektrotlarda (frontal, santral veya frontosantral) EBAH olgularının, sağlıklı kontrollerden yüksek özgüllük ve duyarlılıkla ayırt edilebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada EBAH ve sağlıklı kontroller arasında elde edilen anterior N1 potansiyellerindeki farkın kaynağının daha net bir şekilde tespit edilebilmesi bakımından ileride, dikkate ilişkin görevlerin kullanıldığı Olaya İlişkin Osilasyon ve Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniklerinin eş zamanlı kullanıldığı bunun üzerinden “Kaynak Lokalizasyon Tekniklerinin” uygulandığı bir çalışma düzenlenmesi uygun olabilir. Öte yandan bu çalışmanın EBAH ile GBAH ve belki EBAH ile diğer psikiyatrik hastalıklar ve erken başlangıçlı demansların karşılaştırılarak yinelenmesi daha güvenilir bulgular elde edilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, demografik özellikleri bakımından benzer EBAH olguları ile sağlıklı kontroller arasında pasif izleme paradigması ile kaydedilen OİP'lerden N1 ortalama genlik değerleri karşılaştırılmıştır. EBAH olgularında sağlıklı kontrollere göre anterior N1 yanıtları düşük olarak izlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda posterior N1 yanıtlarında fark bulunmuş olup anterior N1 ile benzer sonuç elde edilen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Anterior elektrotlardan kayıtlanan N1 yanıtının EBAH'ı sağlıklı kontrollerden yüksek duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edebildiği gösterilmiştir. P300 gibi bilişsel bir göreve ihtiyaç duyulmadan basit bir ışık uyararı ile elde edilebilen ve NPD gibi kültürel faktörlerden etkilenmeyen bu bileşenin EBAH ayırıcı tanısında öykü ve muayeneye ek olarak kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğu öngörülmektedir.

Daha önce yapılmış N1 anterior bileşeninin görsel korteksteki duyuşal işlemeyle modüle eden prefrontal (*top-down*) dikkat mekanizmasını yansıttığını ileri süren çalışmalar (235,236) bulunmaktadır. Her ne kadar belli bir beyin bölgesine lokalize etmek güç olsa da bu bileşenin spasyal dikkat başta olmak üzere bazı bilişsel işlevleri yansıttığı düşünülmektedir. Anterior N1 potansiyellerindeki EBAH ve sağlıklılar arasında bulunan farkın nöroanatomik kaynağının net bir şekilde tespit edilebilmesi bakımından ileride, dikkate ilişkin görevlerin kullanıldığı Olaya İlişkin Osilasyon ve Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniklerinin eş zamanlı kullanıldığı çalışmalar düzenlenebilir. Öte yandan bu çalışmanın EBAH ile GBAH ve belki EBAH ile diğer erken başlangıçlı demansların karşılaştırılarak yinelenmesi bu potansiyele ilişkin hastalık bazında daha güvenilir bilgilerin edinilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak, pasif izlem ile OİP kaydı maliyeti oldukça düşük ve hasta uyumunun kolay olduğu, kültür, eğitim gibi demografik faktörlerden etkilenmeyen objektif bir yöntem olup EBAH tanısı için uygun bir tanı aracı olarak yakın gelecekte klinik pratikte yerini alması muhtemeldir.

7. KAYNAKLAR

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59–70.
2. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2018 Mar 1;14(3):367–429.
3. Rabinovici GD. Late-onset Alzheimer Disease [Internet]. 2019. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
4. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 May;68(19):1596–602.
5. Houmani N, Vialatte F, Gallego-Jutglà E, Dreyfus G, Nguyen-Michel V-H, Mariani J, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework. *PLoS One* [Internet]. 2018 Mar 20;13(3):e0193607–e0193607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558517>
6. Zhu X-C, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015 Mar;3(3):38.
7. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1206–9.
8. Wattmo C, Wallin ÅK. Early-versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):70.
9. Chang KJ, Hong CH, Lee KS, Kang DR, Lee JD, Choi SH, et al. Mortality risk after diagnosis of early-onset Alzheimer's disease versus late-onset Alzheimer's disease: a propensity score matching analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56(4):1341–8.
10. Van Vliet D, De Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YAL, Vernooij-Dassen MJFJ, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):423–32.

11. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants [Internet]. 2019. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
12. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*. 1995;41(2):103–46.
13. Stelzmann RA, Norman Schnitzlein H, Reed Murtagh F. An English translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clin Anat*. 1995;8(6):429–31.
14. Koedam ELGE, Lauffer V, Van Der Vlies AE, Van Der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: More than age alone. *J Alzheimer's Dis*. 2010;19(4):1401–8.
15. Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua P. Klein SP, editor. Degenerative Diseases of the Nervous System. In: Adam's and Victor's Principles of Neurology. 11th ed. New York; 2019. p. 1082–155.
16. Carmona S, Hardy J, Guerreiro R. The genetic landscape of Alzheimer disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 395–408.
17. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med*. 2010;4(1):99–112.
18. Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease. In: *Advances in Genetics*. Academic Press Inc.; 2014. p. 245–94.
19. Mahley RW, Rall Jr SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1(1):507–37.
20. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014;383(9919):828–40.
21. Spinney L. Alzheimer's disease: The forgetting gene. *Nat News*. 2014;510(7503):26.
22. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE ε4/ε4) among patients

diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1–17.

23. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778–83.

24. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):563–9.

25. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(3):329–36.

26. Sajeev G, Weuve J, McQueen MB, Blacker D. Diabetes. The AlzRisk Database. *Alzheimer Research Forum*. 2014.

27. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009;66(3):336–42.

28. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, Bullain SS, DeMoss J, Aguirre C, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimer's Dement*. 2017 Feb 1;13(2):103–10.

29. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006–12.

30. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(6):718–26.

31. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448–60.

32. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;29(2):127–41.

33. Mendez MF, Paholpak P, Lin A, Zhang JY, Teng E. Prevalence of traumatic

brain injury in early versus late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015 Aug 11;47(4):985–93.

34. Albert MS, Butters N, Brandt J. Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. *Arch Neurol.* 1981;38(8):495–500.

35. Neary D, Snowden JS, Bowen DM, Sims NR, Mann DM, Benton JS, et al. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(2):163–74.

36. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: a 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol.* 1995;52(5):485–90.

37. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:795–804.

38. Bickel H, Bürger K, Hampel H, Schreiber Y, Sonntag A, Wiegele B, et al. Presenile dementia in memory clinics--incidence rates and clinical features. *Nervenarzt.* 2006;77(9):1079–85.

39. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(1):106–7.

40. Moschetti K, Barragan N, Basurto-Dávila R, Cummings PL, Sorvillo F, Kuo T. Mortality and productivity losses from Alzheimer disease among US adults aged 40 to 64 years, 1999 to 2010. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(2):165–8.

41. Eriksson H, Fereshtehnejad S-M, Falahati F, Farahmand B, Religa D, Eriksdotter M. Differences in routine clinical practice between early and late onset Alzheimer's disease: data from the Swedish Dementia Registry (SveDem). *J Alzheimer's Dis.* 2014;41(2):411–9.

42. Gerritsen AAJ, Bakker C, Verhey FRJ, de Vugt ME, Melis RJF, Koopmans RTCM, et al. Prevalence of comorbidity in patients with young-onset Alzheimer disease compared with late-onset: a comparative cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(4):318–23.

43. Chen Y, Sillaire AR, Dallongeville J, Skrobala E, Wallon D, Dubois B, et al. Low prevalence and clinical effect of vascular risk factors in early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2017;60(3):1045–54.
44. Kadohara K, Sato I, Kawakami K. Diabetes mellitus and risk of early-onset Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2017;24(7):944–9.
45. Palasí A, Gutiérrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liébana D, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol.* 2015 May 26;262(5):1238–46.
46. Kunkle BW, Vardarajan BN, Naj AC, Whitehead PL, Rolati S, Slifer S, et al. Early-onset Alzheimer disease and candidate risk genes involved in endolysosomal transport. *JAMA Neurol.* 2017;74(9):1113–22.
47. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015;77(1):43–51.
48. Nicolas G, Wallon D, Charbonnier C, Quenez O, Rousseau S, Richard AC, et al. Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early-onset Alzheimer disease: Input and lessons. *Eur J Hum Genet.* 2016 May 1;24(5):710–6.
49. Blauwendraat C, Wilke C, Jansen IE, Schulte C, Simón-Sánchez J, Metzger FG, et al. Pilot whole-exome sequencing of a German early-onset Alzheimer's disease cohort reveals a substantial frequency of PSEN2 variants. *Neurobiol Aging.* 2016;37:208–e11.
50. Barber IS, García-Cárdenas JM, Sakdapanichkul C, Deacon C, Zapata Erazo G, Guerreiro R, et al. Screening exons 16 and 17 of the amyloid precursor protein gene in sporadic early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar;39:220.e1–7.
51. Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2012;259(10):2182–8.
52. Slattery CF, Zhang J, Paterson RW, Foulkes AJM, Carton A, Macpherson K, et al. ApoE influences regional white-matter axonal density loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017 Sep;57:8–17.

53. De Luca V, Orfei MD, Gaudenzi S, Caltagirone C, Spalletta G. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Oct;266(7):599–606.
54. Bellenguez C, Charbonnier C, Grenier-Boley B, Quenez O, Le Guennec K, Nicolas G, et al. Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiol Aging.* 2017 Nov;59:220.e1-220.e9.
55. Se L, Rabinovici GD, Mayo MC. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70(2):327.
56. Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®.* 2012;27(6):413–20.
57. van der Flier WM, Pijnenburg Y Al, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurol.* 2011 Mar;10(3):280–8.
58. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):785–96.
59. Gour N, Felician O, Didic M, Koric L, Confort-gouny S, Gueriot C, et al. Functional Connectivity Changes Differ in Early and Late-Onset Alzheimer ' s Disease. 2013;00(February).
60. Lehmann M, Madison C, Ghosh PM, Miller ZA, Greicius MD, Kramer JH, et al. Neurobiology of Aging Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer ' s disease variants. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015;36(10):2678–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.029>
61. Smits LL, Pijnenburg YAL, Vlies AE Van Der, Bouwman H, Reuling IEW, Scheltens P, et al. Early onset APOE ε4 - negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains.
62. Ron Peterson JG-R. Alzheimer Disease and Other Dementias. In: Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, John C. Mazziotta SLP, editor. *Bradley's Neurology in Clinical*

Practice. 7th ed. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; 2016. p. 1380–421.

63. Whitwell JL, Jones DT, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Przybelski SA, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*. 2015 Mar;36(3):1245–52.

64. Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3461–73.

65. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants [Internet]. 2011. Available from: www.neurology.org.

66. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*. 2009 Nov;73(19):1571–8.

67. Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(1):33–40.

68. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004 Oct;63(7):1168–74.

69. Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, Baker SL, O'Neil JP, Janabi M, et al. Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. *Neurology*. 2011 May;76(21):1789–96.

70. Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH. Selective Disconnection of Specific Visual Association Pathways in Cases of Alzheimer's Disease Presenting with Balint's Syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1990 Mar 1;49(2):168–84. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005072-199003000-00008>

71. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical,

neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2732–49.

72. Jack CRJ, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257–62.

73. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2012 Jan;8(1):1–13.

74. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280–92.

75. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9.

76. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRJ, Kawas CH, et al. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9.

77. Jack CRJ, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535–62.

78. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):753–72.

79. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002 Apr;416(6880):535–9.

80. Klein WL. Synaptic targeting by A beta oligomers (ADDLS) as a basis for

memory loss in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2006 Jan;2(1):43–55.

81. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. 2013;(October):373–8.

82. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr;256(5054):184–5.

83. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:545–84.

84. Iwatsubo T. The gamma-secretase complex: machinery for intramembrane proteolysis. *Curr Opin Neurobiol*. 2004 Jun;14(3):379–83.

85. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*. 2010 Jan;67(1):122–31.

86. Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Vol. 9, *Nature reviews. Neurology*. England; 2013. p. 106–18.

87. Walker LC, Diamond MI, Duff KE, Hyman BT. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. *JAMA Neurol*. 2013 Mar;70(3):304–10.

88. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Nov;70(11):960–9.

89. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002 Jun;58(12):1791–800.

90. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.

91. Arriagada P V, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):631–9.

92. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, Buschke H, Katz M, Crystal H, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging*. 1999;20(6):573–9.
93. DeKosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002 Feb;51(2):145–55.
94. Fiford CM, Ridgway GR, Cash DM, Modat M, Nicholas J, Manning EN, et al. Patterns of progressive atrophy vary with age in Alzheimer’s disease patients. *Neurobiol Aging*. 2018 Mar;63:22–32.
95. Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL, Chui H, Relkin N, Small GW, et al. PRACTICE PARAMETER: DIAGNOSIS OF DEMENTIA (AN EVIDENCE-BASED REVIEW). 2001;
96. Desikan RS, Rafii MS, Brewer JB, Hess CP. An expanded role for neuroimaging in the evaluation of memory impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2075–82.
97. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer’s disease. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):720–30.
98. Aziz A-L, Giusiano B, Joubert S, Duprat L, Didic M, Gueriot C, et al. Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2017 Jun;54:22–30.
99. Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee J-M, Lee J-H, Kim GH, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2013 Jul;34(7):1921.e9-1921.e15.
100. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, Canu E, Filippi M, Rabinovici GD, et al. Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(2):351–64.

101. Hamelin L, Bertoux M, Bottlaender M, Corne H, Lagarde J, Hahn V, et al. Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 Nov;36(11):2932–9.
102. Dickerson B, Brickhouse M, McGinnis S, Wolk DA. Alzheimer disease: The influence of age on clinical heterogeneity through the human brain connectome. 2016;(December):1–13.
103. Park KH, Noh Y, Choi EJ, Kim H, Chun S, Son YD. Functional connectivity of the hippocampus in early- and vs. late-onset alzheimer's disease. *J Clin Neurol*. 2017 Oct 1;13(4):387–93.
104. Lockhart SN, DeCarli C. Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol Rev*. 2014 Sep;24(3):271–89.
105. Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, Narkhede A, Wasserman BT, Griffith EY, et al. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*. 2013 Apr;70(4):455–61.
106. Kantarci K, Gunter JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Senjem MS, Petersen RC, et al. Focal hemosiderin deposits and beta-amyloid load in the ADNI cohort. *Alzheimers Dement*. 2013 Oct;9(5 Suppl):S116-23.
107. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002 Jun;58(11):1629–34.
108. Ballarini T, Iaccarino L, Magnani G, Ayakta N, Miller BL, Jagust WJ, et al. Neuropsychiatric Subsyndromes and Brain Metabolic Network Dysfunctions in Early Onset Alzheimer ' s Disease. 2016;4247:4234–47.
109. Vanhoutte M, Semah F, Sillaire AR, Jaillard A, Kuchcinski G, Maureille A, et al. AC SC. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.009>

110. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009 Apr;62(1):42–52.
111. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2001 Jan 16;98(2):676 LP – 682. Available from: <http://www.pnas.org/content/98/2/676.abstract>
112. Machulda MM, Jones DT, Vemuri P, McDade E, Avula R, Przybelski S, et al. Effect of APOE ϵ 4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1131–6.
113. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, Price JL, Yan Z, D'Angelo G, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A β 42. *J Neurosci*. 2010 Dec;30(50):17035–40.
114. Teunissen CE, Otto M, Engelborghs S, Herukka SK, Lehmann S, Lewczuk P, et al. White paper by the Society for CSF Analysis and Clinical Neurochemistry: Overcoming barriers in biomarker development and clinical translation. Vol. 10, *Alzheimer's Research and Therapy*. BioMed Central Ltd.; 2018.
115. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun 1;15(7):673–84.
116. Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119–28.
117. Mattsson N, Lönneborg A, Boccardi M, Blennow K, Hansson O. Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. Vol. 52, *Neurobiology of Aging*. Elsevier Inc.; 2017. p. 196–213.
118. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment [Internet]. Vol. 302, *JAMA*. 2009. Available from: www.jama.com

119. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306–19.
120. Jack CRJ, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):665–80.
121. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2856–66.
122. Kantarci K, Lowe V, Przybelski SA, Weigand SD, Senjem ML, Ivnik RJ, et al. APOE modifies the association between A β load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*. 2012 Jan;78(4):232–40.
123. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011 Jan;305(3):275–83.
124. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012 Oct;72(4):578–86.
125. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):225–36.
126. Maass A, Landau S, Baker SL, Horng A, Lockhart SN, La Joie R, et al. Comparison of multiple tau-PET measures as biomarkers in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2017 Aug;157:448–63.
127. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016 May;139(Pt 5):1551–67.

128. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016 Jan;79(1):110–9.
129. Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929;87(1):527–70.
130. Adrian ED, Matthews BH. The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol*. 1934 Jul;81(4):440–71.
131. Jasper HH, Carmichael L. ELECTRICAL POTENTIALS FROM THE INTACT HUMAN BRAIN. *Science*. 1935 Jan;81(2089):51–3.
132. GIBBS FA, DAVIS H, LENNOX WG. THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM IN EPILEPSY AND IN CONDITIONS OF IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *Arch Neurol Psychiatry* [Internet]. 1935 Dec 1;34(6):1133–48. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1935.02250240002001>
133. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. MIT press; 2014.
134. Davis PA. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J Neurophysiol*. 1939;2(6):494–9.
135. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol*. 1939;2(6):500–14.
136. WALTER WG, COOPER R, ALDRIDGE VJ, McCALLUM WC, WINTER AL. Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature* [Internet]. 1964;203(4943):380–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/203380a0>
137. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965 Nov;150(3700):1187–8.
138. Jeffreys DA, Axford JG. Source locations of pattern-specific components of human visual evoked potentials. I. Component of striate cortical origin. *Exp Brain Res* [Internet]. 1972;16(1):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00233371>

139. Clark VP, Fan S, Hillyard SA. Identification of early VEP generators by retinotopic analyses. *Hum Brain Mapp.* 1995;2:170–87.
140. Di Russo F, Martínez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp.* 2002 Feb;15(2):95–111.
141. Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci.* 2000;4(11):432–40.
142. Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ. Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electro- physiological and neuroimaging evidence. 1998;
143. Mangun GR. Neural mechanisms of visual selective attention. 1995;4–18.
144. Ritter W, Simson R, Vaughan HG, Friedman D. A brain event related to the making of a sensory discrimination. Vol. 203, *Science*. US: American Assn for the Advancement of Science; 1979. p. 1358–61.
145. Vogel EK, Luck SJ. The visual N1 component as an index of a discrimination process. Vol. 37, *Psychophysiology*. Cambridge University Press; 2000.
146. Hopf J-M, Vogel E, Woodman G, Heinze H-J, Luck SJ. Localizing visual discrimination processes in time and space. *J Neurophysiol.* 2002 Oct;88(4):2088–95.
147. Kubová Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res.* 1995;35(2):197–205.
148. Niedeggen M, Wist ER. Characteristics of visual evoked potentials generated by motion coherence onset. *Cogn Brain Res.* 1999;8(2):95–105.
149. Luck SJ, Kappenman ES. ERP components and selective attention. In: *The Oxford handbook of event-related potential components*. New York, NY, US: Oxford University Press; 2012. p. 295–327. (Oxford library of psychology.).
150. Johannes S, Munte TF, Heinze HJ, Mangun GR. Luminance and spatial attention effects on early visual processing. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1995 Jul;2(3):189–205.

151. Clark VP, Hillyard SA. Spatial selective attention affects early extrastriate but not striate components of the visual evoked potential. *J Cogn Neurosci*. 1996 Sep;8(5):387–402.
152. Di Russo F, Martínez A, Hillyard SA. Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cereb Cortex*. 2003 May;13(5):486–99.
153. Gonzalez CMG, Clark VP, Fan S, Luck SJ, Hillyard SA. Sources of attention-sensitive visual event-related potentials. *Brain Topogr*. 1994;7(1):41–51.
154. Mangun GR, Hillyard SA, Luck SJ. Electro cortical substrates of visual selective attention. In: *Attention and performance 14: Synergies in experimental psychology, artificial intelligence, and cognitive neuroscience*. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1993. p. 219–43.
155. Gandhi SP, Heeger DJ, Boynton GM. Spatial attention affects brain activity in human primary. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(March):3314–9.
156. Somers DC, Dale AM, Seiffert AE, Tootell RBH. Functional MRI reveals spatially specific attentional modulation in human primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(4):1663–8.
157. Martínez A, Anllo-Vento L, Sereno MI, Frank LR, Buxton RB, Dubowitz DJ, et al. Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat Neurosci*. 1999 Apr;2(4):364–9.
158. Hillyard SA, Münte TF. Selective attention to color and location: An analysis with event-related brain potentials. *Percept Psychophys* [Internet]. 1984;36(2):185–98. Available from: <https://doi.org/10.3758/BF03202679>
159. Mangun GR, Hillyard SA. The spatial allocation of visual attention as indexed by event-related brain potentials. *Hum Factors*. 1987 Apr;29(2):195–211.
160. Mangun GR, Hillyard SA. Spatial gradients of visual attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1988;70(5):417–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469488900193>

161. EIMER M. An ERP study on visual spatial priming with peripheral onsets. *Psychophysiology* [Internet]. 1994 Mar 1;31(2):154–63. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb01035.x>
162. Eimer M. “Sensory gating” as a mechanism for visuospatial orienting: Electrophysiological evidence from trial-by-trial cuing experiments. *Percept Psychophys*. 1994;55(6):667–75.
163. Hopfinger JB, Mangun GR. REFLEXIVE ATTENTION MODULATES PROCESSING OF VISUAL STIMULI IN HUMAN EXTRASTRIATE CORTEX. *Psychol Sci*. 1998 Nov;9(6):441–7.
164. Luck SJ, Hillyard SA, Mouloua M, Woldorff MG, Clark VP, Hawkins HL. Effects of Spatial Cuing on Luminance Detectability: Psychophysical and Electrophysiological Evidence for Early Selection. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1994;20(4):887–904.
165. Mangun GR, Hillyard SA. Modulations of Sensory-Evoked Brain Potentials Indicate Changes in Perceptual Processing During Visual-Spatial Priming. 1991;17(4):1057–74.
166. Luck SJ. Multiple mechanisms of visual-spatial attention: recent evidence from human electrophysiology. *Behav Brain Res*. 1995 Nov;71(1–2):113–23.
167. Luck SJ. Neurophysiology of selective attention. In: *Attention*. Hove, England: Psychology Press/Erlbaum (UK) Taylor & Francis; 1998. p. 257–95.
168. Batty M, Taylor MJ. Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003 Oct;17(3):613–20.
169. Carretié L, Hinojosa JA, Martín-Loeches M, Mercado F, Tapia M. Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp*. 2004 Aug;22(4):290–9.
170. Carretié L, Hinojosa JA, López-Martín S, Tapia M. An electrophysiological study on the interaction between emotional content and spatial frequency of visual stimuli. *Neuropsychologia*. 2007 Mar;45(6):1187–95.

171. Foti D, Hajcak G, Dien J. Differentiating neural responses to emotional pictures: evidence from temporal-spatial PCA. *Psychophysiology*. 2009 May;46(3):521–30.
172. Keil A, Bradley MM, Hauk O, Rockstroh B, Elbert T, Lang PJ. Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology*. 2002 Sep;39(5):641–9.
173. Delplanque S, Lavoie ME, Hot P, Silvert L, Sequeira H. Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neurosci Lett*. 2004 Feb;356(1):1–4.
174. Hot P, Saito Y, Mandai O, Kobayashi T, Sequeira H. An ERP investigation of emotional processing in European and Japanese individuals. *Brain Res*. 2006 Nov;1122(1):171–8.
175. Smith NK, Cacioppo JT, Larsen JT, Chartrand TL. May I have your attention, please: Electrocortical responses to positive and negative stimuli. Vol. 41, *Neuropsychologia*. Smith, N. Kyle: Ohio Wesleyan U, Dept of Psychology, Phillips Hall, Delaware, OH, US, 43015, nksmith@cc.owu.edu: Elsevier Science; 2003. p. 171–83.
176. Rigoulot S, Delplanque S, Desprez P, Defoort-Dhellemmes S, Honoré J, Sequeira H. Peripherally presented emotional scenes: a spatiotemporal analysis of early ERP responses. *Brain Topogr*. 2008 Jun;20(4):216–23.
177. Olofsson JK, Polich J. Affective visual event-related potentials: arousal, repetition, and time-on-task. *Biol Psychol*. 2007 Apr;75(1):101–8.
178. Holmes A, Nielsen MK, Green S. Effects of anxiety on the processing of fearful and happy faces: an event-related potential study. *Biol Psychol*. 2008 Feb;77(2):159–73.
179. Mueller EM, Hofmann SG, Santesso DL, Meuret AE, Bitran S, Pizzagalli DA. Electrophysiological evidence of attentional biases in social anxiety disorder. *Psychol Med*. 2009 Jul;39(7):1141–52.
180. Mühlberger A, Wieser MJ, Herrmann MJ, Weyers P, Tröger C, Pauli P. Early cortical processing of natural and artificial emotional faces differs between lower and higher

socially anxious persons. *J Neural Transm* [Internet]. 2009;116(6):735–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0108-6>

181. Keil A, Müller MM, Gruber T, Wienbruch C, Stolarova M, Elbert T. Effects of emotional arousal in the cerebral hemispheres: a study of oscillatory brain activity and event-related potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2001 Nov;112(11):2057–68.

182. Weinberg A, Hajcak G. Beyond good and evil: the time-course of neural activity elicited by specific picture content. *Emotion*. 2010 Dec;10(6):767–82.

183. Weinberg A, Hajcak G. Electrocortical evidence for vigilance-avoidance in Generalized Anxiety Disorder. *Psychophysiology*. 2011 Jun;48(6):842–51.

184. Wright CE, Harding GF, Orwin A. Presenile dementia--the use of the flash and pattern VEP in diagnosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984 May;57(5):405–15.

185. Wright CE, Harding GF, Orwin A. The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. *Doc Ophthalmol*. 1986 Jan;62(1):89–96.

186. Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77(5):323–9.

187. Moore NC, Tucker KA, Jann MW, Hostetler RM, Coburn KL. Flash P2 delay in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995 May;19(3):403–10.

188. Cosi V, Vitelli E, Gozzoli L, Corona A, Ceroni M, Callieco R. Visual evoked potentials in aging of the brain. *Adv Neurol*. 1982;32:109–15.

189. Harding GFA, Wright CE, Orwin A. Primary presenile dementia: the use of the visual evoked potential as a diagnostic indicator. *Br J psychiatry*. 1985;147(5):532–9.

190. Wright CE, Furlong PL. Visual evoked potentials in elderly patients with primary or multi-infarct dementia. *Br J Psychiatry*. 1988;152(5):679–82.

191. Aguglia U, Gambarelli D, Farnarier G, Quattrone A. Different susceptibilities of the geniculate and extrageniculate visual pathways to human Creutzfeldt-Jakob disease (a

combined neurophysiological-neuropathological study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;78(6):413–23.

192. Coburn KL, Ashford JW, Moreno MA. Visual evoked potentials in dementia: Selective delay of flash P2 in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;

193. Brodie EE, Allan D, Brooks DN, McCulloch J, Foulds WS. Flash and pattern reversal visual evoked responses in normal and demented elderly. *Cortex.* 1992;28(2):289–93.

194. Swanwick GR, Rowan M, Coen RF, O'Mahony D, Lee H, Lawlor BA, et al. Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(1):82–6.

195. Ray PG, Meador KJ, Loring DW, Murro AM, Buccafusco JJ, Yang X-H, et al. Effects of scopolamine on visual evoked potentials in aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 1991;80(5):347–51.

196. Coben LA, Danziger WL, Hughes CP. Visual evoked potentials in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;55(2):121–30.

197. Pollock VE, Schneider LS, Chui HC, Henderson V, Zemansky M, Sloane RB. Visual evoked potentials in dementia: a meta-analysis and empirical study of Alzheimer's disease patients. *Biol Psychiatry.* 1989;25(8):1003–13.

198. Sloan EP, Fenton GW, Kennedy NSJ, MacLennan JM. Neurophysiology and SPECT cerebral blood flow patterns in dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91(3):163–70.

199. Grayson AS, Weiler EM, Sandman DE. Visual evoked potentials in early Alzheimer's dementia: an exploratory study. *J Gen Psychol.* 1995;122(1):113–29.

200. WRIGHT CE, DRASDO N, HARDING GFA. Pathology of the optic nerve and visual association areas: information given by the flash and pattern visual evoked potential, and the temporal and spatial contrast sensitivity function. *Brain.* 1987;110(1):107–20.

201. Daniels R, Harding GFA, Anderson SJ. Effect of dopamine and acetylcholine on the visual evoked potential. *Int J Psychophysiol.* 1994;16(2–3):251–61.
202. Moore NC. Visual Evoked Responses in Alzheimer ' s Disease: A Review. *28(3):137–42.*
203. Kavcic V, Fernandez R, Logan D, Duffy CJ. Neurophysiological and perceptual correlates of navigational impairment in Alzheimer ' s disease. *2006;736–46.*
204. Fernandez R, Kavcic V, Duffy CJ. Neurophysiologic analyses of low-and high-level visual processing in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68(24):2066–76.
205. Kubová Z, Kremláček J, Vališ M, Langrová J, Szanyi J, Vít F, et al. Visual evoked potentials to pattern, motion and cognitive stimuli in Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol.* 2010;121(1):37–49.
206. Yamasaki T, Goto Y, Ohyagi Y, Monji A, Munetsuna S, Minohara M, et al. Selective impairment of optic flow perception in amnesic mild cognitive impairment: evidence from event-related potentials. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):695–708.
207. Irimajiri R, Michalewski HJ, Golob EJ, Starr A. Cholinesterase inhibitors affect brain potentials in amnesic mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2007 May;1145:108–16.
208. Missonnier P, Deiber M-P, Gold G, Herrmann FR, Millet P, Michon A, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience.* 2007 Dec;150(2):346–56.
209. Schefter M, Werheid K, Almkvist O, Lönnqvist-Akenine U, Kathmann N, Winblad B. Recognition memory for emotional faces in amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 2013;20(1):49–79.
210. Deiber M-P, Meziane HB, Hasler R, Rodriguez C, Toma S, Ackermann M, et al. Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(2):335–49.

211. Li B-Y, Tang H-D, Chen S-D. Retrieval deficiency in brain activity of working memory in amnesic mild cognitive impairment patients: a brain event-related potentials study. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:54.
212. Fernandez R, Duffy CJ, Ave E. Neurophysiologic analyses of low- and high-level visual processing in Alzheimer disease. 2007;
213. Cheng P-J, Pai M-C. Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(9):1519–25.
214. Grieder M, Crinelli RM, Jann K, Federspiel A, Wirth M, Koenig T, et al. Correlation between topographic N400 anomalies and reduced cerebral blood flow in the anterior temporal lobes of patients with dementia. *J Alzheimer's Dis.* 2013;36(4):711–31.
215. Saavedra C, Iglesias J, Olivares EI. Event-related potentials elicited by face identity processing in elderly adults with cognitive impairment. *Exp Aging Res.* 2012;38(2):220–45.
216. Fide E, Emek-Savaş DD, Aktürk T, Güntekin B, Hanoğlu L, Yener GG. Electrophysiological evidence of altered facial expressions recognition in Alzheimer's disease: A comprehensive ERP study. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(10):1813–24.
217. Stothart G, Kazanina N, Näätänen R, Haworth J, Tales A. Early visual evoked potentials and mismatch negativity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2015;44(2):397–408.
218. Olichney JM, Iragui VJ, Salmon DP, Riggins BR, Morris SK, Kutas M. Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006 Jun;117(6):1319–30.
219. 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.
220. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish

population]. Turk Psikiyatri Derg [Internet]. 2002;13(4):273–81. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/12794644>

221. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 17(1):37–49.

222. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? Int psychogeriatrics. 2000 Jun;12(2):163–72.

223. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993 Nov;43(11):2412–4.

224. GÜRVİT İH, BARAN B. Demanslar ve kognitif bozukluklarda ölçekler. Nöropsikiyatri Arşivi. 2007;44(2):58–65.

225. Öktem Ö. A verbal test of memory processes. Arch Neuropsychiatry. 1992;29:196–206.

226. Wechsler D. Wechsler memory scale-revised. Psychol Corp. 1987;

227. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi; 2002.

228. Spreen O. Neurosensory center comprehensive examination for aphasia. Neuropsychol Lab. 1977;

229. Özdeniz E. Bir Grup Sağ Hemisfer ve Dikkat Testleri Performansına Yaş ve Eğitim Değişkenlerinin Etkisi. İstanbul Üniversitesi; 2001.

230. Emek Savaş DD, Yerlikaya D, G Yener G, Öktem Tanör Ö. Validity, Reliability and Normative Data of the Stroop Test Çapa Version. Turk Psikiyatri Derg. 2020;31(1):9–21.

231. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Pro-ed; 2001.

232. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills* [Internet]. 1958 Dec 1;8(3):271–6. Available from: <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
233. CANGÖZ B, KARAKOÇ E, SELEKLER K. İz sürme testi” nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatr Derg.* 2007;10(2):73–82.
234. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol.* 1978 Jun;35(6):364–7.
235. Riccio CA, Hynd GW. Validity of Benton’s Judgement of Line Orientation Test. *J Psychoeduc Assess* [Internet]. 1992 Sep 1;10(3):210–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/073428299201000301>
236. Kurt M, Karakaş S. Sağ serabral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatr Psikoloji, Psikofarmakol Derg.* 2000;8(4):251–65.
237. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset. 2004;
238. Başar E, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer’s disease. *NeuroImage Clin.* 2016;11:106–15.
239. Başar E, Femir B, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer’s disease. *NeuroImage Clin.* 2017;14:580–90.
240. Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG, Başar E. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage Clin.* 2013;3:39–46.
241. Yener GG, Kurt P, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimer’s Dis.* 2013;37(4):759–67.

242. Yener GG, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. The visual cognitive network, but not the visual sensory network, is affected in amnesic mild cognitive impairment: A study of brain oscillatory responses. *Brain Res.* 2014 Oct 17;1585:141–9.
243. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol.* 2016 Aug 1;133(1).
244. Guideline 9B: Guidelines on Visual Evoked Potentials 1 RECOMMENDED STANDARDS FOR VISUAL EVOKED POTENTIALS. 2008.
245. Celesia GG. Chapter 6 Visual evoked potentials. *Handb Clin Neurophysiol.* 2005;5(C):117–30.
246. Luck SJ, Fan S, Hillyard SA. Attention-related modulation of sensory-evoked brain activity in a visual search task. *J Cogn Neurosci.* 1993;5(2):188–95.
247. Pérez-Edgar K, Fox NA. Individual differences in children's performance during an emotional Stroop task: a behavioral and electrophysiological study. *Brain Cogn.* 2003 Jun;52(1):33–51.
248. Barceló F, Suwazono S, Knight RT. Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci.* 2000 Apr;3(4):399–403.
249. Celesia GG, DeMarco Jr PJ. Anatomy and physiology of the visual system. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1994;11(5):482–92.
250. Grill-Spector K, Malach R. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:649–77.
251. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, Barkhof F, Pijnenburg Y, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2015 Aug;36(8):2340–7.
252. Baumann TP, Duyar H, Sollberger M, Kuhle J, Regeniter A, Gomez-Mancilla B, et al. CSF-Tau and CSF-A β 1–42 in Posterior Cortical Atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2010;29(6):530–3. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000314679>

253. Bouwman FH, Schoonenboom NSM, Verwey NA, van Elk EJ, Kok A, Blankenstein MA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2009;30(12):1895–901. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458008000572>
254. Coppi E, Ferrari L, Santangelo R, Caso F, Pinto P, Passerini G, et al. Further evidence about the crucial role of CSF biomarkers in diagnosis of posterior cortical atrophy. *Neurol Sci* [Internet]. 2014;35(5):785–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1644-5>
255. de Souza LC, Corlier F, Habert M-O, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 2011 Jul 1;134(7):2036–43. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awr130>
256. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* [Internet]. 2011 Mar 1;82(3):240 LP – 246. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/82/3/240.abstract>
257. Magnin E, Paquet C, Formaglio M, Croisile B, Chamard L, Miguët-Alfonsi C, et al. Increased Cerebrospinal Fluid Tau Levels in Logopenic Variant of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2014;39:611–6.
258. Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, Bernasconi MP, Pinto P, Passerini G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers can play a pivotal role in the diagnostic work up of primary progressive aphasia. *J Alzheimer's Dis*. 2015;43(4):1429–40.
259. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, Quadrio I, Tholance Y, Rouaud O, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology* [Internet]. 2011 May 24;76(21):1782 LP – 1788. Available from: <http://n.neurology.org/content/76/21/1782.abstract>
260. Teng E, Yamasaki TR, Tran M, Hsiao JJ, Sultzer DL, Mendez MF. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Clinical Subtypes of Early-Onset Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014;37(5–6):307–14. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000355555>

261. Göpfert E, Schlykowa L, Müller R. Zur topographie des Bewegungs-VEP am Menschen. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1988;19(01):14–20.
262. Kubová Z, Kuba M, Hubacek J, ViT F. Properties of visual evoked potentials to onset of movement on a television screen. Doc Ophthalmol. 1990;75(1):67–72.
263. Kuba M, Kubová Z. Visual evoked potentials specific for motion onset. Doc Ophthalmol. 1992;80(1):83–9.
264. Probst T, Plendl H, Paulus W, Wist ER, Scherg M. Identification of the visual motion area (area V5) in the human brain by dipole source analysis. Exp Brain Res. 1993;93(2):345–51.
265. Bach M, Ullrich D. Contrast dependency of motion-onset and pattern-reversal VEPs: interaction of stimulus type, recording site and response component. Vision Res. 1997;37(13):1845–9.
266. Skrandies W, Jedynak A, Kleiser R. Scalp distribution components of brain activity evoked by visual motion stimuli. Exp brain Res. 1998;122(1):62–70.
267. Nakamura Y, Ohtsuka K. Topographical analysis of motion-triggered visual- evoked potentials in man. Jpn J Ophthalmol. 1999;43(1):36–43.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.

04.03.2016

Sayı : 223

Sayın Prof.Dr.Görsev YENER,

Kurulumuz tarafından 03.03.2016 tarih ve 2568-GOA protokol numaralı 2016/06-51 karar numarası ile görüşülen **“Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ONVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL 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:	2568-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER Nöroloji A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐