

GÜLCAN ÖZTÜRK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022

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

(DOKTORA TEZİ)

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA VE
SUBJEKTİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA
PROSPEKTİF BELLEK**

GÜLCAN ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
PROF. DR. İ. HAKAN GÜRVİT**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

En kıymetlilerime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tezin ortaya çıkmasına engin bilgi ve tecrübesiyle, ufuk açan soru ve değerlendirmeleriyle çok değerli katkılar sağlayan sevgili tez danışmanım Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT'e tüm emekleri için ve her zaman nazik ve hoşgörülü yaklaşımıyla zorlu tez sürecimi kolaylaştırdığı için çok teşekkür ederim.

Tez izleme jürimde yer alan ve nörogörüntüleme verilerinin toplanması ve analizi için verdiği çok değerli desteklerden dolayı Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'e,

Tez izleme jürimde yer alan ve prospektif bellek ölçümleri konusunda değerlendirmelerini paylaşan sevgili Prof. Dr. Sevtap CİNAN'a,

Tez savunma sınavı jürimde yer alarak değerli katkılarını esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ, Prof. Dr. Aslı DEMİRTAŞ TATLİDEDE ve Prof. Dr. Başar BİLGİÇ'e,

Çalışmada kullandığımız Sanal Hafta Testi konusundaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Peter RENDELL, Dr. Simon HAİMES ve Dr. Meral BOZDEMİR'e; Niyetler için Bellek Tarama Testi konusundaki desteği için Prof. Dr. Sarah RASKIN'e; Mental Oryantasyon Görevi konusundaki desteği için Gregory PETERS-FOUNSHTEIN, Amnon DAFNI-MEROM'a ve bu görevin hazırlanması aşamasındaki teknik yardımları için Dr. Ali BAYRAM'a,

Nörogörüntüleme verilerinin toplanmasındaki emekleri için Kardelen ERYÜREK ve Dr. Gözde KIZILATEŞ EVİN'e ve verilerin analizindeki emekleri için Emre Harı ve Dr. Ali BAYRAM'a,

Nöropsikolojik testlerin uygulanışı ve değerlendirilmesi konusundaki desteklerinden dolayı Dr. Deniz BÜYÜKGÖK, Dr. Şükriye AKÇA KALEM, Dr. Elif YILDIRIM ve Jbid DURSUN UNCU'ya,

Tez çalışması için gönüllü olan tüm katılımcılara,

Lise yıllarımda bana felsefenin ve psikolojinin kapılarını aralayan sevgili hocam Özcan ALP'e, lisans yıllarımda ise yolumu bilişsel psikolojinin büyüğü dünyasına çevirmemi sağlayan sevgili hocam Prof. Dr. Hasan Gürkan TEKMAN'a ve ardından

sinirbilimin zorlu ama baş döndüren yolculuğunda rehberimiz olan İstanbul Üniversitesi Sinirbilim Anabilim Dalı'nın pek kıymetli hocalarına,

Doktora eğitim sürecimdeki maddi-manevi destekleriyle hayatımı kolaylaştıran sevgili Azize ve Ergün ŞAHİN'e, Şükrü ve Sevginar ÖZTÜRK'e,

Zorlu tez yazım sürecimi kolaylaştıran, yeniden yeniden motive olmamı sağlayan ve tezimi hayatımı güzelleştiren, anlamlandıran bir araç haline getiren tüm sevdiklerime,

Eğitimim süresince ve tüm hayatım boyunca sevgisiyle, şefkatiyle desteğini hiç esirgemeyen sevgili anneme ve babama,

Ve son olarak hangi kelimeleri kullansam, ona olan duygularımı anlatmada eksik kalacağına inandığım sevgili yol arkadaşım Mehmet ÖZTÜRK'e en içten teşekkürleri sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prospektif Bellek (PB)	3
2.1.1. Tanımı ve Özellikleri	3
2.1.2. PB Görevlerinin Özellikleri ve PB Türleri	4
2.1.3. PB'yi Değerlendirme Yöntemleri	6
2.1.4. PB Kuramları	9
2.1.4.1. Test-Bekle-Test-Çık Kuramı.....	9
2.1.4.2. Çoklu Süreçler Kuramı	9
2.1.4.3. PB'de Hazırlayıcı Dikkat ve Bellek Teorisi.....	11
2.1.4.4. Dinamik Çoklu Süreçler Çerçevesi	12
2.1.5. PB Aşamaları ve Kognitif İşlevdeki Bozulmaların Bu Aşamalara Etkisi	13
2.1.6. PB'nin Nöral Temelleri.....	15
2.1.6.1. Anterior Prefrontal Korteks.....	19
2.1.6.2. Frontoparietal Ağlar	21
2.1.6.3. Anterior ve Posterior Singulat Korteks, İnsula	23
2.2. Alzheimer Hastalığı (AH).....	25
2.2.1. Tanımı ve Önemi	25
2.2.2. Genetik Özellikleri ve Risk Faktörleri	26
2.2.3. AH Nöropatolojisi.....	27
2.2.3.1. Amiloid Plaklar	27
2.2.3.2. Nörofibriler Yumaklar (NFY).....	29

2.2.4. AH Klinik Evreleri.....	30
2.2.5. AH'yi En Erken Zamanda Yakalama Çabası: Subjektif Kognitif Düşüş	34
2.2.6. AH Sürekliliğinde Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri	37
2.2.6.1. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallığı	37
2.2.6.2. AH'de Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallığı	38
2.2.6.3. AH'de Dinlenim Durumu Bağlantısallığı Neyle İlişkili?	40
2.2.7. AH Sürekliliğinde PB Bozukluğu.....	41
2.2.8. AH, PB ve Fonksiyonel Bağlantısallık İlişkisi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Katılımcılar	46
3.2. Araştırmada Kullanılan Materyaller	46
3.2.1. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri	46
3.2.2. Nöropsikolojik Değerlendirme	48
3.2.3. PB'nin Değerlendirilmesi	52
3.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	54
3.4. İşlem (Araştırma Prosedürü).....	55
3.5. Verilerin Analizi	56
3.5.1. Nörogörüntüleme Verilerinin Analizi.....	56
3.5.1.1. Ön İşleme	56
3.5.1.2. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri.....	57
3.5.2. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme Verilerinin Analizi	58
3.5.3. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerinin Analizi	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. Nörogörüntüleme Bulguları	60
4.2. Demografik Özelliklere, Kognitif ve Affektif Tarama Testlerine İlişkin Bulgular	63
4.3. Nöropsikolojik Değerlendirmelere İlişkin Bulgular	65
4.4. PB Performansına İlişkin Bulgular	68
4.4.1. Niyetler için Bellek Tarama Testi Ölçümlerine İlişkin Bulgular.....	68
4.4.2. Sanal Hafta Testi Ölçümlerine İlişkin Bulgular.....	69
4.4.2.1. Tam Başarı Oranı için Bulgular	70
4.4.2.2. Başarı Oranı için Bulgular	71
4.4.2.3. Yapılmayan Görev Oranı için Bulgular	73

4.4.2.4. PB Görevlerini Tanıma Bulguları	75
4.5. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerine İlişkin Bulgular	76
4.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı ve Bağlantısallık Arasındaki İlişki.....	76
4.5.2. Eğitimin, Amiloid Beta Düzeyi ve Bağlantısallık ile İlişkisi.....	77
4.5.3. Amiloid Beta Düzeyi ve Bağlantısallık İlişkisinde Eğitimin Düzenleyici Rolü	79
5. TARTIŞMA	81
5.1. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulgularının Değerlendirilmesi	81
5.2. PB Sonuçlarının Değerlendirilmesi	86
5.3. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri ile Nöropsikolojik Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	90
5.4. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	92
5.5. Çalışmanın Katkıları, Kısıtlılıkları ve Öneriler	104
KAYNAKLAR	108
FORMLAR	137
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	141

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: PB görevinin farklı aşamaları için aktivasyon bölgeleri	16
Tablo 2-2: PB'ye İlişkin Beyin Alanları ve İşlevleri	18
Tablo 2-3: AH Biyobelirteç Profili ve Kategorileri	32
Tablo 2-4: AH Kognitif Sürekliliğinin Sendromal Aşamaları	33
Tablo 4-1: NBS Analizi Sonucunda Saptanan Merkez Tohum Bölgeleri ve Diğer Bölgelerle Olan İstatistiksel Olarak Anlamlı Bağlantılar	60
Tablo 4-2: Demografik özelliklere ilişkin bulgular	64
Tablo 4-3: Kognitif ve affektif tarama testlerine ilişkin gruplar arası karşılaştırma bulguları	64
Tablo 4-4: KFE ve PRMQ için grup içi karşılaştırma bulguları	65
Tablo 4-5: Klasik nöropsikolojik testlere ilişkin bulgular	66
Tablo 4-6: WCST alt puanlarına ilişkin bulgular	66
Tablo 4-7: FCSRT alt puanlarına ilişkin bulgular	67
Tablo 4-8: DMS48 testine ilişkin bulgular	67
Tablo 4-9: MOT ES değerlerine ilişkin bulgular	68
Tablo 4-10: MIST PB ölçümlerine ilişkin 2x2x2 son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA analizi bulguları	68
Tablo 4-11: Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisinin erteleme süresine göre post hoc karşılaştırmaları	69
Tablo 4-12: Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisinin görev türüne göre post hoc karşılaştırmaları	69
Tablo 4-13: Tam başarı oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları	70
Tablo 4-14: Tam başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları	71
Tablo 4-15: Başarı oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları	72
Tablo 4-16: Başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları	72

Tablo 4-17: Yapılmayan görev oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları	73
Tablo 4-18: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin görev türlerine göre post hoc karşılaştırmaları	73
Tablo 4-19: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin gruplara göre post hoc karşılaştırmaları	74
Tablo 4-20: SHT tanıma testi için 2x2x2 son faktörde tekrar ölçümlü ANOVA analizi bulguları	75
Tablo 4-21: SHT tanıma testi için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları	76
Tablo 4-22: BOS Aβ miktarı ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları	77
Tablo 4-23: Eğitim yılı ile NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları	78
Tablo 4-24: Yüksek eğitim grubu için BOS Aβ düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: PB'nin süreç modeli	14
Şekil 2-2: Amiloid kaskad hipotezinin önerdiği AH'ye giden temel patojenik olaylar dizisi	29
Şekil 2-3: Preklinik evre eklenerek genişletilen AH dinamik biyobelirteç hipotetik modeli	31
Şekil 3-1: SHT ekran görüntüsü	53
Şekil 4-1: FC analizi (NBS) sonucunda ortaya çıkan merkez tohumların bağlantıları ..	61
Şekil 4-2: FC analizi (NBS) sonucunda ortaya çıkan FC örüntülerinin 3 boyutlu beyin üzerindeki gösterimi	62
Şekil 4-3: Grupların bağlantısallık değerleri karşılaştırmasına ilişkin bar grafiği.....	63
Şekil 4-4: Tam başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi.....	71
Şekil 4-5: Başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi	72
Şekil 4-6: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin, görev türlerine göre karşılaştırması	74
Şekil 4-7: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin, gruplara göre karşılaştırması	75
Şekil 4-8: BOS A β düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalaması arasındaki korelasyon grafiği	77
Şekil 4-9: Eğitim yılı ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalaması arasındaki korelasyon grafiği	78
Şekil 4-10: BOS A β düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalaması arasındaki ilişkide eğitimin düzenleyici rolü.....	80

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC:	Anterior Singulat Korteks
ACE-R:	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Gözden Geçirilmiş
A β :	Amiloid Beta
AH:	Alzheimer Hastalığı
aHKB:	Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk
aPFC:	Anterior Prefrontal Korteks
APOE:	Apolipoprotein E
APP:	Amiloid Prekürsör Protein
ANOVA:	Varyans Analizi
AT(N):	Amiloid Beta Birikimi, Patolojik Hiperfosforile-Tau, Nörodejenerasyon
BA:	Brodman Alanı
BFR:	Benton Yüz Tanıma Testi
BOLD:	Kandaki Oksijen Düzeyine Bağlı
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
ÇSK:	Çoklu Süreçler Kuramı
DMN:	Olağan Durum Ağı
DMS48:	Gecikmeli Örneklerle Eşleştirme Görevi 48
EBAAH:	Erken Başlangıçlı Ailesel Alzheimer Hastalığı
END:	Ertelenen Niyetlere Dikkat
ES:	Etki Puanı
FC:	Fonksiyonel Bağlantısallık
FCSRT:	Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi
FEF:	Frontal Göz Alanı
fMRG:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GDÖ:	Geriatrik Depresyon Ölçeği
HKB:	Hafif Kognitif Bozukluk
IWG:	Uluslararası Çalışma Grubu
JLO:	Çizgi Yönü Belirleme Testi

KFE: Kognitif Fonksiyon Envanteri
KFE-ÇPB: Kognitif Fonksiyon Envanteri-Çalışma Partneri Bildirimi
KFE-KB: Kognitif Fonksiyon Envanteri-Kendilik Bildirimi
Mdn: Medyan
MFG: Orta Frontal Girus
MIST: Niyetler için Bellek Tarama Testi
MNI: Montreal Nöroloji Enstitüsü
MOT: Mental Oryantasyon Görevi
NBS: Ağ Temelli İstatistik
NIA-AA: Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği
NFY: Nörofibriler Yumaklar
Ort: Ortalama
OTPB: Olay Temelli Prospektif Bellek
PAM: Prospektif Bellekte Hazırlayıcı Dikkat ve Bellek
PB: Prospektif Bellek
PCC: Posterior Singulat Korteks
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PFC: Prefrontal Korteks
PRMQ: Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi
RB: Retrospektif Bellek
RBMT: Rivermead Davranışsal Bellek Testi
ROI: İlgi Bölgesi
RPA-ProMem: Kraliyet Prensi Alfred Prospektif Bellek Testi
rs-FC: Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallığı
SHT: Sanal Hafta Testi
SKD: Subjektif Kognitif Düşüş
SH: Standart Hata
SMA: Suplemler Motor Alan
SMMT: Standardize Mini Mental Test
SS: Standart Sapma

SPM: İstatistiksel Parametrik Haritalama

SMG: Supramarginal Girus

ET: Eko Zamanı

TR: Yineleme Zamanı

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

ZTPB: Zaman Temelli Prospektif Bellek



ÖZET

Öztürk, G. (2022). Hafif Kognitif Bozuklukta ve Subjektif Kognitif Bozuklukta Prospektif Bellek. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmada demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki kişilerin prospektif bellek becerisinin ve bununla ilgili dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bağlantısallıkla beyin omurilik sıvısı belirteçleri arasındaki ilişki incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya hafif kognitif bozukluğu olan 30, subjektif kognitif bozukluğu olan 30 kişi katılmıştır. Prospektif belleği değerlendirmede Sanal Hafta Testi (SHT) ve Niyetler için Bellek Tarama Testi (MIST) kullanılmıştır. Katılımcıların MIST prospektif bellek puanları regresör olarak kullanılarak Ağ Temelli İstatistikle fonksiyonel bağlantısallıkları incelenmiştir. Katılımcılar, bağlantısallık özelliklerine göre iki gruba ayrılmıştır. Gruplar bağlantısallık değerleri, prospektif bellek ve diğer nöropsikolojik değerlendirmeleri, beyin omurilik sıvısı değerleri bakımından karşılaştırılmıştır. Bağlantısallığın eğitim ve amiloid-beta(A β) düzeyiyle ilişkisi incelenmiştir.

Bağlantısallık analizi sonucunda orta frontal girus, supramarginal girus ve anterior singulat girus alanları merkez tohum bölgeler olarak belirlenmiştir. Orta frontal girus ve supramarginal girusun birbiriyle ve posterior singulat korteksle, anterior singulat girusunsa premotor alanlarla bağlantısallığı görülmüştür.

Yüksek bağlantısallık grubu prospektif bellek ölçümünde ve bazı nöropsikolojik değerlendirmelerde daha iyi performans göstermiştir. SHT yapılmayan görev oranı sonuçları, düşük bağlantısallık grubunun daha ziyade spontan geri getirmeyi gerektiren görevlerde bozulma yaşadığını göstermektedir.

Yüksek bağlantısallık grubunun, beyin A β birikimi daha yüksektir. Ayrıca A β birikimiyle ilişkili olarak bağlantısallığın arttığı ve bu artışın daha yüksek eğitim yılıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum A β birikiminin bozucu etkisine karşı yüksek kognitif rezervle ilişkili bir telafi mekanizması düşündürmektedir. Ayrıca yüksek nöral aktivite veya bağlantısallığın bir sonucu olarak A β birikimi artmış olabilir. Her iki durumda da kesitsel olarak daha yüksek bağlantısallık ve beraberinde daha iyi bir kognisyon gösterilmesine rağmen, subjektif kognitif gerileme bildirilmesi demansa doğru ilerlemede gizli bir riski açığa çıkarır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk, Prospektif Bellek, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Bağlantısallık

ABSTRACT

Ozturk, G. (2022). Prospective Memory in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Impairment. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. Istanbul.

The aim of this study is to investigate prospective memory and its related resting state functional connectivity of individuals with pre-dementia cognitive impairment continuum. Another goal is to examine the relationship between connectivity and cerebrospinal fluid markers.

Thirty subjects with mild cognitive impairment and 30 subjects with subjective cognitive impairment participated in the study. The Virtual Week Test(VWT) and the Memory for Intentions Screening Test(MIST) were used to assess prospective memory. Functional connectivity was investigated with Network Based Statistics using MIST prospective memory scores as regressor. Participants were divided into two groups according to their connectivity characteristics. The groups were compared in terms of connectivity values, neuropsychological evaluations, and cerebrospinal fluid values. The relationship of connectivity with education and amyloid-beta(A β) level was examined.

As a result of connectivity analysis, middle frontal gyrus, supramarginal gyrus and anterior cingulate gyrus areas were determined as central seed regions. Interconnection of the middle frontal gyrus and supramarginal gyrus with each other and with the posterior cingulate cortex was observed.

The high connectivity group performed better on prospective memory measurement and some neuropsychological assessments. The results of VWT proportion of miss task indicate that the low connectivity group suffered more impairment in tasks that required spontaneous retrieval.

The high connectivity group had higher brain A β accumulation. Additionally, it was observed that connectivity increased in relation to A β accumulation and this increase was associated with higher education level. This suggests a compensatory mechanism associated with high cognitive reserve against the deteriorating effect of A β accumulation.

Keywords: Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Magnetic Resonance Imaging, Prospective Memory, Connectivity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İleriye dönük/yönelik bellek olarak da dilimizde kullanılan prospektif bellek (PB) kişinin yapmaya niyetlendiği işlerini ilgili koşullar oluştuğunda veya zamanı gelince hatırlayıp yapmasını ifade eder. Episodik belleğin gelecekle ilgili niyetlerin oluşturulması, sürdürülmesi ve yürütülmesini içeren bir parçasıdır (Karantzoulis ve ark. 2009). Bir uyarı veya hatırlatma olmaksızın, kişinin niyetlerini hatırlayıp yapmasını gerektirir. Episodik bellek, yürütücü işlevler, motivasyon, üstbiliş gibi değişkenlerin PB üzerinde önemli etkileri vardır (Kliegel ve ark. 2011). Günlük yaşam aktiviteleri açısından PB problemleri sık bir şikayet konusudur. Özellikle bellek problemleriyle ilgili yardım arayan yaşlılarda ve iş yoğunluğu fazla olanlarda önemli bir sorundur. Randevuları kaçırmak, ilaçlarını zamanında almamak, fırındaki yemeği yakmak, eve giderken ekmek alacağını unutmak, söz verdiği veya planladığı işleri yapmayı unutmak günlük hayatta sık karşılaşılan PB problemleridir. Son on yılda PB'ye ilişkin araştırmaların oldukça arttığı görülmektedir. Farklı klinik gruplarda PB becerisinin bozulduğu, hatta bu bozulmanın hastalığın erken bir habercisi olabileceği düşünülmektedir (Henry 2021).

Alzheimer hastalığı (AH) yaşlı nüfusun artmasıyla ciddi bir sağlık sorunu haline gelen nörodejeneratif bir hastalıktır; en sık demans nedenidir. AH, demans öncesinde uzun bir prodromal döneme sahiptir ve bu süreç hastalığın erken teşhisinde kullanılabilecek farklı değerlendirme yöntemleri bulmak/geliştirmek için araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Özellikle kişilerin semptom göstermediği ve geleneksel nöropsikolojik ölçüm araçlarıyla tespit edilemeyen preklinik evre, hastalığın erken teşhis ve müdahalesi için özellikle önem taşımaktadır. PB değerlendirmelerinin, AH'nin erken dönemde belirlenmesinde fayda sağladığı görülmüştür (Rabin ve ark. 2014; Aronov ve ark. 2015). Ayrıca nörogörüntüleme çalışmalarının, özellikle dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısalılığına (rs-FC) ilişkin değerlendirmelerin AH sürekliliğindeki kişileri belirlemede oldukça faydalı olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki kişilerin PB becerisinin çeşitli araçlarla değerlendirilmesi ve PB becerisi ile ilişkili rs-FC'nin incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca beyin omurilik sıvısı belirteçlerinin de bu değişkenlerle ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. PB değerlendirmelerde ülkemiz

için yeni sayılabilecek iki test olan Sanal Hafta Testi (SHT, Rendell ve Craik 2000) ve Niyetler için Bellek Tarama Testi (Memory for Intentions Screening Test/MIST, Raskin 2009) kullanılmıştır. Bu bağlamda MIST'in ülkemizde kullanımı için çevirisi yapılmış ve dilimize adaptasyonu yapılan SHT (Bozdemir 2017) ise yaşlı popülasyonda kullanmak üzere yeniden düzenlenmiştir. Böylelikle lkemizde PB lmleri için özellikle yaşlı popülasyonda klinik değerlendirmede kullanılabilecek ölçüm araçlarının sunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prospektif Bellek (PB)

2.1.1. Tanımı ve Özellikleri

PB episodik belleğin gelecekle ilgili niyetlerin oluşturulması, sürdürülmesi ve yürütülmesini içeren bir parçasıdır (Karantzoulis ve ark. 2009). Doğrudan ve açıktan bir ipucu olmaksızın gelecek zamanda bir faaliyeti yerine getirmeyi hatırlama (Kazui ve ark. 2005) veya ertelenen niyetleri yerine getirmeyi hatırlamaya izin veren kognitif yetenek (Costa, Caltagirone ve ark. 2011) olarak tanımlanmıştır. Gelecekte yerine getirilecek eylemler için olan bellektir (Einstein ve McDaniel 1990). Yapmayı planladığımız bir işi, vakti geldiğinde yapmayı hatırlayıp faaliyete geçirmemizi ifade eder. PB’de niyetlenilen eylemi yerine getirme kararını, hedeflenen olay meydana geldiğinde ya da belirlenen zaman sona erdiğinde, dışsal açık bir hatırlatıcı olmaksızın, kişinin kendi aktive etmesi yani kendi hatırlayıp ilgili davranışı gerçekleştirmesi söz konusudur (Costa, Caltagirone ve ark. 2011). Mesela kişiye önemli bir işi sırasında bir telefon gelir; şu an hiç müsait olmadığını, işi bittiğinde arayacağını söyler. Müsait olduğunda, kişinin bunu hatırlayıp araması PB’ye ilişkindir; kişinin bu planını veya niyetini vakti geldiğinde kendi hatırlayıp yerine getirmelidir.

Genellikle bellekle ilgili laboratuvar çalışmaları geçmiş zamanda öğrenilmiş bilgilerle ilgilidir, yani retrospektik belleği (RB) konu edinir. RB ile ilgili serbest hatırlama, ipucuyla hatırlama, tanıma gibi tipik açık/deklaratif bellek türündeki laboratuvar testlerinin ortak bir özelliği, deneycinin bir noktada katılımcıyı hatırlamaya yönlendirmesidir. Bu yönlendirme spesifik (“Bu kelime, daha önce çalıştığınız listede var mıydı?”) ve daha genel (“Çalıştığınız listedeki kelimeleri hatırlayın”) olabilir. PB görevlerinde ise dışsal bir fail, hatırlamaya yönlendirmez: kişiye ondan ne beklendiği sorulmaz ya da hedef kelime gösterildiğinde, ‘Basman beklenen tuşa basmayı hatırla.’ gibi bir yönerge verilmez. Onun yerine kişi ne yapması gerektiğini kendi hatırlamalıdır yani önce hatırlamayı hatırlayacaktır. Kişi bir hatırlatıcının yönlendirmesi olmaksızın hem öğrendiği bilgiyi hatırlamalıdır hem de uygun bir zaman noktasında, bu bilgiyi eyleme dökmelidir (Einstein ve McDaniel 1990). PB görevlerinde niyetin gerçekleştirilmesi gerektiğini işaret eden ipuçları, diğer görevlerin veya durumların doğal bir parçası olarak görünür, devam eden diğer etkinliklere gömülüdür. Niyetin

yapılması gereken ipucu oluştuğunda, kişinin bu ipuçları kendiliğinden tanınması gerekir (Craik 1986; Einstein ve McDaniel 1996).

PB görevini yerine getirebilmek için niyetin içeriğini de hatırlaması gerekir yani RB'ye ihtiyaç vardır. Bu bağlamda Einstein ve McDaniel (1990, 1996) başarılı bir PB performansı için 2 bileşen tanımlanmıştır: retrospektif ve prospektif bileşen. Retrospektif bileşen için, kişinin ne yapması gerektiğini hatırlaması gerekir, yani kişi niyetin yapılmasını işaret eden hedef olayı ve gerçekleştireceği eylemi hatırlamalıdır. Prospektif bileşen içinse, kişi uygun olayda/zamanda eylemi gerçekleştirmeyi hatırlamalıdır. Yani retrospektif bileşen için ne yapılması gerektiği, niyetin içeriği hatırlanmalıyken, prospektif bileşen için hatırlamayı hatırlamak gerekir. Prospektif bileşen daha çok yürütücü işlevlerle ilişkilendirilirken; retrospektif bileşen, deklaratif /episodik bellek yetenekleriyle ilişkili görülmektedir (Costa, Caltagirone ve ark. 2011; Spíndola ve Brucki 2011).

Son yıllarda temel bazı sebeplerle PB konusunda çalışmaların hızla artış gösterdiği dikkat çekmektedir (Kliegel ve Martin 2003). Öncelikle, PB insanların gündelik bellek problemleri içinde oldukça önemli yer tutmaktadır. Klinik bağlamda önemli bir konudur: bellek şikayetleriyle kliğine başvuranlarda PB'ye ilişkin belirtiler oldukça fazladır, klinisyenler için PB'nin altta yatan mekanizmaları ve PB için rehabilitasyon teknikleri ilgi konusudur. Teorik açıdan da önemlidir: RB ile benzerlikleri-farkları, yaşam boyu gelişimi, yaşlanmanın etkisi, altında yatan mekanizmalar vb. araştırmacıların ilgilendiği konulardır.

2.1.2. PB Görevlerinin Özellikleri ve PB Türleri

Burgess ve arkadaşları (2003) çeşitli çalışmalar çerçevesinde, PB görevlerinin temel özellikleri şu şekilde özetlenmiştir:

- Yürütülecek bir veya birden fazla niyet vardır.
- Niyetlenilen eylem, niyetin oluşturulmasının hemen ardından gerçekleştirilemez. Niyetin oluşturulması ve eyleme geçmek için uygun zamanın ortaya çıkması arasında bir gecikme süresi “(akılda) tutma aralığı (retention interval)” olur.
- Niyet belirli bir durumda, bir geri getirme bağlamında gerçekleştirilmelidir.

- Niyetin oluşturulması ile eyleme geçmek için uygun zamanın ortaya çıkması arasındaki gecikme süresi veya tutma aralığı, “süregiden/devam eden görev (ongoing task)” olarak bilinen aktivite ile doldurulur.
- Süregiden görev, gecikme süresince niyetin sürekli, bilinçli provasını engeller. Bu durum, süregiden faaliyetin çok fazla dikkat isteyen kaynaklar gerektirmesiyle veya gecikme süresinin çok uzun olmasıyla sağlanır.
- PB ipucu veya geri getirme bağlamı, süregiden görevin performansını engellemez veya doğrudan kesintiye uğramaz. Bu sebeple niyet sahnelenmesini, kişi kendi başlatır (self-initiated).
- PB içeren çoğu durumda, katılımcıya hatalarla ilgili anında geri bildirim verilmez.

Literatür incelendiğinde, farklı türde PB görevlerinin olduğu görülmektedir: Zaman temelli, olay temelli, aktiviteye bağlı ve alışılmış/sürekli görevler. Einstein ve McDaniel (1990) iki PB türü tanımlamıştır ve karşılaştırmıştır: Olay temelli PB (OTPB) ve zaman temelli PB (ZTPB). OTPB görevinde, belli dışsal bir uyaran meydana geldiğinde, niyetlenilen eylem gerçekleştirilir (ör., otobüs şoförünün size ineceğiniz durakta haber vermesi). Burada hatırlamayı uyaran dışsal bir ipucu vardır ve aslında sadece bu dışsal ipucunun olduğu bağlamda hatırlamak uygundur. ZTPB görevlerinde ise, kişi belli bir zamanda veya belli bir zaman aralığı geçtikten sonra eylemi gerçekleştirmeyi hatırlamalıdır. Böyle durumlarda açık, spesifik bir dışsal ipucu yoktur; izlemeyi ve niyetlenilen eylemi başlatmayı kişinin kendisi hatırlaması gerekir (ör., fırını 20 dk. sonra kapatmanız söylendiğinde, zamanı gelince bunu hatırlayıp yapmalısınız). OTPB ve ZTPB görevlerinde başarılı bir hatırlama için geri getirme süreçlerini kişinin kendi kendine başlatma gerekliliği farklılaşmaktadır. OTPB’de niyetin gerçekleştirilmesi belli bir olaya bağlandığı için, buna işaret eden uyaranlar niyeti hatırlamak için birer ipucu olur, hatırlamayı kolaylaştırır. ZTPB’de ise OTPB’dekine benzer bir ayırıcı uyaran yoktur; belli bir zaman noktası için saat, takvim gibi göstergeler olsa da ilgili zamana ilişkin olarak özel bir uyarıcılıkları yoktur. PB görevlerinde RB görevlerindeki (serbest hatırlama, ipucuyla hatırlama, tanıma) gibi başarılı bir hatırlama için geri getirme süreçlerini kişinin kendisinin başlatması gerekliliği düzeyi değişebilir: ZTPB görevleri, OTPB’ye göre buna daha fazla ihtiyaç duyar.

Zaman ve olay temelli görevler dışında daha az çalışılan PB türleri olarak aktiviteye dayalı görevler ile alışılmış/sürekli/mutat (habitual) görevlerdir (Pereira 2018). Aktiviteye dayalı görevler, niyetin geri getirilmesinin işareti başka bir aktivitenin sonu veya başlangıcı ile ilişkili olduğu görevlerdir (ör., sınavın bitince, görevliye haber ver); sürekli görevler ise tekrarlayan ve rutin türden aktiviteler olan görevler (ör., her gün aynı saatte antibiyotik al).

2.1.3. PB'yi Değerlendirme Yöntemleri

PB değerlendirmelerini, subjektif ve objektif değerlendirmeler olarak ele almak mümkündür. Objektif olanlar, farklı performans göstergelerinin toplanmasının mümkün olduğu, belirli talepleri olan, varsayımsal bir senaryo sunan tüm davranışsal görevleri içerirken, subjektif değerlendirmeler, kişilerin günlük PB yetenekleri ve algılanan bozulmaların sıklığı hakkında kişisel bir yargıda bulunmalarını gerektiren tüm öz-bildirim ölçümlerini içerir (Pereira 2018).

Objektif PB değerlendirmeleri altında ele alınabilecek yöntemlerden temel biri araştırmacılar tarafından oluşturulan, genellikle bilgisayarda uygulanan, deneysel görevlerdir. PB görevlerinin bahsedilen özellikleri ve türleri çerçevesinde çok çeşitli görevler oluşturulabilir. Sıklıkla süregiden görevin tek başına sunulduğu kontrol koşulu ile ek bazı talimatlarla bir PB görevinin eklendiği koşul arasında ortalama tepki süresi veya tepki doğruluğu farkları belirlenerek karşılaştırmalar yapılır. Deneysel laboratuvar paradigmaları alanın güçlendirilmesinde oldukça önem taşır; ancak bu deneylerin, kişilerin günlük hayattaki PB işlevlerini gerçekleştirdikleri koşulları tam olarak yansıtmaması güçtür (Pereira 2018). Günlük PB işlevlerinde niyetin oluşumu ve gerçekleştirilmesi beklenen nokta arasında dakikalar, saatler, haftalar, vb. kadar değişebilen aralıklar bulunurken, deneylerde bu süre genellikle dakikalar düzeyindedir. Ayrıca günlük hayattaki süregiden görevler de çok sayıda ve çeşitte olabilmektedir.

Nesnel ölçümler bağlamında, ilk laboratuvar deneyleri katılımcıların basit bir talimatı takip etmesinin istendiği, çoğunlukla yarı natüralist görevlerdir. Belirli tarihlerde deneyciye kartpostal gönderme görevi (Meacham ve Singer 1977), telefon etme görevi (Maylor 1990), zarf görevi (üzerini doldurma ve kapama) (Huppert ve ark. 2000), 5 dk. sonra araştırmacıya telefon etmesini hatırlatma görevi (Hsu ve ark. 2015) gibi katılımcıdan belli zaman veya koşullarda yapmaları istenen kolay eylemlerle, PB becerileri kısa sürede ölçülmeye çalışılır. Çok çeşitli görevler verilerek, PB kolayca ve

vakit almadan ölçülebilir; fakat bunun bazı dezavantajları da vardır. Deney ortamının dışında gerçekleşen görevler için kişilerin hatırlatıcılar kullanması veya farklı yardımlar alması mümkündür. Görev sayısının tek veya az olması alınabilecek puan aralığını da daraltır; tavan veya taban etkisine yatkınlık sağlar. Dolayısıyla tek başına bu görevlerin kullanımı, kişilerin PB beceri düzeyini belirlemede yetersiz kalacaktır.

PB'yi değerlendirmek için özel olarak geliştirilmiş, klinik incelemelerde olası PB bozulmalarını değerlendirmede kullanılabilecek, kapsamlı ölçüm yapan objektif araçlar olduğu görülmektedir: Rivermead Davranışsal Bellek Testi (Rivermead Behavioral Memory Test-RBMT; Wilson ve ark. 1985), Sanal Hafta Testi/SHT (Virtual Week; Rendell ve Craik 2000), Miami PB Testi (Miami Prospective Memory Test: MPMT; Loewenstein ve Acevedo 2004), Cambridge PB Testi (Cambridge Prospective Memory Test: CAMPROMPT; Wilson ve ark. 2005) Niyetler için Bellek Tarama Testi (Memory for Intentions Screening Test: MIST; Raskin 2009); Kraliyet Prensi Alfred PB Testi (Royal Prince Alfred PM Test: RPA-ProMem; Radford ve ark. 2011).

RBMT son versiyonu (Wilson ve ark. 2008) RBMT-3, görsel, sözel, hatırlama, tanıma, anlık ve gecikmeli günlük hafızanın özelliklerini değerlendiren 14 alt testi içerir. CAMPROMPT (Wilson ve ark. 2005) üçer adet zaman ve olay temelli PB görevi içerir. MIST (Raskin 2009) görevleri, zaman ve olay temelli, kısa ve uzun erteleme süreli, sözel veya aktivite içeren eylemler olması bakımından çeşitlendirilmiş 8 görev içerir. RPA-ProMem (Radford ve ark. 2011) zaman ve olay temelli, kısa ve uzun erteleme süreli toplam 4 görev içerir. SHT (Rendell ve Craik 2000) birbirini takip eden haftanın günleri şeklinde ilerleyen bir testtir. Testteki günlerde sanal bir 24 saatlik akış sağlanmaktadır. Gerçek yaşam olaylarının simülasyonu olan günlük yaşam aktivitelerini içerdiğinden, daha ekolojik bir PB ölçümü sağlar.

Subjektif PB değerlendirmeleri kişilerin, günlük PB yetenekleri ve algılanan problemlerinin sıklığı hakkında kişisel bir yargıda bulunmalarını gerektiren tüm öz-bildirim ölçümlerini içerir (Periera 2018). Bu konuda çeşitli öz-bildirim ölçekleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları: PB Anketi (Prospective Memory Questionnaire/PMQ; Hannon ve ark. 1995), PB'nin Kapsamlı Değerlendirmesi (Comprehensive Assessment of Prospective Memory/CAPM; Chau ve ark. 2007), Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi (Prospective and Restrospective Memory Questionnaire/PRMQ; Smith ve ark. 2000), Üstkognitif Prospektif Bellek Envanteri-

Kısa Versiyonu (Short Version of the Metacognitive Prospective Memory Inventory/MPMI; Rummel ve ark. 2019).

Uttl ve Kibreab (2011) PB'ye ilişkin farklı öz-bildirim ölçeklerine (PMQ, PRMQ ve CAPM) yönelik yaptıkları çalışmada, ölçeklerin yeterli güvenilirliğe sahip olsalar da geçerliliklerinin zayıf olduğunu, kişilerin PB yeteneğini yansıtmadığı bulmuş. Bir metaanalizde (Blondelle ve ark. 2020) de klinik grupların objektif ölçümlerde daha düşük performans göstermesine rağmen, PB anketleriyle ayırlamadıkları görülmüştür. Diğer bir metaanalizde (Sugden ve ark. 2021), öz-bildirim ölçekleri ve performansa dayalı ölçümler arasındaki korelasyonların çoğunlukla önemsiz veya zayıf ila orta derece arasında değiştiği görülmüştür. Sonuçlar gösteriyor ki tek başına PB anketleri, test bataryaları ve deneysel prosedürler gibi objektif ölçümlerinin yerini alacak durumda değildir. Ancak objektif ölçümlerle birlikte kullanılmaları, klinik izlenimi geliştirmek ve verilen subjektif bilgilerdeki tutarsızlıkları araştırmak için tamamlayıcı nitelik taşıyacaktır.

Yapılan çeşitli çalışmalar normal yaşlanma, HKB, otizm spektrum bozukluğu, travmatik beyin hasarı, şizofreni gibi çeşitli gruplarda PB işlevlerinde bozulma olduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle, RB'ye ek olarak PB performansının değerlendirilmesi, geleneksel bellek ölçümleriyle işlevsellikleri ve günlük sorunları tanımlanamayan veya demans geliştirme riski taşıyan bireyleri saptamda büyük fayda sağlayacaktır (Troyer ve Murphy 2007; Rabin ve ark. 2014). Ancak PB değerlendirmesi nöropsikologların rutin klinik değerlendirmelerinde nadiren yer almaktadır (Rabin ve ark. 2005; 2016). Nöropsikologların PB işlevinin değerlendirilmesiyle ilgili çeşitli zorluklar yaşadığı görülmüştür: Yeterli normatif veri, ekolojik geçerlilik, güvenilirlik, tanısal doğruluk, paralel versiyon, başka bir dile çeviri, kültürler arası adaptasyon gibi özelliklerde eksiklikler olması (Rabin ve ark. 2016), konuyla ilgili eğitimli personel eksikliği gibi (Blondelle ve ark. 2020).

PB'nin ölçümlerinin özellikle, deneysel prosedürlerin, çok sayıda klinik grupta (madde kötüye kullanımı, şizofreni hastaları, travmatik beyin hasarı ve demans) PB performansındaki değişimi saptayabildiği görülmektedir (Blondelle ve ark. 2020). Yüksek etki büyüklükleri olan üç test bataryası (RBMT, MIST, RPA-ProMem) özellikle travmatik beyin hasarı, HKB, şizofreni hastaları için birçok klinik grupta PB performansındaki değişiklikleri belirlemeye ilişkili görülmüştür. PB görevlerinin

güvenilirliğinin azalması, deneme sayısının az olmasıyla ilişkilendirilmiş. PB bozukluklarının erken tespiti için klinisyenlerin PB deneysel prosedürlerini rutin değerlendirmelere entegre etmesi, araştırmaların farklı dillerde ve kültürlerde klinik uygulanabilirliklerini genişletmek için PB ölçümlerinin gözden geçirilmiş, kısaltılmış versiyonlarının geliştirilmesine odaklanılması önerilmektedir (Blondelle ve ark. 2020).

2.1.4. PB Kuramları

Oluşturulan niyetleri, uygun zaman veya koşullarda hatırlamayı ve yapmayı sağlayan şey nedir? PB işlevlerinin nasıl gerçekleştirildiğine yönelik bazı kuramlar ileri sürülmüştür. Bahsedilecek olan PB kuramları, ağırlıklı olarak tek bir PB türüyle ilişkili olarak ortaya atılmıştır. Test-Bekle-Test-Çık Kuramı (Test-Wait-Test-Exit/TWTE), ZTPB ile ilgilidir. PB'nin Çoklu Süreçler Kuramı (Mulltiprocess Theory) ve PB'de Hazırlayıcı Dikkat ve Bellek (PAM, Preparatory Attentional and Memory Processes) Teorisi daha çok OTPB'ye ilişkin olarak ileri sürülmüştür.

2.1.4.1. Test-Bekle-Test-Çık Kuramı

Harris ve Wilkins (1982), ZTPB'deki geri getirmeyi açıklamak için bu kuramını ileri sürmüştür. Kurama göre, sürekli izleme kayda değer bir dikkat harcayacağı için, kişi yalnızca periyodik olarak niyetlenen eylemi gerçekleştirmek için uygun anın gelip gelmediğini izler (test aşaması). Bu değerlendirmede, eylemi gerçekleştirmek için çok erken olduğunu ortaya çıkarırsa, kişi tüm dikkatini devam eden göreve verir (bekle aşaması) ve bir süre sonra başka bir test başlatır. Bu test-bekle döngüsü doğru zaman gelene kadar sürdürülür. Niyetin gerçekleştirilmesi için uygun zaman geldiğinde ise, test-bekle döngüsü, test-çık ile sona erer.

2.1.4.2. Çoklu Süreçler Kuramı

Genellikle kişilerin hatırlamaya yönlendirildiği RB'nin aksine, PB'de kişinin gelecekte bir noktada, kişiyi geri getirme moduna geçiren dışsal bir fail olmaksızın eylemi gerçekleştirmeyi hatırlaması gerekir. PB'deki bu ihtiyaç, bir PB sorunu oluşturmaktadır. Çoklu Süreçler Kuramı (ÇSK, McDaniel ve Einstein 2000), bu problemin çözümü bağlamında ileriye dönük hatırlamanın nasıl başarılabilirliğine dair iki yöntem/mekanizma olduğunu söyler. Biri, hedef olayın var olup olmamasına yönelik çevrenin stratejik olarak izlenmesidir; bireyin iradi olarak dikkat kaynaklarını kullanmasını gerektirir. Diğerinde ise amaçlanan eylemi otomatik olarak hatırlatması

için öngörülen çevresel koşullara güvenilir. Hedef olay istemsiz olarak dikkati çeker; kendiliğinden, spontan şekilde, bir kaynak gerektirmeden niyetlenen eylemin geri getirilmesini uyarır. Kuram, stratejik izleme gerektiren görevlerde yaş açıkları öne çıkmasını, ancak spontan geri getirmenin aracı olduğu görevlerde performansın korunmasını bekler.

ÇSK hem spontan hem stratejik izleme mekanizmalarını destekleyen verilerle, PB'nin geri getirme problemini çözmek için birden fazla yaklaşımın kullandığını iddia etmiştir. Hangi yöntemin daha kullanışlı olduğu PB görevi, hedef ipucu, süregiden görev ve bireysel özelliklerin bir fonksiyonu olarak değiştiği ileri sürülmüştür. Deneysel bulguların karmaşıklığının, bu kurama başvurularda en iyi şekilde anlaşılabilceği söylenmiştir.

Süregiden görevin dikkati çok alması, zihni çok meşgul etmesi, PB hatırlamanın stratejik yaklaşımları için mevcut kaynakları azaltacak veya bunların başarıyla uygulama olasılığı azaltacaktır. PB görevi faktörü için önem açısından bakıldığında, önemli görülen görevler, daha iyi performans sağlama umuduyla daha çok stratejik izlemeyi teşvik eder. Daha az önemli görevler için, stratejik süreçler zahmetli olduğundan, ileriye dönük hatırlama daha spontan, nispeten otomatik süreçlere bırakılır. PB ipuçlarının doğası bakımından ipucunun ayırıcılığı veya dikkat çekiciliği, hedefin niyetlenen eylemi çağrıştırabilmesi/ilişkilendirilebilmesi yüksek olduğunda PB'nin otomatik olarak geri getirilmesi daha olasıdır.

PB görevin odaksal olup olmaması da kullanılacak yöntemi etkiler. Odaksallığı değerlendirme için tipik olarak, süregiden görevi gerçekleştirmek için gereken işlemler, PB hedefinin/ipucun belirlenmesinde kritik olan özellikler arasındaki örtüşme manipüle edilir. Odaksal PB koşulunda, PB hedefinin kritik özellikleri, süregiden görevin bir parçası olarak fark edilir. Bu durumda PB'nin hatırlanması süregiden görevin bir parçası olarak kendiliğinden/spontan gerçekleşecektir. Buna karşılık, odaksal olmayan PB koşulunda, PB hedefinin özellikleri süregiden görevin bir parçası olarak fark edilmez. Süregiden görev, PB hedefin tanınmasını sağlayacak özelliğinin işlenmesini gerektirmediğinden yani hedefin ilgili özelliğine odaklanmayı sağlamadığından kişinin hedefi tanıyabilmesi için dikkat kaynaklarını kullanması, stratejik bir izleme yapması gerekecektir.

Örneğin, süregiden görev ekranda sunulan kelimelerin canlı-cansız olduğuna karar vermekse, odaksal PB görevi “çiçek” çıktığında farklı bir tuşa basmak olabilir. Burada hedef kelimenin anlamsal olarak işlenmesi, süregiden görevin gerektirdiği işlemin bir parçası olarak gerçekleşir. Odaksal olmayan görevse üç heceli bir kelime çıktığında bir tuşa basmak olabilir. Burada hece sayısının belirlenmesi, süregiden görevinin bir parçası olarak rutin şekilde gerçekleşmez; PB hedefini tespit etmek için stratejik izleme yapması gerekir.

2.1.4.3. PB’de Hazırlayıcı Dikkat ve Bellek Teorisi

Hazırlayıcı Dikkat ve Bellek (PAM) Teorisi’nde ertelenmiş bir niyet şu şekilde gerçekleştirilir (Smith 2008): Bir birey, bilinçli olarak gelecekteki bir eylemle ilgili bir plan oluşturur. Kişinin bu planı, dikkat odağı olarak sürdüremediği bir gecikme meydana gelir. Eylemin bir niyet olması için, eylem planının bilinçli olarak hatırlanması gerekir. PAM teorisinin önemli bir özelliği, bu hatırlamanın nasıl gerçekleştiği ile ilgilidir. Birey, belirli bir anda hangi eylemi gerçekleştireceğine karar vermelidir. Bu karar verme sürecinin içine girmek, kişinin çevredeki uyaranlara nasıl tepki vereceğini değiştirmeye hazırlıklı olmasını sağlar; bu nedenle, teori bunlara hazırlayıcı dikkat süreçleri olarak atıfta bulunur. Hazırlayıcı dikkat süreçleri, eylem için önceki bir planın bilinçli olarak hatırlanmasına yol açıyorsa, o zaman iradi olarak hareket etmişiz demektir. Refleksif bir harekette olduğu gibi bize bir eylem dayatıldığında, bu eylem, niyetle pratik bir bağın doğrulanmasını içermez ve dolayısıyla bir niyet değildir. Bir niyetin tamamlanma olasılığı, mevcut kapasite miktarından ve devam eden faaliyetlere ne kadar kapasite ayrıldığından etkilenir. Başarılı PB, kapasite emen hazırlayıcı dikkat süreçlerine ek olarak, bir hedef olayı tanımayı ve amaçlanan eylemi doğru bir şekilde hatırlamayı içerir.

Hazırlayıcı dikkat süreçleri, mevcut uyaran dizisini niyetle eşleştirme işlevini gerçekleştiren kaynakları kullanır. Bu, niyetlenen eylemin gerçekleştirileceği koşulun uygunluğunu tanımak için gerekli bir süreçtir. Hazırlayıcı dikkat süreçleri -hedef olayın meydana gelmesini stratejik olarak izlemeye olduğu gibi- dikkatin odağı ve tamamen farkındalığa açık olabileceği gibi, dikkat odağının dışında da çalışabilir. Oluşan fark, hazırlayıcı dikkat sürecinin kapasitenin ne kadarını meşgul ettiğiyle ilgilidir (Smith ve ark. 2007).

PAM teorisinin aksine, ÇSK'nın (McDaniel ve Einstein 2000) kritik bir varsayımı, bazı koşullar altında, niyetin geri getirilmesinin, ipucun ortaya çıkmasından önce hiçbir kaynak/kapasite gerektirmediğidir. Niyetlenilen eylem basitse, ipucu-eylem ilişkisi kodlamada yeterince ilişkilendirilmişse, odaksal bir PB göreviyse ve PB ipucu belirginse otomatik geri getirme teşvik edilir. Bu koşullar karşılandığında, niyetlenen eylemin başarıyla gerçekleşmesi, süregiden faaliyetlere herhangi bir maliyet getirmeden gerçekleşmelidir.

PAM teorisi ve ÇSK, bazı durumlarda bir PB görevinin maliyeti için benzer tahminlerde bulunsa da PAM teorisi PB performansının asla otomatik olmadığını ve başarılı performansın her zaman süregiden diğer faaliyetlere bir maliyet getireceğini iddia eder. PAM teorisi, ertelenmiş bir niyetin başarılı bir şekilde geri getirilmesinin yalnızca hazırlıklı dikkat süreçleri denen kaynak talep eden süreçler bağlamında gerçekleşebileceğini varsayarak ÇSK'dan farklılaşır. Teori, hazırlıklı dikkat süreçlerinin sınırlı kognitif kaynakları tükettiğini ve sonuç olarak PB görevinde başarılı performansın süregiden göreve maliyet getireceğini varsayar. Bunu test etmek için, ÇSK'nın niyetlerin otomatik geri getirilmesi için önerildiği katı kriterleri karşılayan deneyler tasarlanmış ve sonuçların PAM teorisini destekleyecek şekilde, ertelenen niyetlerin süregiden görev performansına etkilediği görülmüştür (Smith ve ark. 2007).

2.1.4.4. Dinamik Çoklu Süreçler Çerçevesi

ÇSK'nın önerilmesinden sonra yürütülen araştırmalar, kuramın Dinamik Çoklu Süreçler Çerçevesi olarak güncellenmesine yol açmıştır (Scullin ve ark. 2013; Shelton ve Scullin 2017). Niyet oluşumu ile niyeti gerçekleştirme fırsatı arasındaki gecikme aralıklarının saatler, günler, haftalar kadar uzun olabildiği natüralist PB işlevlerinde, bireylerin bu süre boyunca izlemeyi sürdürmeleri pek olası değildir. Aradaki süre makul düzeyde olduğunda bile izleme sürecinin artması, azalması veya durması gibi değişimlerin olduğunu gösteren farklı çalışma bulguları sebebiyle, izleme sürecinin sürekli şekilde aktif olması gerekmediği söylenmiştir. Kişilerin PB ipuçlarıyla karşılaşmayı bekledikleri bağlamlarda seçici olarak izlemeyle meşgul olacakları, PB ipuçlarının beklenmediği bağlamdaysa, izlemenin devre dışı bırakılacağı ve spontan geri getirme mekanizmasının PB hatırlamayı destekleyebileceği önerilmektedir (Scullin ve ark. 2013). Düşüncelerin ve davranışın yukarıdan-aşağıya kontrollü süreçlerden veya aşağıdan-yukarıya otomatik süreçlerden etkilendiğini, bu süreçlerin birbirinden ayrı

gerçekleştiğini ileri süren ikili süreç teorilerinin ya biri ya diğeri şeklindeki izole görüşü PB için sınırlandırıcı bulunmuştur (Shelton ve Scullin 2017). Burada PB'nin yukarıdan-aşağıya süreci olarak stratejik izleme, aşağıdan-yukarıya süreci olarak da spontan geri getirme kastedilmektedir. İleri sürülen yeni görüş, stratejik izleme ve spontan geri getirme süreçlerinin birbirine bağlı olduğu ve PB'yi desteklemek için dinamik olarak etkileşime girdiğidir (Scullin ve ark. 2013; Shelton ve Scullin 2017).

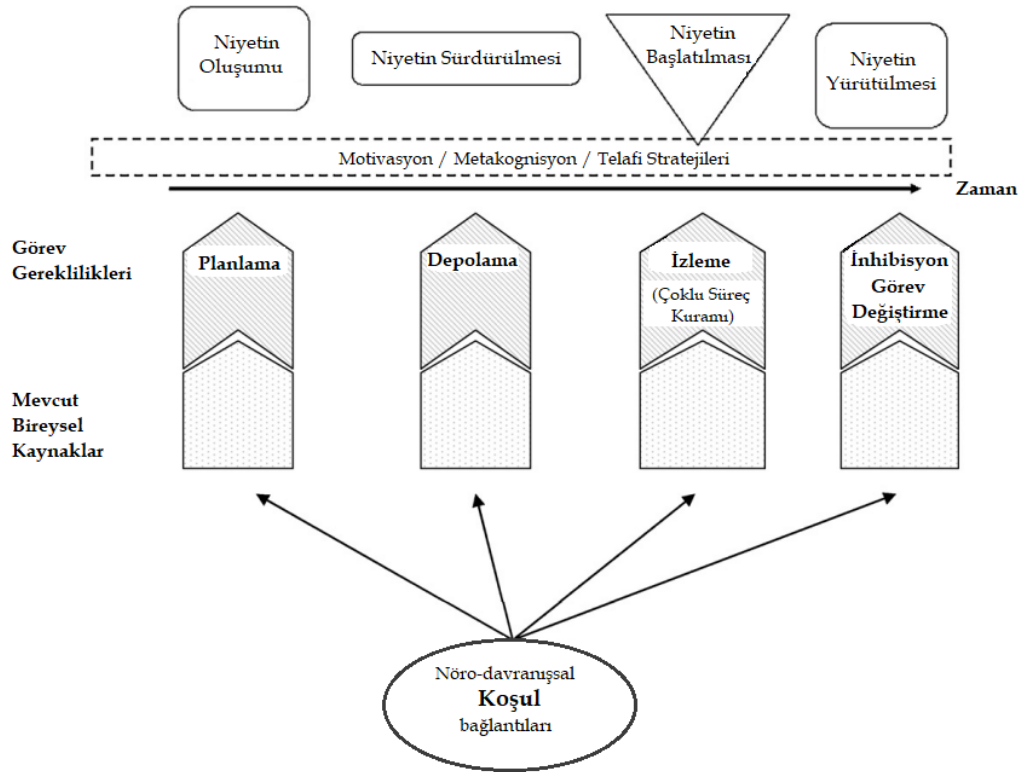
İki sürecin etkileşimin nasıl olduğu, konuyla ilgili farklı davranışsal araştırmalar üzerinden incelenmiştir (Shelton ve Scullin 2017). Bu süreçlerin dinamik doğası bağlamsal faktörler, kişinin düşünce ve performansına ilişkin farkındalığı gibi üstkognitif süreçler; kişilik, çalışma belleği, etkin planlama gibi bireysel farklılıklar ve yaşla ilgili değişkenlerle ilişkilidir. Konuyla ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında (McDaniel ve ark. 2013; Lamichhane ve ark. 2018), hem yukarıdan-aşağıya hem de aşağıdan-yukarıya süreçlerle ilgili olarak aktivite artışı gözlenmesi iki sürecin dinamik bir etkileşim içinde olduğunu desteklemektedir.

2.1.5. PB Aşamaları ve Kognitif İşlevdeki Bozulmaların Bu Aşamalara Etkisi

Kliegel ve arkadaşları (2002), PB'yi 4 aşamalı kompleks bir süreç olarak tanımlamıştır. Bu aşamalar: Bir niyet oluşturulması (forming an intention), niyetin sürdürülmesi (maintaining the intention), niyetlenilen eylemin başlatılması (initiating the intended action) ve niyetin yürütülmesi (executing the intention) şeklindedir. İlk aşamada niyetin oluşturulması için açık bir planlama gerekir. İkinci aşamada, niyetin oluşturulması ve niyetlenilen eylemin gerçekleştirilmesi arasındaki erteleme süresi boyunca niyet uzun süreli bellekte (USB) tutulur. Üçüncü aşamada bireyler uygun zamanda niyetin uygulamasını başlatırlar. Son aşamada da niyetlenilen eylem seti yerine getirilir.

Kliegel ve arkadaşları (2011) PB sürecinin farklı aşamalarının episodik RB ve yürütücü işlevler gibi farklı kognitif ve nöral kaynaklar içerdiğini söylemiş ve buna ilişkin bir süreç modeli önermişlerdir (Şekil 2-1). Spesifik olarak, bu nörodavranışsal kaynaklardaki koşula-özgü bozulmalar, planlama, depolama, izleme, inhibisyon ve görev değiştirme gibi birkaç temel kognitif değişkenin görev ve birey özellikleriyle etkileşimi yoluyla her bir PB aşamasını etkilediği öne sürülmektedir. Niyet oluşturma aşamasında planlama, niyeti sürdürme aşamasında, USB ve çalışma belleği etkindir. Niyeti başlatma ve yürütme aşamaları, ipucunun tanınmasını ve sonrasında niyetin geri

getirilmesini, hedef ipucu için izlemeyi, süregiden görev üzerinde çalışmayı durdurmaya yönelik inhibisyonu ve PB görev setine geçiş için kognitif esnekliği gerektirir. ÇSK'ya (McDaniel ve Einstein 2000) göre, PB görevlerinde stratejik izleme veya otomatik süreçlerin kullanımı, PB görevinin ve ipucu özelliklerinin, süregiden görevin ve bireysel özelliklerin bir fonksiyonu olarak değişmektedir.



Şekil 2-1: PB'nin süreç modeli

(Kliegel ve arkadaşlarının çalışmasından (2011) dilimize çevrilmiştir.)

Kliegel ve arkadaşları (2011) PB bozulmalarının, PB aşamalarına özgü görev gereklilikleri ve mevcut kaynaklar arasındaki uyumsuzluğun bir sonucu olduğunu söyler. Mevcut kaynakların miktarının az veya bozuk olduğunda görülmesi beklenir. Göreve özgü gereksinimler, PB aşamasına ve görevle ilgili diğer özelliklere bağlıyken, kaynak tarafı, belirli bir bozukluğun nöro-kognitif profiline ve bireyin hastalığının ilerleme düzeyine bağlıdır. Ayrıca çalışmalarda genellikle ihmal edilse de motivasyon, üstbiliş gibi kişisel değişkenlerin de PB bozulmalarında önemli rolünün olduğu ileri sürülmüştür.

2.1.6. PB'nin Nöral Temelleri

PB'yi destekleyen nöral bölgeler, özellikle son 20 yılda farklı beyin görüntüleme teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) içeren çalışmalar, özellikle anterior prefrontal kortekste (aPFC) yoğunlaşsa da, PB görevlerinin yürütülmesi sırasında geniş çapta dağıtılmış bir dizi bölgenin aktivasyon gösterdiği konusunda fikirbirliği vardır (Cona ve ark. 2015; 2016; Cona ve Rothen 2019). PB'nin nöral temellerine ilişkin yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır; ancak kullanılan PB görevleri de oldukça çeşitlilik arz etmektedir. Bu görev farklılaşmasının da büyük etkisiyle farklı çalışmalarda farklı beyin alanlarına ilişkin bulgular dikkat çekmektedir. Yapılan incelemede PB'nin nöral mekanizmalarına ilişkin iki metaanaliz çalışması (Cona ve ark. 2015; 2016) bulunabilmektedir. Kapsamlı tarama ve metaanalizler aPFC yanında, frontoparietal ağlar, anterior ve posterior singulat korteksler (ACC ve PCC), insula, medyal temporal alanlar, talamus, putamen, kaudat, serebellum gibi çeşitli nöral alanların PB işlevlerinde rol aldığını göstermektedir (Cona ve ark. 2015; 2016; Cona ve Rothen 2019).

39 deneyi içeren metaanaliz çalışmasında (Cona ve ark. 2015) PB'nin niyetin kodlanması, sürdürülmesi ve geri getirilmesi aşamalarına özgü aktivasyon gösteren beyin alanları listelenmiştir (Tablo 2-1). Aşağıda Brodmann alanları (BA) belirtilen çok sayıda bölgenin, tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde aktive olduğu belirlenmiştir:

- Prefrontal bölgeler: lateral aPFC (BA 10), dorsolateral (dl)PFC (BA 9, 46), inferior-ventrolateral PFC (BA 45, 47)
- Frontal bölgeler: bilateral medyal premotor korteks (SMA-BA 6) ve sol frontal göz alanları (FEF; BA 8)
- Singulat bölgeler (BA 31, 32, 33, 22, 23, 24) ve insular bölgeler (BA 13)
- Bilateral parietal bölgeler: superior (BA 7) ve inferior parietal lobül (BA 39 ve 40)
- Temporal bölgeler: sağ orta temporal girus (BA 21)
- Oksipital bölgeler (BA 19, 18) ve talamus, putamen, kaudat ve serebellum

Tablo 2-1: PB görevinin farklı aşamaları için aktivasyon bölgeleri

Öbek	Beyin Alanı		Brodmann Alanı	MNI Koordinatları			ALE uç değeri	Çalışma için yapılan yeni tanımlama
Boyutu				x	y	z		
<i>Niyetin Kodlanması (Encoding of Intention)</i>								
80	Sol	Kaudat	–	–18	17	4	0.008	e-kaudat1
80	Sağ	Kaudat	–	18	20	7	0.008	e-kaudat2
152	Sol	Kuneus	19	–30	–76	34	0.009	e-kuneus
96	Sol	İnferior parietal lobül	40	–46	–48	46	0.008	e-inferior parietal lobül
96	Sol	Orta frontal girus	10	–30	41	25	0.008	e-orta frontal girus
96	Sağ	Orta oksipital girus	18	36	–84	2	0.008	e-orta oksipital girus
408	Sol	Postsantral girus	2	–56	–26	42	0.011	e-postsantral girus
80	Sağ	Posterior singulat korteks	23	0	–28	25	0.008	e-posterior singulat korteks
80	Sağ	Superior oksipital girus	19	36	–70	30	0.008	e-superior oksipital girus
152	Sağ	Talamus	–	16	–28	–2	0.009	e-talamus
<i>Niyetin Sürdürülmesi (Maintenance of Intention)</i>								
	Sol	Kuneus	19	–30	–76	34	0.010	m-kuneus
680	Sol	İnferior parietal lobül	40	–46	–34	52	0.015	m-inferior parietal lobül1
648	Sağ	İnferior parietal lobül	40	48	–42	42	0.012	m-inferior parietal lobül2
312	Sol	Medyal frontal girus	6	–8	0	60	0.010	m-medyal frontal girus
896	Sağ	Orta frontal girus	10	34	42	26	0.015	m-orta frontal girus1
	Sağ	Orta frontal girus	9	36	38	34	0.011	m-orta frontal girus2
688	Sol	Orta frontal girus	10	–32	48	14	0.014	m-orta-frontal girus3
288	Sol	Orta frontal girus	8	–38	30	40	0.010	m-orta frontal girus4
272	Sol	Presantral girus	6	–32	–4	64	0.010	m-presantral girus
2176	Sağ	Prekuneus	7	0	–60	54	0.012	m-prekuneus1
	Sol	Prekuneus	7	–2	–62	48	0.012	m-prekuneus2
	Sol	Prekuneus	7	–6	–74	52	0.011	m-prekuneus3
856	Sol	Prekuneus	19	–22	–72	38	0.014	m-prekuneus4
240	Sağ	Prekuneus	7	18	–64	60	0.010	m-prekuneus5
112	Sol	Prekuneus	19	–42	–74	44	0.008	m-prekuneus6
56	Sağ	Prekuneus	19	36	–66	42	0.009	m-prekuneus7
56	Sağ	Prekuneus	7	34	–46	42	0.009	m-prekuneus8
312	Sağ	Kırmızı nükleus	–	0	–22	–4	0.010	m-kırmızı nükleus
368	Sağ	Superior frontal girus	6	0	20	50	0.012	m-superior frontal girus
80	Sağ	Superior oksipital girus	19	36	–70	32	0.009	m-superior oksipital girus
728	Sol	Superior parietal lobül	7	–26	–56	66	0.016	m-süperior parietal lobül

Niyetin Geri Getirilmesi (Retrieval of Intention)

176	Sol	Anterior singulat korteks	32	-20	40	20	0.012	r-anterior singulat korteks1
72	Sol	Anterior singulat korteks	72	-2	40	2	0.010	r-anterior singulat korteks2
400	Sol	Anterior singulat girus	32	-2	36	24	0.013	r-anterior singulat girus1
	Sol	Anterior singulat girus	32	-6	30	30	0.012	r-anterior singulat girus2
768	Sağ	Kaudat	-	16	6	8	0.017	r-kaudat1
72	Sol	Kaudat	-	-12	8	14	0.010	r-kaudat2
96	Sağ	Singulat girus	-	12	30	32	0.011	r-singulat girus
2832	Sol	Klastrum	-	-32	18	-6	0.032	r-klastrum
864	Sağ	Kulmen (Serebellum)	-	22	-52	-22	0.023	r-kulmen(serebellum)
240	Sağ	Kuneus	7	8	-68	38	0.012	r-kuneus
64	Sağ	Globus pallidus	-	10	4	-6	0.010	r-globus pallidus
3032	Sağ	İnferior frontal girus	47	52	22	-8	0.031	r- inferior frontal girus1
	Sağ	İnferior frontal girus	45	46	24	-2	0.014	r- inferior frontal girus2
3072	Sol	İnferior parietal lobül	40	-40	-40	58	0.022	r- inferior parietal lobül1
	Sol	İnferior parietal lobül	40	-48	-36	40	0.021	r- inferior parietal lobül2
	Sol	İnferior parietal lobül	40	-52	-34	50	0.011	r- inferior parietal lobül3
	Sağ	İnferior parietal lobül	40	66	-34	38	0.014	r- inferior parietal lobül4
664	Sağ	İnferior parietal lobül	40	44	-42	50	0.016	r- inferior parietal lobül5
	Sağ	İnferior parietal lobül	40	52	-36	48	0.010	r- inferior parietal lobül6
232	Sağ	İnsula	-	56	-18	20	0.014	r-insula1
192	Sağ	İnsula	-	50	14	10	0.013	r-insula2
904	Sol	Medyal frontal girus	6	-2	22	44	0.016	r-medyal frontal girus1
	Sağ	Medyal frontal girus	6	8	20	47	0.019	r-medyal frontal girus2
960	Sol	Orta frontal girus	10	-38	56	2	0.019	r-orta-frontal girus1
696	Sol	Orta frontal girus	6	-24	4	54	0.010	r-orta frontal girus2
504	Sağ	Orta frontal girus	8	38	28	44	0.018	r-orta frontal girus3
360	Sol	Orta frontal girus	10	-34	50	18	0.015	r-orta frontal girus4
248	Sağ	Orta frontal girus	6	30	-4	64	0.014	r-orta frontal girus5
80	Sol	Orta frontal girus	8	-40	28	44	0.011	r-orta frontal girus6
384	Sağ	Orta temporal girus	21	62	-38	-6	0.014	r-orta temporal girus
160	Sağ	Postsantral girus	3	32	-28	62	0.012	r-postsantral girus1
144	Sol	Postsantral girus	3	-28	-32	50	0.012	r-postsantral girus2
96	Sağ	Postsantral girus	2	60	-20	44	0.011	r-postsantral girus3
248	Sağ	Posterior singulat girus	23	2	-24	30	0.015	r-posterior singulat girus1
192	Sağ	Posterior singulat girus	31	8	-42	36	0.013	r-posterior singulat girus2
304	Sol	Presantral girus	9	-56	6	38	0.013	r-presantral girus1

216	Sağ	Presantral girus	9	44	12	40	0.013	r-presantral girus2
168	Sol	Presantral girus	9	-40	2	28	0.013	r-presantral girus3
56	Sol	Presantral girus	44	-48	10	10	0.010	r-presantral girus4
248	Sağ	Prekuneus	19	40	-66	+46	0.013	r-prekuneus
72	Sol	Putamen	-	-14	4	4	0.011	r-putamen
184	Sağ	Superior frontal girus	10	28	54	-12	0.013	r-superior frontal girus1
144	Sağ	Superior frontal girus	10	42	56	10	0.011	r-superior frontal girus2
416	Sağ	Superior oksipital girus	19	36	-70	32	0.015	r-superior oksipital girus
944	Sağ	Supramarginal	40	56	-52	38	0.015	r-supramarginal girus1
192	Sol	Supramarginal girus	40	-58	-46	38	0.013	r-supramarginal girus2
544	Sol	Talamus	-	-6	-12	-2	0.014	r-talamus1
120	Sağ	Talamus	-	10	-14	6	0.012	r-talamus2

(Cona ve arkadaşlarından (2015) alınıp düzenlenmiştir.)

Cona ve Rothen (2019) PB'ye hizmet eden temel beyin bölgeleri ve bu bölgelerin PB süreçlerine fonksiyonel katkılarını özetlemişlerdir (Tablo 2-2).

Tablo 2-2: PB'ye İlişkin Beyin Alanları ve İşlevleri

Beyin Alanı	Fonksiyonel Rolü
aPFC	Niyetin sürdürülmesi İçsel temsillere dikkat (lateral aPFC) Dışsal uyaranlara dikkat (medyal aPFC)
Dorsal frontoparietal ağ	Stratejik izleme için yukarıdan-aşağıya dikkat Hedef kontrolü Geri getirme modu Zaman takibi
Ventral frontoparietal ağ	Niyetin geri getirilmesi PB ipucu ve niyet için aşağıdan-yukarıya dikkat
ACC ve insula	PB ve süregiden görev kuralları arasındaki rekabetin saptanması Dikkat çeken/ilişkili uyarının tanıma
PCC	Uyarandan-bağımsız düşünceler Niyetin temsili
Medyal temporal alanlar	Niyetin spontan geri getirilmesi
Talamus	PB'nin yürütücü mekanizması/PB bileşeni Duygu-biliş entegrasyonu süreci Aşinalık temelli tanıma süreci
Serebellum	Motor niyetin örtük işlenmesi
Putamen, kaudat	Net değil

(Cona ve Rothen'in çalışmasından (2019) dilimize çevrilmiştir.)

2.1.6.1. Anterior Prefrontal Korteks

Çok sayıda nörogörüntüleme çalışması, aPFC'nin PB işlevleri için temel bir rolü olduğu göstermektedir (Cona ve ark. 2015; 2016). Rostral PFC (rPFC), frontopolar korteks, frontal kutup, BA 10 gibi farklı şekilde anılan aPFC (Burgess ve ark. 2005), PB işlevlerinde tutarlı bir şekilde yer almış ve en büyük ilgi gören bölge olmuş gibi görünüyor.

aPFC'nin, PB'de özellikle niyetin sürdürülmesi açısından önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Burgess ve arkadaşlarının (2001) PET çalışmasında bilateral aPFC aktivitesinde niyetin sürdürülmesiyle ilgili artış bulmuştur. Katılımcılar bir PB uyarını bekledikleri durumda, uyarın hiç sunulmamasına rağmen (beklenti koşulu) bu alanda bölgesel serebral kan akışı artışı görülmüştür. Bu durum aPFC'nin hedefle, tepkiyle veya ipucunun tanınmasıyla değil de daha çok süregiden görev bağlamına eklenen 'niyet'in sürdürülmesiyle ilgili olduğunu düşünülmüştür.

Burgess ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında, PB görevi koşullarında bölgesel serebral kan akışı medyal aPFC için kontrol koşullarına kıyasla düşüş göstermiş, ancak lateral aPFC tersi bir tepki oluşturarak artış göstermiştir. Farklı türde uyarılar için tekrarlanan deneylerde benzer bir aktivite görülmüştür. PB koşullarında içsel bir niyetin sürdürülmesi lateral aPFC ile ilişkilendirilirken, dışsal uyarılara dikkatin verilmesi medyal aPFC ile ilişkilendirilmiştir. Başka çalışmalarda (Simon ve ark. 2006; Benoit ve ark. 2012) da süregiden görevlere PB görevi eklendiğinde, salt süregiden göreve kıyasla, sol lateral aPFC'de anlamlı düzeyde aktivite görülmüş, niyetin sürdürülmesiyle ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.

PB dışındaki başka çalışmalarda da aPFC'de medyal-lateral ayrımı olduğu görülmüştür. Medyal aPFC'nin (uyarıcıdan-bağımsız düşünceye kıyasla) uyarıcı-yönelimli düşünce için tutarlı olarak sürdürülen aktivite sergilediği (Gilbert ve ark. 2005), dış uyarılarla güçlü bir ilişki gerektiren görevlerde aktivite gösterdiği görülmüş ve uyarıların kapsamlı işlenmesi gerekmeyen durumlarda performansı kolaylaştırarak, dış çevreye yönelik dikkati desteklediği değerlendirilmiştir (Gilbert ve ark. 2006). Lateral aPFC'nin uyarıcı-yönelimli ve uyarıdan-bağımsız koşullar arasında geçişi sağlayan anlık/geçici aktivitesi gözlemlenmiştir (Gilbert ve ark. 2005). Bahsedilen çalışmalar bağlamında aPFC'nin dikkatin dışsal uyarı (uyarı odaklı düşünceler) ve

işsel temsil (uyarandan-bağımsız düşünceler) arasındaki geçişte veya seçimde rol oynadığı görülmektedir (Burgess ve ark. 2003; Gilbert ve ark. 2005).

ZTPB görevleri, OTPB ile kıyaslandığında ortamda meydana gelen herhangi bir ipucu olmayacağı düşünüldüğünde, dikkatin sürdürülmesini daha fazla gerektirmesi beklenir. Okuda ve arkadaşları (2007) ZTPB ve OTPB görevlerine ilişkin nöral yapıları araştırdıkları çalışmalarında (ilk deneylerinde), OTPB koşuluna kıyasla, ZTPB koşulunda sol lateral aPFC bölgesinde daha fazla aktivasyon görmüştür. Gonneaud ve arkadaşları (2014) ise OTPB ve ZTPB görevlerinde niyetin sürdürülmesi boyunca, medyal aPFC deaktivasyonu görmüştür.

Burgess ve arkadaşları (2007) aPFC'nin işlevsel organizasyonu bağlamında lateral-medyal dualizmini açıklamaya yönelik "geçit/ağ geçidi (gateway)" hipotezini ileri sürmüştür. Buna göre işsel temsillere yönelik, uyarandan-bağımsız dikkat ile dışsal uyaranlara yönelik, uyaran-yönelimli dikkat için lateral-medyal ayrımı yapılmıştır. Lateral aPFC kişinin zihnindeki işsel temsilleri sürdürmesini içeren, dışsal uyarandan bağımsız bir işlem sürecinde yer alırken, medyal PFC ise dışsal uyaran tarafından dikkatin çekilmesinde, uyaran-yönelimli dikkatte rol alır. Buna göre aPFC, bir PB ipucunu belirlemede kullanılan, dışsal algısal bilgi ile sürdürülen PB niyetinin işsel düşünce süreçleri arasında dikkati yönlendiren bir geçit olarak hareket eder.

PB'ye ilişkin sonraki nörogörüntüleme çalışmalarında farklı PB aşamaları (niyetin sürdürülmesi, geri getirilmesi), farklı aktivite türleri (görev boyunca devam eden sürekli aktivite, yalnızca görev denemeleri sırasında oluşan geçici/olay-ilişkili aktivite), farklı PB mekanizmaları (stratejik izleme, spontan geri getirme) veya farklı PB tipleri (odaksal/uyaran-odaklı/dışsal uyaranlara dikkat gerektiren, odaksal olmayan/uyarandan-bağımsız/işsel uyaranlara dikkat gerektiren) ele alınarak nöral temellerin ilişkili olduğu değişkenler araştırılmıştır. Cona ve arkadaşlarının metaanalizinde (2015), sürdürme aşaması için lateral aPFC'de aktivasyon, bazı medyal aPFC alanlarında da deaktivasyon görülmüş. Cona ve arkadaşlarının diğer bir metaanalizinde (2016) özellikle sol hemisferde, lateral aPFC bölgelerinde (BA 10), odaksal PB görevlerine kıyasla odaksal olmayan görevlerde önemli bir aktivite artışı bulunmuştur. Bu bağlamda bu iki metaanaliz çalışması PB görevi için stratejik izleme ve niyetin sürdürülmesi aşaması için lateral aPFC'nin kritik rolünü destekler.

Bahsedilen çalışmalar PB işlevlerinde aPFC'nin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kullanılan yöntemler değişiklik gösterse de lateral aPFC, niyetin sürdürülmesiyle (Burgess ve ark. 2001, 2003; Simon ve ark. 2006; Reynold ve ark. 2009; Benoit ve ark., 2012; Cona ve ark., 2015) ve içsel temsillere/uyarandan-bağımsız düşüncelere dikkati yönlendirmeye (Simon ve ark. 2006; Okuda ve ark. 2007; Gilbert ve ark. 2009; Cona ve ark. 2016; Barban ve ark. 2020) ilişkili görülmektedir. Bu bağlamda lateral aPFC, stratejik izleme/kontrollü dikkat süreçleri ağır basan (Beck ve ark. 2014) ve bellek yükü daha fazla olan görevlerde (Barban ve ark. 2014) daha etkin rol oynuyor görülmektedir. Ayrıca içsel temsil ve dışsal uyaran bilgileri (uyarandan-bağımsız ve uyaran-yönelimli düşünceler) arasındaki geçiş için de önemlidir (Gilbert ve ark. 2005; Benoit ve ark. 2012).

Lateral aPFC'nin karşıtı veya tamamlayıcısı olarak da medyal aPFC süregiden görev sırasında (Gilbert ve ark. 2009; Benoit ve ark. 2012) veya belirgin uyaran-düşük bellek yükü durumunda (Barban ve ark. 2014), dışsal uyaranlara/uyaran-odaklı düşüncelere dikkati yönlendirmede (Gilbert ve ark. 2005; 2006; 2009; Benoit ve ark. 2012; Barban ve ark., 2020) yer almaktadır. Bu bağlamda bakıldığında medyal aPFC, daha çok ipucu meydana geldiğinde onu tanıyıp niyetin spontan olarak geri getirmeyle ilişkili görülmektedir.

Bahsedilen bu çalışmalar doğrultusunda aPFC'nin PB görevi işlevi için medyal-lateral ayrımı ağ geçidi hipotezini (Burgess ve ark. 2007) destekliyor görülmektedir. ÇSK (McDaniel ve Einstein 2000) için düşünüldüğünde aPFC'nin lateral kısımları, stratejik düşünme sürecine ve medyal kısımları, spontan geri getirme sürecine dahil olmaktadır (Barban ve ark. 2020). Ancak şunu vurgulamak gerekir, stratejik izleme ve spontan geri getirme süreçleri arasındaki dinamik etkileşim (Scullin ve ark. 2013; Shelton ve Scullin, 2017) ilgili nöral yapılarda da görülecektir. Lateral ve medyal alanların aktivitesi için mutlak bir ayırmadan ziyade, ilgili işlevlere katılım oranlarının değiştiği nisbi bir ayırım söz konusudur (Benoit ve ark. 2012).

2.1.6.2. Frontoparietal Ağlar

Cona ve arkadaşlarının metaanalizinde (2015; 2016) dorsal frontoparietal ağ alanların (DLPFC, FEF, premotor bölgeler, prekuneus, superior parietal lobül/BA 7) sürdürme aşamasında daha fazla yer aldığı, ventral frontoparietal ağ alanlarınsa (BA 45, BA 47 gibi ventrolateral frontal alanlar ve inferior parietal lobül (BA 40) geri getirme

aşamasında daha fazla yer aldığı görülmüş. PB'de niyetin sürdürülmesi ve geri getirilmesi arasındaki nöral ayrıma ilişkin olarak Ertelenen Niyetlere Dikkat (END, Attention to Delayed Intentions/AtoDI) modeli önerilmiştir (Cona ve ark. 2015). Modelde, dorsal ve ventral frontoparietal ağ ayrımı yapılmış. Önerilen bu ayrım, ÇSK'nın (McDaniel ve Einstein 2000) stratejik izleme ve spontan geri getirme ayrımını yansıtır görünmektedir. Dorsal fronto-parietal ağ esas olarak niyetin sürdürülmesi aşamasında yer alır ve stratejik izleme süreçlerine aracılık eder. Bu ağın hem PB ipucunun ortaya çıkıp çıkmadığını izlemek için dışsal uyaranlara hem de niyeti aktif şekilde sürdürebilmek için içsel bellek içeriğine yukarıdan-aşağıya dikkati atması söz konusudur. Ventral fronto-parietal ağın ise geri getirme aşamasında, spontan geri getirme süreçlerinde rol aldığı; PB ipucunun dışsal olarak ve bellekteki niyetin içsel olarak aşağıdan-yukarıya dikkati çekmesinde işlev gösterdiği önerilmiştir.

ÇSK, PB görevinin odaksal olup olmadığında göre stratejik izleme veya spontan geri getirme süreçlerinin kullanımının değişeceğini önermişti (McDaniel ve Einstein 2000). Cona ve arkadaşlarının 2016 metaanalizinde PB'nin nöral mekanizmalarını odaksal ve odaksal olmayan koşullar için değerlendirmiştir. Dorsal ve ventral frontoparietal bölgelerin dahil olma derecesinin, PB görevinin hem aşamasının hem de odaklılığının bir fonksiyonu olarak değiştiği görülmüştür. Odaklı ve odaklı olmayan koşul aktivitesi karşılaştırıldığında odaklı olmayan koşulda, aPFC'nin sol orta frontal girus (MFG) kısmında, odaklıda ise supramarginal girusta (SMG, BA 40) aktivite artışı görülmüş. Odaklı ve odaklı olmayan koşullar için sürdürme ve geri getirme aşamalarındaki nöral aktiviteler kıyaslanmıştır: Odaklı olmayan PB görevleri için, sürdürme aşamasında prekuneusta (BA 7) artan aktivite gözlenirken, odaklı PB görevleri için, geri getirme aşamasında inferior parietal lobülde (BA 40) aktivite artışı gözlenmiştir.

McDaniel ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, odaklı ve odaklı olmayan PB görevlerinin nöral temellerini araştırılmış, iki farklı yolun PB'nin geri getirilmesine hizmet ettiği gösterilmiştir. Bir yol ventral parietal korteks (BA 40), insula ve ACC gibi alanlarda geçici aktiviteyi içerir ve bu yolun, PB ipucunun tespitiyle dikkatin yakalanması ve spontan geri getirme gibi aşağıdan-yukarıya süreçlere aracılık ettiği önerilmiştir. Bu yol, geri getirme aşamasında ve özellikle odaklı bir PB ipucu meydana geldiğinde açığa çıkar. Diğer yol, esas olarak dlPFC (BA 46), superior parietal

lobül (BA 7) gibi dorsal ağ alanlarındaki aktiviteyi içerir ve yukarıdan-aşağıya izleme süreçlerine dahil olduğu değerlendirilmiştir. Bu yol, sürdürme aşamasındaki sürekli aktivasyon şeklinde görülür; yalnızca odaksal olmayan PB koşulunda açığa çıkar. Bu sürekli aktiviteyle, sistem geri getirme moduna hazırlandığında, geçici aktivite daha düşük olmuş. Her iki koşulda da geçici aktivite görülmesiyle ilişkili olarak, PB niyetinin tamamlanması için süregiden görevden ayrılmak ve PB tepkisini koordine etmek gibi işlevleri içeren bir niyetin geri getirilmesi sürecinin gerekli olduğu değerlendirilmiştir.

Beck ve arkadaşları (2014) niyetlerin spontan geri getirilmesinde yer alan farklı beyin alanlarını belirlemek ve bunları stratejik izleme ile ilgili süreçlerden ayırmak için, PB ipuçlarına yanıt olarak bir niyetin yürütmesi gereken PB bloklarıyla, böyle bir görevin olmadığı tamamlanmış niyet bloklarını karşılaştırmıştır. Niyet tamamlandıktan sonra bile ventral parietal korteks (anguler girus), prekuneus ve PCC’de PB ipuçları tarafından tetiklenen olayla-ilişkili aktivasyon gözlenmiştir. Bu aktivasyonlar, niyetin spontan geri getirilmesi ile tutarlıdır ve muhtemelen niyet temsillerinin aşağıdan-yukarıya yönlendirilen yeniden-aktivasyonun, epizodik bellekte yüksek bir aktivasyon durumunda hala devam ettiğine aracılık etmektedir.

Lamichhane ve arkadaşları (2018) odaksal ve odaksal olmayan PB görevinde PB ipuçlarıyla ilişkili geçici aktivite için ventral parietal bellek ağını (sağ ve sol inferior parietal lobül, prekuneus, mid-posterior singulat korteks) incelenmiş. PB hedef denemeleri sırasında, süregiden denemelere göre daha güçlü bir aktivite görülmüş. Bu geçici aktivitenin spesifik olarak niyetin geri getirilmesiyle ilgili olabileceği söylenmiş.

2.1.6.3. Anterior ve Posterior Singulat Korteks, İnsula

PB performansına katılan diğer alanlar ACC, PCC, insula, temporal alanlar, talamus, kaudat, putamen, serebellum alanlarıdır (Cona ve ark. 2015). İnsulanın ACC (Seeley ve ark. 2007; Menon ve Uddin 2010) ve PCC (Leech ve Sharp 2014) ile bağlantısı vardır. END modeline (Cona ve ark. 2015) göre PB’nin geri getirme aşamasında, PB işareti oluştuğunda, bu uyarının varlığı hem ACC hem de PCC ile bağlantılı olan insula tarafından tespit edilecektir. İnsula ve ACC belirgin uyarıların tespitinde rol alan “dikkat çekerlik ağı”nın parçalarıdır (Seeley ve ark. 2007). Ağ, davranışı yönlendirmek için içsel ve dışsal uyarılar arasında en önemli olanı ayırmada rol oynar. İnsulanın belirgin uyarıların aşağıdan-yukarıya tespitinde ve dikkat kaynaklarını yönlendirmek için diğer ağlar arasında geçiş sağlamada önemli

olduğu önerilmiştir (Menon ve Uddin 2010). Çevrede belirgin bir uyaran ortaya çıktığında, insula bu uyarının işlenmesini seçici olarak artırabilir; ACC ve PCC'ye bir alarm sinyali tetikleyebilir (Menon ve Uddin 2010; Leech ve Sharp 2014). Bu bağlamda END modelinde de insula, PB ipuçlarının aşağıdan-yukarıya tespitinde önemlidir; uyarıların işlenmesini yönlendirecek şekilde bağlantılı alanların bilgilendirilmesinde rol oynayabilir (Cona ve ark. 2015).

ACC'nin, bir uyaran iki rakip süreci aktive ettiğinde, buradaki çekişmeyi saptamadan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Botvinick ve ark. 2004; Lau ve ark. 2006). ACC'nin, odaksal olmayan PB görevleri için niyetin sürdürülmesi (McDaniel ve ark. 2013; Reynolds ve ark. 2009; Cona ve ark. 2016) ve geri getirilmesi sırasında (Rusted ve ark. 2011; McDaniel ve ark. 2013; Beck ve ark. 2014; Cona ve ark. 2016) aktive olduğu görülmüş. Özellikle odaksal olmayan PB veya daha stratejik izleme gereken görevlerle ilgili olduğu, PB ve süregiden görevin talepleri/tepkileri çatıştığında ACC'nin geçici aktivite göstereceği ileri sürülmüştür (McDaniel ve ark. 2015; Cona ve ark. 2016). İki farklı görev hedefinin etkinleştirilmesi arasındaki çatışmanın saptanmasından ve hangisinin yapılacağını koordine edilmesinden sorumlu olabilir (Cona ve ark. 2015). Süregiden görevdeki bilgilerin işlenmesini PB niyeti lehine düzenleyecek olan lateral aPFC bölgelerine, bu rekabeti işaret ediyor olabilir (Halahalli ve ark. 2014; Okuda ve ark. 2011). Bu bağlamda iki görevin kural ve tepkileri arasında dikkatin düzenlenmesini destekleyen diğer bölgeler üzerinde yukarıdan-aşağıya kontrolünü sağlıyor olabilir (Cona ve ark., 2015).

END modelinde (Cona ve ark. 2015) PCC, PB'nin hem kodlama hem geri getirme aşamasında işlev gösterir. aPFC ve ventral parietal korteksle birlikte PB ipucunun ve niyetin kodlanmasında rol alması önerilir. Ventral fronto-parietal ağla birlikte dikkatin dışsal PB ipucundan, niyetin içsel temsiline kaydırılmasında rol oynayarak spontan geri getirme sürecinde, PB'nin aşağıdan-yukarıya dikkat süreçlerinde yer alır. Niyet tamamlandıktan sonra bile PCC'de PB ipuçlarının uyardığı bir aktivasyon gözlenmesi (Beck ve ark. 2014), niyetin spontan geri getirilmesi ile tutarlıdır. ACC odaksal olmayan görevlerin geri getirme aşamasıyla ilişkilendirilirken; PCC, odaksal görevlerin geri getirilmesi ile daha çok ilişkilendirilmiştir (Cona ve ark. 2016).

2.2. Alzheimer Hastalığı (AH)

2.2.1. Tanımı ve Önemi

Alman nöropsikiyatrhist ve nöropatolog Alois Alzheimer, Frankfurt'taki bir hastanede çeşitli davranışsal semptomlar yanında bazı bellek ve dil problemleri gösteren 51 yaşında bir kadın hasta (Auguste D.) görür. Belirtileri herhangi bir klinik sınıflandırmaya dahil edilemez ve anatomik bulguları da bilinen hastalık bulgularından farklıdır. Hastanın dört buçuk yıl sonra ölümünün ardından yapılan otopsisinde, serebral atrofi ve bazı farklı patolojik birikimler gözlenir. Alzheimer, 1907'de yayınlanan "Serebral Korteksin Tuhaf Hastalığı" isimli raporuyla hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini tanıtmıştır (Raporun İngilizce çevirisi için: Stelzma ve ark. 1995). Hocası Kraepelin döneminin ünlü psikiyatri ders kitabının 1910'daki 8. baskısında hastalığı, Alzheimer hastalığı (AH) olarak isimlendirilmiştir (Gürvit ve Yıldırım, 2020).

AH'ye ilişkin bildirilen ilk vakanın ardından geçen 100 yılı aşkın süre içinde, özellikle yaşam standartlarının yükselmesi ve tıp alanındaki gelişmelerin etkisiyle artan yaşlı nüfus, AH'yi popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir. Yalnızca AH'ye sahip insanların kendileri için değil, bakım verenleri, aileleri ve genel olarak toplum için fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri olması sebebiyle oldukça ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

Kognitif becerilerde, günlük yaşam aktivitelerini bozacak kadar şiddetli düşüş yaşanması demans olarak isimlendirilir ve AH, en yaygın demans türüdür. AH bellek, dil, dikkat, akıl yürütme ve karar verme gibi kognitif ve davranışsal işlevlerde sinisi başlangıçlı ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (Kumar ve ark. 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (2021) verileri, demansın ve en yaygın demans nedeni olarak AH'nin, küresel boyutta ne kadar ciddi bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Demans, tüm hastalıklar arasında 7. sıradaki ölüm nedenidir ve dünya çapında yaşlı insanlar arasında engelliliğin ve bağımlılığın temel sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Dünya çapında 55 milyondan fazla insan, demanstan muzdariptir ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka görülmektedir. Demans vakalarının %60-70'ini AH oluşturmaktadır. Amerikan toplumu verilerine göre 65 yaş ve üzeri ortalama her 9 kişiden biri AH'ye sahiptir (Alzheimer's Association 2022). AH görülme sıklığı, 65 yaşın üzerindeki kişilerde %3-11 iken, 85 yaşın üzerinde %20-47'ye yükselir ve 65 ile

85 yaşları arasında hastalığın görülme sıklığı her beş yılda bir iki katına çıkmaktadır (Alzheimer Derneği 2022).

2.2.2. Genetik Özellikleri ve Risk Faktörleri

AH, başlangıç yaşına göre 2'ye ayrılır: 60-65 yaşından önce başlayanlar erken başlangıçlı AH ve sonra başlayanlar geç başlangıçlı AH'dir. Tüm AH'lerin %95 kadarı geç başlangıçlıdır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik ve çevre etkileşimi söz konusudur. Ailede ikiden fazla AH görüldüğünde ailesel AH olarak değerlendirilir ve tüm AH'nin %15-25 kadarının ailesel olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıçlı ailesel AH (EBAAH) ise %2'nin altındadır. EBAAH, birden fazla aile üyesinde genellikle 65 yaşından önce başlayan AH olmasını ifade eder (Bird 2018).

EBAAH'de otozomal dominant kalıtım gösteren 3 gen mutasyonu gösterilmiştir: 21. kromozomda amiloid prekürsör proteini (APP), 14. kromozomda Presenilin 1 ve 1. kromozomda Presenilin 2 geni. Bu mutasyonların üçü de amiloidin, daha toksik formlarının oluşmasına neden olur (Bird 2008; Carmona ve ark. 2018). Geç başlangıçlı AH için genetik olarak risk faktörü olabilecek çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlardan ilk tanımlanan ve en güçlü olanı 19. kromozomdaki Apolipoprotein E (APOE) genindeki polimorfizmdir. APOE, bedendeki ana kolesterol taşıyıcısı olan apolipoprotein E'yi kodlar ve APOE e2, APOE e3 ve APOE e4 şeklinde 3 alleli vardır (Carmona ve ark. 2018). Beyinde amiloid beta klirensinde rol oynayan en önemli şaperon molekül olan APOE'nin e4 taşıyıcılarda klirens etkinliğinin en düşük olduğu bilinmektedir. Türk popülasyonda yapılan bir araştırmada (Yokeş ve ark. 2005) allel dağılımı e3 için %85, e2 için %6 ve e4 için %8 civarında bulunmuştur. Bulgulanan e2 ve e4 allel sıklığı, dünya çapında rapor edilen en düşük sıklıklar arasında yer almaktadır. Ancak AH'li hastalardaki e4 alleli sıklığının, kontrollerin yaklaşık iki katı olduğu görülmüştür.

AH için genetik faktörler dışında çok çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Yaş, en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. 70 yaş üstü Türk popülasyonda yapılan bir çalışmada (Gürvit ve ark. 2008) 70-74 yaştakilerin yaklaşık %15'inde, 75-79 yaştakilerin %19'unda ve 80 yaş üzerindekiilerin %17'sinde AH görülmüştür. Aynı araştırmada cinsiyet açısından karşılaştırıldığında her üç yaş grubu için de kadınlarda erkeklerden daha yüksek sıklıkta AH görülse de cinsiyetin anlamlı bir değişken olmadığı görülmüştür. AH prevalans ve insidansının incelendiği bir metaanalizde, kadın

cinsiyeti tüm değerlendirmelerde daha yüksek çıksa da oluşan farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüş (Fiest ve ark. 2016). Aile öyküsü ile ilgili olarak yapılan analizlerde AH görelî riskinin 1. derece akrabalarından sadece birinde demans öyküsü olanlarda 2.6, birden çok akrabasında demans öyküsü olanlarda 7.5, ailede Down sendromu öyküsü olanlarda 2.7 ve Parkinson öyküsü olanlarda 2.4 olduğu görülmüştür (Van Duijn ve ark. 1991).

AH için yukarıda bahsedilen faktörler dışında, hastalık riskini artıran ve azaltan değiştirilebilir faktörlerden bahsedilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, sigara içicisi olmak, tip 2 diyabet, obezite, travmatik beyin hasarı gibi değişkenler hastalığa yakalanma riskini artırırken, eğitim, boş zaman aktiviteleri, Akdeniz tipi beslenme ve fiziksel egzersizse bu riski azaltan en önemli etmenlerdir (Mayeux ve Stern 2012). Bir metaanaliz çalışmasında daha yüksek kognitif rezerv, daha düşük demans olma riskiyle ilişkili bulunmuş, özellikle karmaşık mental aktivitenin demans olma riskini önemli şekilde düşürdüğü görülmüştür (Velenzuela ve Sachdev 2006). Ek olarak depresyon öyküsü (Ownby ve ark. 2006), düşük sosyal üyelik, seyrek sosyal iletişim ve fazla yalnızlık gibi sosyal etkileşimdeki eksiklikler (Kuiper ve ark. 2015) de AH ve/veya demans riskinin artmasıyla ilişki görülmüştür.

2.2.3. AH Nöropatolojisi

AH moleküler, hücrel ve makro ölçekli kortikal devre sistemi kusurlarını kapsayan bir sinaptik ve nöronal kayıp bozukluğudur. AH patolojisinde mikroskopik olarak tau içeren nörofibriler yumaklar (NFY), amiloid beta (A β) içeren plaklar, aktive edilmiş glia veya genişlemiş endozomlar gibi açık lezyonlar görülebilirken, gizil olarak da sinaptik homeostazda, nöronlarda veya nöronal ağ bütünlüğünde kayıp yaşanabilir (Knopman ve ark. 2021). NFY, amiloid plaklar ve korteksin atrofisi gibi bulgular hem farklı hastalıklarda hem de normal yaşlanma sürecinde görülebilir; ancak AH'ye sahip beyinlerde, benzer yaştaki demans olmayandan daha fazla sayıda, orta veya ileri düzeyde olgun nörotik plaklar ve NFY bulunur (Selkoe 1991).

2.2.3.1. Amiloid Plaklar

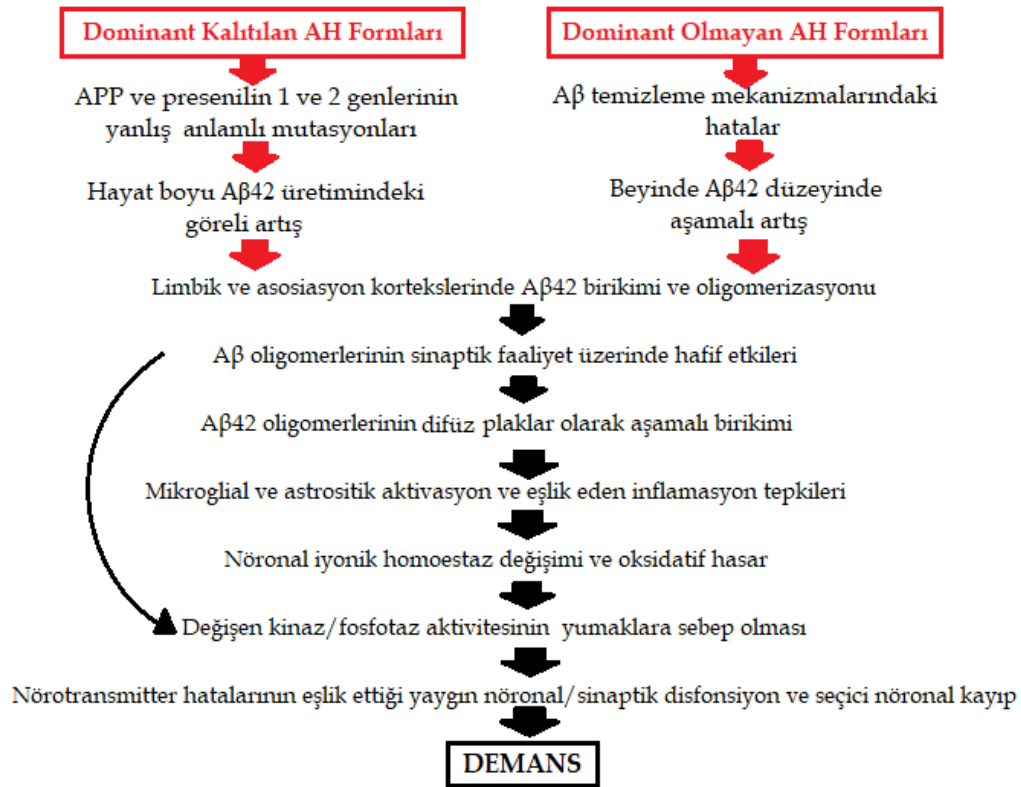
Senil plaklar ya da nörotik plaklar olarak da adlandırılan plak birikimleri, amiloid liflerinin hücre dışında yoğun şekilde çökmesiyle oluşan kümelenmelerdir (Selkoe ve Hardy 2016). Karmaşık, yavaş gelişen ve onyılların geçmesiyle olgun plaklara dönüşen yapılardır. Ana yapısını A β peptidi oluşturur ve etrafında anormal

nöritler vardır. Ayrıca yapısında beyinde hasarlı alanlarda tepki oluşturan astrositler ve mikrogial hücreler yer alır. Serebral korteks, hipokampus, amigdala ve kognitif işlevler için önemli diğer beyin bölgelerinde yüksek sayıda meydana gelir (Selkoe 1991).

EBAAH'de otozomal dominant kalıtım gösteren 3 gen olan APP, Presenilin 1 ve 2 genlerindeki mutasyonların tümü A β 'nın, daha toksik 42 aminoasidlik formunun (A β 42) oluşmasına neden olur (Bird 2008; Carmona ve ark. 2018). APP geninin bulunduğu 21. kromozomu 3 kopya taşıyan Down sendromu (trizomi 21) kişilerin bulguları, AH değişimine ilişkin bulgularla uyumludur (Selkoe 1991; Bird 2008; Thinakaran ve Koo 2008).

APP'nin bazı sekretazlar aracılığıyla kesime uğramasıyla A β oluşur. APP alfa (α), beta (β) ve gama (γ) sekretaz isimli 3 farklı sekretaz aracılığı ile kesime uğramakta ve farklı metabolizma ürünleri ortaya çıkarmaktadır. APP'den A β açığa çıkması için β ve γ sekretazın beraber kesim yapması gerekir. APP önce α veya β sekretazdan biri tarafından kesilir; membranda α veya β C-terminal fragmanı kalır. Bu fragmanlar da daha sonra γ -sekretaz tarafından kesilerek p3 veya A β peptidi ekstraselüler alana salıverilir (Thinakaran ve Koo 2008). γ -sekretaz, APP'yi, 39-43 rezidüellik değişen uzunluklarda üretime yol açacak şekilde farklı bölgelerden kesebilir; AH için A β 42 ve/veya A β 43'ün, A β 40'a göre daha patojenik olabileceği düşünülmektedir (Jarrett ve ark. 1993). Otozomal dominant AH'de mutasyon görülen diğer genler olan presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2), γ -sekretazın katalitik bileşenleridir. Bu mutasyonlar, APP'nin kesimini etkileyerek A β proteinin 42/40 oranında bir artışa neden olur ve bu da A β kümelenmesine ve AH'ye yol açar. Hem APP hem presenilin genlerindeki mutasyonlarının A β 42 birikimini teşvik ederek hastalığa katkı sağladığı düşünülmektedir (Selkoe ve Wolfe 2007).

AH'de ana etkinin, serebral A β birikimi olduğu ve tau yumaklarını da içeren geri kalan kısmın, A β 'nın üretim ve temizlenmesi arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı söylenmektedir (Hardy ve Selkoe 2002). Amiloid kaskadı hipotezine (Hardy ve Higgins 1992) göre A β peptidi nörotoksiktir ve NFY formasyonuna ve hücre ölümüne götürür. Selkoe ve Hardy (2016), AH amiloid kaskadı aşamalarını, dominant kalıtılan ya da dominant olmayan AH için sıralamıştır (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Amiloid kaskad hipotezinin önerdiği AH'ye giden temel patojenik olaylar dizisi
(Selkoe ve Hardy'nin çalışmasından (2016) dilimize çevrilmiştir.)

2.2.3.2. Nörofibriler Yumaklar (NFY)

AH'de çok sayıda nöronu etkileyen en karakteristik değişim çift sarmal filamanlar ve onların oluşturduğu nörofibriler yumaklardır (NFY). Bu patolojik yapılar, mikrotübül ilişkili bir sitoskeletal bir protein olan tau'dan oluşmaktadır (Grundke-Iqbal, Iqbal, Quinlan ve ark. 1986; Grundke-Iqbal, Iqbal, Tung ve ark. 1986). Taunun, hücre içinde mikrotübülleri birleştirerek olağan yapısı ve işlevselliğini sağlayan bir protein olduğu ortaya konulmuştur (Weingarten ve ark. 1975). Taunun normal fizyolojik şartlarda devamlı dinamik bir denge durumu var. Bu denge kinazlar ve fosfatazların fosforilasyon ve defosforilasyon kontrolüyle gerçekleşir. Kinazlar, taunun mikrotübüllerden ayrılmasını sağlayan fosforilasyonu sağlarken, fosfatazlar da ayrılan taunun tekrar mikrotübüllere bağlanmasını sağlayan defosforilasyonu gerçekleştirir. Taunun mikrotübüllere bağlanması ve ayrılması döngüsü etkin bir aksonal transport ve nöroplastisite için gereklidir (Ballatore ve ark. 2007).

AH'de taunun mikrotübül birleştirmeye yardımcı işlevi, demans olmayanlardaki tauya göre, bozulmuştur (Grundke-Iqbal, Iqbal, Quinlan ve ark. 1986; Grundke-Iqbal, Iqbal, Tung ve ark. 1986; Lu ve Wund 1993). AH oluşumu için önerilen tau hipotezine göre, AH'ye sahip beyinlerinde tau anormal şekilde fosforiledir ve bu aşırı fosforilasyon çift sarmallı filaman yapılarını oluşturur. AH'de taudaki bu aşırı fosforilasyon ya protein kinaz aktivitesinin arttığı ya da normalde fosforilasyonu kontrol eden fosfotaz aktivitesinin azaldığı protein kinaz-fosfotaz sistemindeki dengesizlikten kaynaklanıyor olabilir (Grundke-Iqbal ve ark., 1986). AH tau süreci aşırı fosforilasyonla başlar: Bir birleştirme işleminin parçası olmayan serbest fosforile tau monomeri, polimer oluşumuna ve sonrasında da çözünemez NFY oluşumuna neden olur. Diğer yandan taunun mikrotübüllerden ayrılmasıyla normal süreçte yapması gereken görevlerin gerçekleşmemesi sebebiyle, mikrotübüllerin stabilizasyonu ve sonucunda aksonal transport bozulur (Lu ve Wood 1993). Aksonal transportun bozulması, veziküllerin ve organellerin sinapslara taşınmasını engeller. Sonuçta sinapslarda yavaşlama ve sürekli bir bozulma ile geriye doğru bir dejenerasyon olur (Alonso ve ark. 2018). Bu da nöronun hayatta kalma sürecini olumsuz etkiler (Lu ve Wood 1993; Alonso ve ark. 2018).

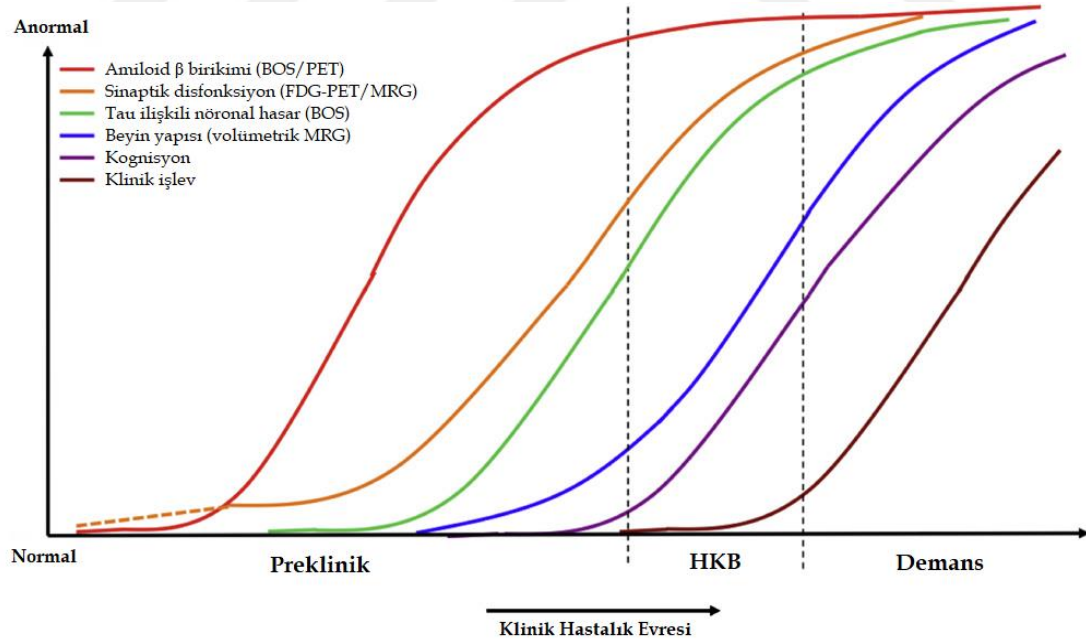
Braak ve Braak (1995) AH'yi NFY'nin ilerleyişine göre evrelemişlerdir. Buna göre 1. ve 2. evrede, NFY'nin dağılımı transentorhinal alanda başlar ve klinik olarak sessiz veya subjektif kognitif bozukluk dönemleridir. 3 ve 4. evreler limbik evreler olarak isimlendirilmiştir ve serebral neokorteksin henüz tutulmadığı evrelerdir ve klinik olarak hafif kognitif bozukluk (HKB) aşamasına karşılık gelir. 5 ve 6. evreler NFY'lerin asosiasyon neokortekslerini de tuttuğu evrelerdir. Primer sensori-motor korteksler görece korunmuşlardır. Klinik olarak nihai demans evresine karşılık gelirler.

2.2.4. AH Klinik Evreleri

AH'ye ilişkin farklı zamanlarda farklı çalışma gruplarının tanı kriterleri önerileri olmuştur. Son 10-15 yıl içerisinde hem ABD Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği (National Institute on Aging-Alzheimer's Association/NIA-AA; Albert ve ark. 2011; Jack Jr ve ark. 2011; McKhann ve ark. 2011; Sperling ve ark. 2011) hem Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group-IWG; Dubois ve ark. 2014; 2016) AH'nin teşhisi için hastalığın demans öncesi evrelerini de kapsayan, klinik fenotipleri daha iyi tanımlayan ve biyobelirteçleri teşhis sürecine dahil eden

kriterler önerdiler. Biyobelirteçler, hastalıkla ilgili patofizyolojik süreçlerin spesifik özelliklerini yansıtan in vivo olarak ölçülebilen fizyolojik, biyokimyasal, anatomik parametrelerdir (Jack Jr ve ark. 2011).

NIA-AA 2011’de üç farklı çalışma grubuyla AH’nin üç farklı aşaması için tanı kriterleri önerilmiştir (Jack Jr ve ark. 2011). Bunlar klinik veya semptomatik evreler için, demans aşaması (McKhann ve ark. 2011), semptomatik predemans/HKB aşaması (Albert ve ark. 2011), açık semptomların olmadığı evre için preklinik AH aşaması (Sperling ve ark. 2011) tanı kriterleridir. NIA-AA her evrede nörogörüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinin kullanımını önermektedir. A β biyobelirteçleri amiloid-PET görüntülemeye anormal izleyici tutulumu ve BOS’ta düşük A β 42 düzeyi iken, nöronal dejenerasyon BOS’ta artmış fosfo-tau ve total tau, PET’te temporo-parietal korteksi içeren belirli bir topografik örüntüde azalmış florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu ve yapısal MRG’de spesifik bir topografik tarzda atrofidir (Jack CR ve ark. 2011). Semptomatik evrede, biyobelirteçler arasında bir öncelik yokken (Albert ve ark. 2011; McKhann ve ark. 2011) preklinik evre için ilk gözüken biyobelirteç A β ’dır (Sperling ve ark. 2011).



Şekil 2-3: Preklinik evre eklenerek genişletilen AH dinamik biyobelirteç hipotetik modeli

(Sperling ve arkadaşlarının çalışmasından (2011) dilimize çevrilmiştir.)

Demans tanısı için davranışsal veya kognitif alan(lar)da günlük aktiviteleri engelleyecek düzeyde bozulma gerekir (McKhann ve ark. 2011). HKB tanısı için tipik olarak bellekte olmak üzere bir veya daha fazla kognitif alanda bozulma olması, ancak bunun işlevselliğini bozmayacak düzeyde olması gerekir (Albert ve ark. 2011). Preklinik AH evresi ise kognitif olarak normal olmayı (veya çok hafif bir bozulmayı) ancak hastalığa ilişkin biyobelirteç bulunmasını gerektiren asemptomatik dönemdir (Jack Jr ve ark. 2011; Sperling ve ark. 2011).

2018'de NIA-AA (Jack Jr ve ark.) araştırma çerçevesinde AH için yaşayan insanlarda biyobelirteçlerle teşhise odaklanan biyolojik bir tanıma gidilmesini önerdiler. AH hem biyobelirteç bulgusu hem de kognitif performans için bir süreklilik olarak değerlendirilmiştir. Biyobelirteç olarak A β birikimi (A), patolojik hiperfosforile-tau (T) ve nörodejenerasyon (N) olarak gruplanan AT(N) sınıflandırma sistemi kullanılmış ve kişilerin AT(N) profiline göre bir biyobelirteç kategorisi içinde yer alacağı söylenmiştir (Tablo 2-3). A+ durum bir bireyin AH sürekliliğinde olup olmadığını belirlerken, buna T+ durumun eklenmesi AH tanısı koydurur.

Tablo 2-3: AH Biyobelirteç Profili ve Kategorileri

AT(N) profili	Biyobelirteç kategorisi	
A-T-(N)-	Normal AH biyobelirteçleri	
A+T-(N)-	AH patolojik değişimi	AH Sürekliliği
A+T+(N)-	AH	
A+T+(N)+	AH	
A+T-(N)+	AH ve kirlетici şüpheli AH-dışı patolojik değişim	
A-T+(N)-	AH-dışı patolojik değişim	
A-T-(N)+	AH-dışı patolojik değişim	
A-T+(N)+	AH-dışı patolojik değişim	

(Jack Jr ve arkadaşlarından (2018) dilimize çevrilmiştir.)

2018 ATN sınıflamasında (Jack Jr ve ark.) biyobelirteç profili AH sürekliliği içinde olmak üzere kognitif evreleme şeması önerilmiştir (Tablo 2-4). AH sürekliliği (1) kognitif olarak bozulmamış (cognitively unimpaired/CU), (2) HKB ve (3) demans olarak üçe ayrılmıştır. 2011 önerisindeki (Sperling ve ark. 2011) preklinik evre için CU

kişilerde biyobelirteç bulgusu gereklidir. A-T-N- CU bireyler, gerçek sağlıklı bireylerdir.

Tablo 2-4: AH Kognitif Sürekliliğinin Sendromal Aşamaları

Kognitif olarak bozulmamış - Mevcut tüm bilgilere dayalı olarak o birey için beklenen aralıkta kognitif performans. Bu, klinik yargıya ve/veya kognitif test performansına dayalı olabilir. - Kognitif olarak bozulmamış bireylerin bir alt kümesi, subjektif kognitif düşüş bildirebilir ve/veya nöropsikolojik olarak kendi beklenen performansının altında kalabilir.
Hafif kognitif bozukluk - Mevcut tüm bilgilere dayalı olarak o birey için beklenen normatif aralığın altında kognitif performans. Bu, klinik yargıya ve/veya kognitif test performansına dayanabilir. - Kognitif bozulma bulgusuna ek olarak, kognitif performansta temel düzeyden düşüş bulgusu da olmalıdır. Bu, kişi veya bir gözlemci tarafından rapor edilebilir veya boylamsal kognitif test/davranışsal değerlendirmelerdeki değişiklik veya bunların bir kombinasyonu ile gözlemlenebilir. - Temel olarak amnestik ve amnestik olmayan kognitif sunumlarla karakterize olabilir. - Kognitif bozulma temel klinik kriterler olsa da nörodavranışsal bozukluk (ruh hali, anksiyete veya motivasyondaki değişimler) klinik sunumun öne çıkan bir özelliği olabilir. - Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirir, ancak kognitif zorluk, günlük yaşamın daha karmaşık aktiviteleri üzerinde ya kendi bildirdiği ya da bir çalışma partneri tarafından onaylandığı şekilde, saptanabilir ancak hafif işlevsel etkilerle sonuçlanabilir.
Demans - Birkaç alanı ve/veya nörodavranışsal semptomları etkileyen önemli ölçüde ilerleyici kognitif bozukluk. Birey veya bir gözlemci tarafından rapor edilebilir veya boylamsal kognitif testlerdeki değişikliklerle gözlemlenebilir. - Kognitif bozulma ve/veya nörodavranışsal semptomlar, günlük yaşam üzerinde açıkça belirgin işlevsel etkilere neden olur. Artık tamamen bağımsız değildir/günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyar. Demansı HKB'den ayıran temel özellik budur. - Hafif, orta ve ağır olarak ayrılabilir.

(Jack Jr ve arkadaşlarının çalışmasından (2018) dilimize çevrilmiştir.)

IWG'nin (Dubois ve ark. 2014) yayınladığı belgede AH tanısı için kognitif semptomların varlığı ve bir AH biyobelirteç bulgusu olarak (a) anormal bir A β PET veya (b) BOS'ta anormal A β ve tau bulgusu gereklidir. Demans düzeyine erişmemiş semptomları olanlar, prodromal AH olarak isimlendirilmiştir. Preklinik evre için

kognitif olarak bozulmamış bireyleri içeren iki alt sınıf vardır. Anormal A β PET bulgusu veya BOS'ta anormal A β ve tau bulgusu gösteren bireyler "AH için asemptomatik, risk altında" sınıfında ve otozomal dominant geçişli mutasyon taşıyanlar "preseptomatik AH" sınıfında yer alır ("Risk altında" ifadesini biyobelirteç bulgusu olan asemptomatik bireylerin AH'ye sahip, ancak daha sonraki kognitif düşüş için "risk altında" olduğunu ifade eder). Klinik evre ise tipik ve atipik olarak ikiye ayrılır. Tipik AH epizodik bellek bozukluğu ile karakterizeyken, atipik formunda bellek bozulması birincil semptom değildir.

Grubun devam çalışması olarak düşünülebilecek 2016 yayınında (Dubois ve ark.), AH tanısı A β veya tau biyobelirteç kanıtı olan asemptomatik bireyleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. IWG (Dubois ve ark. 2016) ve NIA-AA (Jack Jr ve ark. 2018) araştırma çerçevesi, anormal A β ve tau biyobelirteç kombinasyonunun kognitif semptomlardan bağımsız olarak AH oluşturduğu konusunda hemfikirdir. IWG'nin 2021 yayınında (Dubois ve ark.) ise AH tanısı için hem A β hem tau biyobelirteçlerinin gerekli olduğu söylenmiştir. AH tanısının spesifik AH fenotipleri ile birlikte pozitif biyobelirteçlerin ortaya çıkmasıyla sınırlandırılması önerilmiştir. Biyobelirteç pozitif CU bireylerinse yalnızca AH'ye ilerleme riski altında olduğunu düşünülmüştür.

2.2.5. AH'yi En Erken Zamanda Yakalama Çabası: Subjektif Kognitif Düşüş

NIA-AA (Jack Jr ve ark. 2011) ve IWG (Dubois ve ark. 2014; 2016), AH'yi bir süreklilik olarak ele almıştır. Ancak evrelerin ilerleyip demansa dönüşmesi zorunlu değildir. Preklinik evredeki kişilerin belirlenmesi, hastalığın en erken zamanda teşhisi ve müdahalesi açısından hayati önem taşımaktadır. İlerleyen aşamalarda etkin müdahale şansı pek olmayan AH gibi hastalıklar için asemptomatik en erken evrenin belirlenmesine yönelik çalışmalar araştırmacıların ilgi odağıdır.

NIA-AA preklinik evreyi ayrıca 3 aşamaya bölmüştür: İlk aşama asemptomatik amiloidozis, buna nörodejenerasyonun eklenmesi 2. aşama ve çok hafif kognitif gerilemenin eklenmesi de 3. aşamadır (Sperling ve ark. 2011). Bu aşamada kişinin temel kognitif düzeyinde bir miktar kötüleşme olur ama bu HKB düzeyinde değildir. Artan telafi edici kognitif çabalar ve belli belirsiz kognitif kötüleşme ile karakterize olan bu durum 'subjektif kognitif düşüş (SKD)' olarak nitelendirilir (Jessen ve ark. 2014). Bu duruma ilişkin farklı isimlendirmeler görülebilir: Subjektif kognitif yakınma/bozukluk veya subjektif bellek yakınması/bozukluğu gibi. Subjektif terimi,

kognitif bir testteki performanstan bağımsız olarak, kişinin kognitif becerisine yönelik öznel bir kötüleşme algısına işaret eder. AH ile ilişkili temel sorun epizodik bellekle ilgili olsa da bununla sınırlı değildir; bu bağlamda kognitif kelimesi daha uygun gözükmektedir.

Kognitif gerilemeye ilişkin öznel bildirimler, AH patolojisinin biliş üzerindeki ilk etkilerinin bir göstergesi olabilir. Ancak bu durum, AH’de özgü değildir; normal yaşlanma, farklı psikiyatrik/nörolojik/tıbbi bozukluklarla ilişkili olabilir. Bu düşüşü değerlendirmek için içeriği değişen ve bilinmeyen ölçüm özellikleri olan tek bir soru ya da küçük bir sorular grubundan, daha kapsamlı, psikometrik olarak türetilmiş ve geçerli anketlere kadar değişen farklı stratejilere başvurulmaktadır. Bu sebeplerle AH prelinik aşamasındaki SKD’nin özelliklerinin netleştirilmesi amacıyla SKD-Giriş (Subjective Cognitive Decline Initiative/SCD-I) isimli araştırmacı grubu kriterler belirlemiştir (Jessen ve ark. 2014). Bireyin kognitif kapasitesinde, önceki durumuna göre (akut bir duruma bağlı olmayan) kalıcı bir düşüş deneyimlemesi gerekir. Ayrıca, HKB tanısı için kullanılan standardize kognitif testlerde normal bir performans sergilenmelidir.

SCD-I aynı zamanda prelinik AH olma olasılığını artıran SKD ile ilişkili spesifik özellikleri listeleyerek daha özelleşmiş bir durumu ‘SKD plus (prelinik AH)’ olarak nitelendirmiştir (Jessen ve ark. 2014). Bu nitelikler özellikle bellekte öznel düşüş deneyimi, son 5 yıl içinde SKD başlangıcı, 60 ve üstü yaşta olmak, SKD’ye ilişkin endişeler, akranlarından daha kötü performans hissidir; eğer varsa veya mümkünse SKD’ye ilişkin gözlemci bildirimi, APOE e4 genotipinin varlığı, AH biyobelirteç bulgusu eklenir.

SKD’nin görülme sıklığı yaşlanmayla beraber artmaktadır: 65 yaş ve altında %20, 65 yaş üstünde %25-50 ve 85 yaş üstünde %88 civarındadır (Si ve ark. 2020). SKD’de zamanla semptomlarda azalma görülebilir, stabil kalabilir veya ilerleyerek HKB ve demansa dönüşebilir. Bir metaanalize (Mitchell ve ark. 2014) göre SKD bireylerin ilerleme riski, kontrollere göre iki kat daha fazladır; her yıl yaklaşık %2,3’ü demansa ve %6,6’sı HKB’ye ilerlemektedir.

Çeşitli çalışmalarda SKD gösteren bireylerin, özellikle bu konuda endişe duyanların, kontrollere kıyasla HKB ve demansa doğru bir ilerleyişinin daha yüksek olasılıkta ve daha hızlı olduğu, amiloidoz ve nörodejenerasyon için daha yüksek bir pozitif biyobelirteç prevalansına sahip olduğuna görülmüştür (Studart-Neto ve Nitrini

2016). Bu bağlamda kişilerin kognitif durumlarına ilişkin öznel bildirimleri ve kaygıları, AH patolojinin erken bir klinik belirtici olarak görülebilir. Ancak bu bildirimlerin hangi düzeyinin bir belirteç olarak değerlendirilebileceğine veya AH sürekliliği içinde bir SKD olduğuna karar vermek için herkesçe kabul gören, netleştirilmiş kriterler olmadığı görülmektedir. Farklı araştırmalar, genel popülasyondan kognitif problemleri hakkında görüşmek isteyenleri veya bellekle ilişkili birimlerinde tedavi arayan ancak nöropsikolojik değerlendirmelerinde önemli bir bozulma çıkmayan başvuru sahipleri SKD olarak değerlendirmektedir (Garcia-Ptacek ve ark. 2016). SKD'yi değerlendirmede kullanılan ölçeklerin heterojenliği (Jessen ve ark. 2014; Rabin ve ark. 2015) dikkate alındığında, gruba ilişkin özellikleri veya değişkenleri araştıran farklı çalışmaların birbiriyle örtüşmeyen hatta karşıt olabilecek sonuçlar sunması beklenen ciddi bir sorundur. Örneğin, farklı araştırmalarda SKD'nin yaygınlığının %10 ila %95 gibi çok geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir (Garcia-Ptacek ve ark. 2016).

SKD aşamadaki nöropsikolojik özelliklerin belirlenmesi ve ayırıcı profilinin ortaya konulması için yöntem/ölçüm aracı bulma çalışmaları ilgi gören bir araştırma alanıdır. Bazı anket tarzı ölçüm araçlarının SKD'yi sağlıklı yaşlanmadan ayırdığı ileri sürülmektedir: Sahlgrenska Akademisi Kognitif Bozukluk Öz-Bildirim Anketi (Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire/SASCI-Q, Eckerström ve ark. 2013), Bellek Değişim Testi (Memory Alteration Test/M@T, Lazarou ve ark. 2021), Subjektif Bellek Düşüşü Anketi (Subjective Cognitive Decline Questionnaire/SCD-Q, Rami ve ark. 2014), Kognitif Fonksiyon Envanteri (Cognitive Function Instrument/CFI, Walsh ve ark. 2006) gibi.

SKD ile kognitif performans arasındaki ilişki olup olmadığı konusunda, bulguların tutarlı olmadığı görülüyor; ancak boylamsal çalışmalar arada ilişki olduğu gösterme eğiliminde (Garcia-Ptacek ve ark. 2016). Daha kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme, prelinik AH evresindeki kognitif değişiklikleri tespit etmeye yardımcı olabilir (Sperling ve ark. 2011; Soldan ve ark. 2016). Nöropsikolojik ölçümler arasında, tek test ögesine kıyasla çoklu kognitif alanları temsil eden bileşik kognitif test puanlarının prelinik AH'de zaman içindeki değişiklikleri tespit etmede daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Langbaum ve ark. 2014; Mormino ve ark. 2017). Geleneksel kognitif bir test kullanarak SKD'yi belirlemek mümkün olmasa da yeni nesil bazı kognitif testlerin bu durumu normal yaşlanmadan ayırmada başarı

sağladığı görülmektedir. Örneğin Yüz İsim Asosiyatif Bellek Testi (FNAME) kognitif olarak normal yaşlılarda A β yüküyle ilişkili bulunmuştur (Rentz ve ark. 2011). Benzer bir test olarak Yüz İsim Asosiyatif Tanıma Testi (FNART), SKD grubu, sağlıklı yaşlılardan ayırabilmiştir (Polcher ve ark. 2017). Şekil ve renk özelliklerinin birleştirilmesini içeren Kısa Süreli Bellek Bağlama Görevi (STBM) de SKD'yi ayırmada başarılıdır (Koppara, Frommann ve ark. 2015). Son birkaç on yıldır araştırmacıların ilgisinin arttığı bir kognitif işlev olan prospektif bellek de SKD'yi, sağlıklı yaşlanmadan ayırmada başarı sağlamıştır (Aronov ve ark. 2014; Rabin ve ark. 2014; Hsu ve ark. 2015; Lee ve ark. 2017).

AH sürekliliğinin ilk bulguları olarak A β ve/veya tauya ilişkin biyobelirteçlerin görülmesi beklenmektedir (Sperling ve ark. 2011; Dubois ve ark., 2014). Ancak bunlar dışında veya bunların da etkisiyle AH sürekliliğine ilişkin olarak nörogörüntüleme bulgularında farklılaşmalar görülmektedir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında da SKD bireylerin, kontrol grubundan farklılaştığına ilişkin bulgular vardır. Hafkemeijer ve arkadaşları (2013) SKD bireylerde çeşitli alanlarında gri madde hacminde azalmalar göstermiştir. Saykin ve arkadaşları (2006) da SKD ve HKB bireylerin çeşitli korteks alanlarında belirgin farklılıklar ve tüm beyin analizinde kontrol grubuna göre benzer bir azalmış gri madde tarzı görmüşlerdir.

2.2.6. AH Sürekliliğinde Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri

2.2.6.1. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallığı

AH ile ilişkili olarak beyinde yaşanan fonksiyonel değişimleri incelemek için fMRG sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Deneysel paradigmaya dayalı olarak fMRG'de kandaki oksijen düzeyine bağlı (BOLD) sinyal değişimi, farklı beyin bölgelerinde gözlemlenebilir ve bu da kişinin beyin topografisinin işleyişiyle ilişkilendirmesini sağlar. Fakat, BOLD sinyalinin deneysel paradigmaya veya başka herhangi bir açık girdi veya çıktıya atfedilemeyecek olan kendiliğinden değişimi de söz konusudur (Fox ve Raichle 2007). Geleneksel olarak nöral aktivitede görevle ilgili artışlar gösteren beyin bölgelerine odaklanmıştır; yani deneysel bir görev sırasında temel bir duruma (tipik olarak dinlenme durumu veya kognitif talebin az olduğu duysal-motor kontrol görevi) göre daha fazla aktivite gösteren alanlar araştırılır. Son zamanlardaki ilgi ise, deneysel bir görev sırasında olana göre temel durum sırasında daha fazla aktivite gösteren beyin bölgelerine odaklanmıştır (Greicius ve ark. 2003). Dinlenme durumu

(resting state/rs) fMRG, bir ağ içinde uzamsal olarak ayrılmış, fonksiyonel olarak bağlantılı, sürekli iletişim kuran anatomik alanlarda ortaya çıkan, BOLD sinyalinin spontan düşük frekans dalgalanmalarına ($<0,1$ Hz) dayanır. Fonksiyonel bağlantısallık (functional connectivity/FC), lineer zamansal korelasyon yardımıyla iki uzamsal bölge arasındaki bağlantıları ortaya koymaya çalışır (Smitha ve ark. 2017). rs-fMRG verilerine korelasyonel analizlerin uygulanması, görevden bağımsız fonksiyonel bağlantı modellerinin karakterizasyonunu sağlar (Biswal ve ark. 1995) ve dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığı (rs-FC), intrinsek fonksiyonel bağlantısallık, spontan aktivite gibi isimlerle anılır (Sheline ve Raichle 2013). NIA-AA, rs-FC'yi AH'ye ilişkin nöronal hasarın potansiyel bir biyobelirteci olarak listelemiştir (Albert ve ark. 2011).

Temel olarak prekuneus/PCC, medyal PFC, lateral temporal ve parietal korteks, hippocampus alanlarından oluşan bir ağın bağlantısallığının bireyin çevreye odaklanmadığı, uyanık fakat gözlerin kapalı olduğu bir istirahat durumunda arttığı, fakat zor bir kognitif görev sırasında azaldığı bulunmuştur (Raichle ve ark. 2001). Dinlenim durumu sırasında aktivite gösteren nöral şebeke, olağan durum ağı (default mod network/DMN) olarak isimlendirilmiştir (Raichle ve ark. 2001; Greicius ve ark. 2003). DMN'nin keşfiyle, yalnızca bu ağla sınırlı kalmayan daha büyük ölçekli bir ağ organizasyonunun, fMRG'deki rs-FC kalıplarının incelenmesiyle ortaya çıkarılabileceği anlaşıldı (Raichle 2015). DMN dışında görsel ağ, işitsel ağ, somatomotor dorsal ve lateral ağlar, dorsal ve ventral dikkat ağları, frontoparietal ağ, medyal temporal lob ağı, parietal bellek ağı, parietookspital ağ, singulooperküler ağ, dikkat çekerlik (salience) ağı gibi çok çeşitli dinlenim durumu ağları olduğu görülmektedir (Smitha ve ark. 2017).

Genel olarak bakıldığında DMN otobiyografik bellek, geleceği hayal etme, zihin teorisi, sosyal biliş, kendine referanslı düşünceler gibi etkinliklerle ilgili görülmektedir. Ağın alt bileşenleri için işlevler mental durumlarla ilgili içebakış, belleğe dayalı kurgulamalar ve motivasyonel olarak dikkat çeken, kişisel olarak önemli bilgileri değerlendirme olarak ayrılmıştır (Andrews-Hanna 2012).

2.2.6.2. AH'de Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallığı

Son yirmi yıldır AH sürekliliğinde rs-FC çalışmaları oldukça geniş ilgi görmektedir. AH demansı, HKB, Aß-pozitif normal yaşlanmada genel olarak DMN rs-FC'de azalma görülmektedir (Joo ve ark. 2016). Zhou ve arkadaşları (2015) kontrollere

kıyasla, AH demans grubunda özellikle DMN’de ve temporal lobda olmak üzere tüm beyin bağlantısallığında azalma görmüştür. Yapılan bir metaanalizde (Badhwar ve ark. 2017) AH demansı ve HKB için rs-FC değerlendirilmiştir. AH genel grubunda özellikle PCC/prekuneus olmak üzere DMN’de bozulma ve dikkat çekerlik ağında FC artışı görülmüştür. HKB özelinde bakıldığında, DMN FC azalması (demans grubuna göre daha az belirgin) ve limbik ağda FC artışı görülmüştür. Amnestik HKB’de (aHKB) rs-FC araştıran geniş katılımlı bir çalışmada (Tam ve ark. 2015), en büyük etki superior medyal frontal korteks (ACC dahil), dorsomedyal PFC, striatum ve orta temporal lobda görülmüş, kontrollerle kıyasla, aHKB’ye sahip hastalar, DMN’de ve kortiko-striatal-talamik döngünün bölgeleri arasında önemli ölçüde azalmış FC sergilemiştir.

DMN bölgeleri, anormal A β birikimi gösteren ilk bölgeler arasında yer almaktadır (Mintun ve ark. 2006). Klinik açıdan ve kognitif test performansında normal olan bireylerde, A β yükünün rs-FC üzerindeki etkisini inceleyen erken bir çalışma, A β yükü yüksek olanların, düşük olanlara göre DMN’de önemli ölçüde azalmış FC göstermiştir (Hedden ve ark. 2009). Benzer bir çalışmada, A β yükü fazla olan normal yaşlılarda DMN’de azalan bir bağlantısallık bulunmuş ve bu farkın AH grubundakiyle aynı bölgelerde ve aynı yönde olduğu görülmüştür (Sheline, Raichle ve ark. 2010). HKB ve sağlıklı yaşlılarla yapılan başka bir çalışmada, daha yüksek A β yükü, daha düşük tüm beyin FC ve metabolizmasıyla ilişkili bulunmuştur (Drzezga ve ark. 2011). Mormino ve arkadaşları (2011) kognitif olarak normal yaşlılarda artan A β birikimiyle ilişkili olarak DMN’nin farklı bileşenlerinde azalmalarla birlikte artışlar göstermiş ve bunların telafi edici bir aktivite olabileceğini önermiştir. Lim ve arkadaşları (2014) normal yaşlılarda A β yükü olanlarda, olmayanlara kıyasla rs-FC’de DMN için artış, merkezi yürütücü ağ için azalma görmüş, dikkat çekerlik ağı için fark çıkmamıştır.

Yapılan bir tarama-metaanaliz çalışmasında (Badhwar ve ark. 2017) AH’nin bir dinlenme durumu ağı disfonksiyonu olduğunu destekleyen bilgiler ortaya koyulmuştur. Kognitif olarak normal APOE e4 taşıyıcılarında, taşıyıcı olmayanlara kıyasla DMN bağlantısallığının değiştiği ve amiloidoz olmadığı da değişikliğin devam ettiği görülmüştür. Asemptomatik mutasyon (PSEN1, PSEN2, APP) taşıyıcılarında semptom geliştirmelerinin beklendiği yaştan uzun yıllar önce DMN FC değişmiştir. Ayrıca otozomal dominant AH ve APOE e4 taşıyıcılarda anormal dikkat çekerlik ağı FC görülmektedir. Bahsedilen A β ve AH genetik özellikleri bağlamındaki çalışmalar, rs-

FC'nin hastalığın en erken zamanda teşhisi için çok kıymetli bir yöntem olduğunu göstermektedir.

SKD bireylerin de rs-FC bakımından sağlıklı yaşlılardan ayrıldığı görülmektedir. Wang ve arkadaşları (2013) SKD ve HKB grupta, sağlıklılara kıyasla sağ hippocampusta azalmış DMN FC göstermiştir; SKD'de HKB'den daha fazla FC görülmüş ve kognitif performansla ilişkilendirilmiştir. Hafkemeijer ve arkadaşları (2013) ise SKD grupta, DMN'de ve medyal görsel ağda artan fonksiyonel bağlantı göstermiştir. Magneto elektroensefalografi (MEG) kullanılan bir çalışmada (López-Sanz ve ark. 2017), SKD ve HKB grubun kontrollere kıyasla rs-FC'sinin farklılaştığı ve iki grubun benzer bir uzamsal örüntü sergilediği görülmüştür: Arka ağda azalan FC (HKB'de daha belirgin), ön ağda artan senkronizasyon şeklinde. Bu bozulmalar tipik olarak AH ile ilişkili olan ve HKB'de değişim görülen alanlarda çıkmıştır.

2.2.6.3. AH'de Dinlenim Durumu Bağlantısallığı Neyle İlişkili?

AH spektrumunda birçok bölgede veya tüm beyin rs-FC'sinde görülen azalma, hastalık şiddetiyle (Ranasinghe ve ark. 2014; Zhou ve ark. 2015), sol frontal korteksteki azalma yürütücü kontrol ve episodik bellek bozulmasıyla, sol inferior parietal korteksteki azalma ise görsel-mekansal işlev bozulmalarıyla (Ranasinghe ve ark. 2014) ilişkili bulunmuştur. HKB'li bireylerde DMN'nin farklı alanlarıyla artan veya azalan rs-FC bulgusu, bellek işlevlerindeki değişimle ilişkili görülmüş (Li ve ark. 2017), SKD'de görülen posterior DMN ve parahipokampal girus arasındaki FC bozulması belleğin subjektif değerlendirmeye ilişkili görülmüştür (Sharma ve ark. 2021).

Kognitif olarak normal yaşlılarda görülen artan rs-FC için farklı ilişkiler görülmüştür. Contreras ve arkadaşları (2017) SKD'li bireylerde frontoparietal ağ ve DMN ağı arasındaki rs-FC artışını, episodik bellek performansı ile pozitif ilişkili ve tüm dinlenim ağları içindeki rs-FC artışını, kognitif şikayetlerle negatif ilişkili bulmuştur. Kawagoe ve arkadaşları (2019) ise oksipital ve parietal FC'sini bellek şikayetlerinin şiddetiyle pozitif ilişkili bulmuştur. PiB pozitif olan kognitif olarak normal yaşlılarda, daha büyük DMN rs-FC'nin daha düşük episodik bellekle ilişkili olduğunu görülmüş (Lim ve ark. 2014). Yüksek rs-FC, Aβ düzeyi düşük olanlarda, daha iyi bir dikkat/işleme hızı ve yürütücü işlev becerisiyle ilişkili bulunurken, Aβ düzeyi yüksek olanlarda daha kötü bir kognitif işlevle ilişkilendirilmiştir (Lin ve ark. 2020).

Preklinik evrede kognitif işlev sağlam olduğundan, bu dönemde özellikle DMN’de görülen rs-FC değişiklikleri yerel ağların bozulmasının yanı sıra “telafi edici” bir yeniden yapılanma olarak yorumlanmaktadır (Hedden ve ark. 2009; Sheline ve ark. 2010; Sheline ve Raichle 2013). Telafi edici modellerle tutarlı olarak artan rs-FC, normal yaşlanmada kognitif işlevi korumaya hizmet ederken, patoloji varlığında işlevi korumada başarısız olabilmektedir (Lin ve ark. 2020).

2.2.7. AH Sürekliliğinde PB Bozukluğu

Araştırmaların ilgisi dikkat çekici şekilde PB’nin demansın erken tanısı için tanısal öneminin olup olmadığına yönelmiş durumdadır (Thompson ve ark. 2010). Çok sayıda çalışmada, PB’ye ilişkin ölçümlerde HKB’li bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği görülmüştür (Troyer ve Murphy 2007; Blanco-Campal ve ark. 2009; Karantzoulis ve ark. 2009; Schmitter-Edgecombe ve ark. 2009; Thompson ve ark. 2010; Costa, Caltagirone ve ark. 2011; Costa, Perri ve ark. 2011; Delprado ve ark. 2012; Zhou ve ark. 2012; Tam ve Schmitter-Edgecombe 2013; Chi ve ark. 2014; Rabin ve ark. 2014; Aronov ve ark. 2015; Lee ve ark. 2016; Thompson ve ark. 2017). Metaanalitik bir çalışmada (van der Berg ve ark. 2012) HKB ve demans olan bireylerde geniş bir PB kusuru olduğu gösterilmiş, iki grubun PB bozukluğuna ilişkin etki büyüklüklerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca AH’nin en erken evresi olarak değerlendirilebilecek SKD’ye sahip bireyler, sağlıklı kontrollere kıyasla tek seferlik naturalistik PB görevlerde (Hsu ve ark. 2015; Lee ve ark. 2017), RPA-ProMem ölçeğinde (Aronov ve ark. 2015; Rabin ve ark. 2014) daha düşük performans gösterirken, bilgisayarda uygulanan deneysel görevlerde (Chi ve ark. 2014; Lee ve ark. 2017) ve MIST ölçümünde (Rabin ve ark. 2014) farklılaşmamışlardır.

AH’nin erken evrelerinde görülen PB bozukluğunun nereden kaynaklandığıyla ilgili olarak prospektif ve retrospektif bileşenin etkisi araştırılmış, retrospektif bellek veya diğer kognitif işlevlerin PB ile ilişkisi incelenmiştir. HKB’deki PB bozukluğunun, sadece bir retrospektif bileşen probleminden kaynaklanmadığı görülmüştür (Kazui ve ark. 2005; Troyer ve Murphy 2007; Karantzoulis ve ark. 2009; Schmitter-Edgecombe ve ark. 2009; Costa ve ark. 2010; Costa, Perri ve ark. 2011; Thompson ve ark. 2010). Üstelik aHKB’ye sahip kişilerin, retrospektif bileşene kıyasla, prospektif bileşen için daha ciddi bozulma yaşadığı da gözlenmiştir (Costa ve ark. 2010; Zhou ve ark. 2012). PB bileşenindeki bu eksikliğin, yürütücü işlevlerdeki bozulmayla ilişkili olduğu ve

aHKB'deki PB bozulmasından sorumlu olabileceği önerilmiştir (Zhou ve ark. 2012). Ancak yapılan bir metaanalitik çalışmada, iki bileşende benzer düzeyde bozulma olduğu söylenmiştir (van der Berg ve ark. 2012). PB puanlarının, AH'nin erken evrelerini saptamak için standart epizodik bellek testlerinden daha ayırt edici olduğu ileri sürülmektedir (Duchek ve ark. 2006; Blanco-Campal ve ark. 2009; McDaniel ve ark. 2011).

AH sürecinde PB'de yaşanan bozulmanın hangi PB türünden kaynaklandığı da önemli bir araştırma konusudur. Farklı çalışmalarda, aHKB grubun PB performansı, ZTPB ve OTPB görevleri için sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuş, ZTPB görevlerinde daha büyük zorlanma görülmüştür (Troyer ve Murphy 2007; Karantzoulis ve ark. 2009). Ding ve arkadaşları (2019) da aHKB grubun, OTPB, ZTPB ve retrospektif bellek açısından sağlıklı kontrollerden farklılaştığını, ancak OTPB performansının diğer ölçümlerden daha güçlü bir ayırım yaptığını göstermiştir. Metaanaliz çalışmasında ise, PB'deki bozulma düzeyinin, ZTPB ve OTPB arasında farklılaşmadığı görülmüştür (van der Berg ve ark. 2012).

PB performansını etkileyebilecek diğer bir değişken de PB ipucunun belirginliğidir. Blanco-Campal ve arkadaşları (2009) PB ipucunu izlemek için daha fazla stratejik dikkat kaynakları gerektiren spesifik olmayan bir yönerge ve belirgin olmayan ipucu koşulunun, HKB'yi ayırmada özellikle kullanışlı olduğunu göstermiştir. PB'de kişinin kendi-başlatma talebinin daha güçlü olması sebebiyle retrospektif başarısızlıklarından daha çarpıcı olabileceği ileri sürülmüştür. Thompson ve arkadaşları (2017) ise ipucu belirginliğinin PB performansını artırdığı; ancak HKB olmakla anlamlı bir ilişkisi olmadığını görmüştür.

Literatürde PB performansını etkileyen daha önemli bir değişken, görevin kognitif talebi ya da daha açık bir ifadeyle, ağırlıklı olarak stratejik izlemeye mi yoksa spontan geri getirmeye mi dayandığıdır. Sağlıklı yaşlanma ve PB güçlükleri gösteren çoğu nörolojik bozuklukta, ağırlıklı olarak stratejik izlemeye dayanan PB becerisi, spontan geri getirmeye daha uygun olana göre daha bozuk olma eğilimindedir; ancak AH'de farklılık söz konusudur: AH'de, spontan geri getirmeye daha uygun görevlerde bozulma olması hastalığın en erken evrelerinde bile belirgindir (Henry 2021).

Farklı çalışmalarda çok erken dönem AH ile normal yaşlanmayı ayırmada odaksal PB görevlerinin kullanışlı olduğu gösterilmiştir (Duchek ve ark. 2006; Chi ve

ark. 2014; McDaniel ve ark. 2011; Niedźwieńska ve ark. 2017). McDaniel ve arkadaşları (2011) AH ile ilişkili bozulmanın odaksal olmayan PB'den ziyade, odaksal olanda daha güçlü olduğunu ve hastalığın en erken evrelerini, sağlıklı yaşlanmadan ayırabildiğini göstermiştir. Chi ve arkadaşları (2014) HKB'ye sahip bireylerin kontrollere kıyasla (daha zahmetli ve talepkar odaksal PB görevlerinden ziyade) spontan geri getirme süreçlerinin desteklediği odaksal PB görevi performansının bozuk olduğunu bulmuştur. Amnestik olmayan HKB grubun PB başarısızlığının daha çok yürütücü kontrol işlevleriyle, aHKB grubun başarısızlığının ise spontan geri getirme süreçleriyle ilgili olabileceği söylenmiştir. Başka bir çalışmada, aHKB grubun odaksal olmayan PB koşulunda kontrollerden farklılaşmadığı, ancak odaksal koşulda farklılaştığı gözlenmiştir (Niedźwieńska ve ark. 2017). Yakın tarihli bir çalışmada (Lancaster ve ark. 2020) odaksal PB görevi yalnızca orta yaştaki APOE e4 taşıyıcılar için bir maliyet getirmiş ve odaksal olmayan görev için de maliyet, genç taşıyıcılardan daha yüksek olmuştur.

2.2.8. AH, PB ve Fonksiyonel Bağlantısallık İlişkisi

McDaniel ve arkadaşları (2013) odaksal olmayan koşulda aPFC'da sürekli aktivite görmüş, doğru PB denemelerindeki olayla-ilişkili/geçici aktivitede aPFC'nin diğer beyin bölgeleriyle bağlantısını incelemiştir. Odaksal PB koşulunda sağ orta temporal girus ile odaksal olmayan koşulda prekuneusla güçlü bağlantısallık görülmüştür. Bu iki bölgenin PB denemeleri sırasındaki geçici aktivitesine bakıldığında, iki bölge de odaksal olmayana göre odaksal koşulda daha güçlü aktivasyon göstermiştir. Bu bağlamda odaksal olmayan koşulda aPFC'nin prekuneusla bağlantısallığı yukarıdan-aşağı süreçler yoluyla ipucunu tanımayı ve ilgili niyeti geri getirmeyi daha etkin hale getiriyor olabilir. aPFC'nin desteklediği sürekli dikkat kontrolü, PB'nin geri getirilmesini hazırladığında(n), PB denemeleri sırasında bağlantılı olduğu prekuneus daha düşük aktivite göstermiş olabilir. aPFC ve temporal alan bağlantısallığının ise temporal alanın başlattığı aşağıdan-yukarı geri getirme süreçleriyle ilgili olabileceği değerlendirilmiştir. Süregiden göreve ara verme ve dikkati, ipucunun geri getirmeyle ilgili önemine kaydırma rolüyle ilişkili olabilir.

Massa ve arkadaşlarının FDG-PET çalışmasında (2020) sağlıklı kontrollerde değil ama HKB'ye sahip bireylerde, PB skoru, sağ aPFC'nin (orta ve inferior girus) metabolik seviyeleriyle pozitif korelasyon göstermiş, bölgeler arası korelasyon

analizinde (inter-regional correlation analysis/IRCA) de bu alanın interhemisferik bağlantısallığında bir kayıp görülmüştür. Sağ aPFC'nin işleyişinin ve interhemisferik metabolik bağlantısallığının, erken AH'de PB performansını sürdürmek için önemli olduğu değerlendirilmiştir.

AH'nin erken dönemleriyle karakterize olan A β plak birikimleri, DMN'nin temel bölgeleri olan medyal PFC, PCC ve komşuluğundaki alanlarda (lateral parietal lob) oluşma eğilimindedir ve buna rs-FC bozulmaları eşlik eder (Buckner ve ark. 2005; Palmqvist ve ark. 2017). Yakın tarihli bir çalışmada (Hsu ve ark. 2022) hem sağlıklı yaşlı hem de AH grubun PB görevi performansı ile bazı DMN noktalarının rs-FC'si arasında ilişki görülmüştür. Sağlıklı yaşlılarda PB, prekuneus/PCC ile ventromedyal PFC FC'siyle ilişkili görülmüş. AH'deki PB ise, sağ prekuneus ve bilateral inferior parietal lobül FC'siyle ilişkili bulunmuştur. Beck ve arkadaşları (2014) PB'nin spontan geri getirilmesinde PCC, prekuneus ve ventral parietal korteks (angular girus) gibi bazı DMN alanlarının aktivitesini göstermiştir. Cona ve arkadaşlarının metaanalizinde (2015) de medyal PFC ve PCC, PB'nin özellikle uyaran-yönelimli, spontan süreçleriyle ilişkilendirilmiştir.

DMN'nin prelinik AH'de A β birikimleri için özellikle risk taşıması ve temel bazı bölgelerinin spontan kognitif süreçlere dahil olması (Buckner ve ark. 2005; Palmqvist ve ark. 2017) bağlamında, spontan geri getirme bozukluğu hipotezi önerilmiştir (Niedźwieńska ve ark. 2017; Niedźwieńska ve Kvavilashvili, 2018). Hipotez, sağlıklı yaşlılara kıyasla aHKB için stratejik izlemeye dayan odaksal olmayan PB görevlerine göre, spontan izlemeye dayanan odaksal PB görevlerinde daha ciddi bir bozulma önerir (Niedźwieńska ve ark. 2017). AH'nin erken evrelerinde beyin orta hattı boyunca temel DMN bölgelerinde görülen A β birikiminin, spontan, uyaran-bağımlı (aşağıdan-yukarıya) geri getirme süreçlerinde önemli bozulmalarla ilişkili olması gerektiği ileri sürülmektedir (Kvavilashvili ve ark. 2020). Sağlıklı yaşlanmada genellikle bozulmamış olan spontan, uyarana-bağılı, bilinçli geri getirme süreçlerinin, özellikle AH'nin en erken aşamalarındaki amiloid pozitif kişilerde kötüleşeceği ve bu bağlamda AH'nin erken teşhisi için iyi bir araç olabileceği önerilmektedir.

PB bozukluğuna ilişkin örüntü modellerindeki farklılaşmayı incelemek, bozulan ve iyileştirilmesi amaçlanabilecek nörokognitif kaynak türleri hakkında önemli bilgiler

sağlar. Bunun yanında bozulmaya ilişkin ilk klinik tanıya ulaşmaya da yardımcı olabilir (Henry 2021).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Katılımcılara, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi'ne yapılmış olan başvurular, birimde daha önce yürütülmüş benzer araştırma örneklemini içeren çalışma (114E053 nolu TÜBİTAK projesi) katılımcıların daveti ve araştırma için yapılan duyurular aracılığıyla ulaşılmıştır.

Çalışmaya 45 yaş ve üzeri, en az ilkokul mezunu, HKB veya SKD dışında herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığa sahip olmayan, gönüllü kişiler dahil edilmişlerdir. Geriatrik Depresyon Envanteri'nden 14 ve üzeri puan alanlar, son 6 ay içerisinde bilişsel yapı ve işlevlerine önemli etkisi olabilecek yeni bir ilaç kullanmaya başlayanlar, inme, beyin kanaması, şuur kayıplı kafa travması geçmişine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca yukarıda bahsedilen proje çalışmasında yer alan katılımcılar haricindeki kişilerden MRG verisi alınabilmesi için, çekimde tehdit oluşturabilecek durumları (kalp pili, MR uyumsuz platinler, hamilelik vb.) olanlar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 100 kişi çalışmaya katılmak için gönüllü olmuştur. Yapılan klinik, nöropsikolojik veya nörogörüntüleme sonucu 60 kişinin çalışma kriterlerini sağladığı görülmüştür. Bu kişilerden Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test/FCSRT) toplam serbest hatırlama skoru 27 ve altı (Grober ve ark. 2018) veya ipucu indeksi .67 ve altında kalanlar (Brugnolo ve ark. 2021) HKB, üstünde olanlar SKD olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 30 HKB ve 30 SKD olmak üzere 60 katılımcı üzerinde analizler yapılmıştır. Tüm katılımcıların biyoişaretleyici verisi olmadığından, katılımcıları tanımlamak için "AH sürekliliği" yerine "kognitif bozukluk sürekliliği" terimi tercih edilmiştir. Katılımcılar 27'si erkek, 33'ü kadındır. Yaş ortalaması 64.55'tir. Eğitim yılı ortalaması 11.45'tir.

3.2. Araştırmada Kullanılan Materyaller

3.2.1. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri

Katılımcıların kognitif ve affektif taraması amaçlı Standardize Mini Mental Test, Kognitif Fonksiyon Envanteri, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi kullanılmıştır.

Standardize Mini Mental Test (SMMT, Mini-Mental Test): Bilişsel işlevleri hızlı ve kapsamlı şekilde değerlendirmek amacıyla geliştirilen bir tarama testidir (Folstein ve ark. 1975). Oryantasyon, dikkat, bellek, dil ve görsel-mekansal becerilerin değerlendirildiği testten, maksimum alınabilecek puan 30'dur. Testin adaptasyonu Güngen ve ark. (2002) tarafından yapılmıştır. Türkiye toplumunda, hafif demans tanı için ideal eşik değeri 23/24 olarak bulunmuştur.

Kognitif Fonksiyon Envanteri (KFE, Cognitive Function -Screening-Instrument): Demans olmayan yaşlı bireylerde, bilişsel ve işlevsel alanda görülen değişimleri en erken zamanda belirleyebilmek amacıyla geliştirilmiş bir araçtır (Walsh ve ark. 2006). Envanter, katılımcının ve yakının/çalışma partnerinin ayrı ayrı cevaplayacağı 14 benzer soruluk 2 eş form halindedir. Katılımcı formu, katılımcının kendisinin cevaplayacağı soruları içerirken, eş form, aynı soruları katılımcı yakını cevaplayacak şekilde düzenlemiş haldedir. Her soru için “evet”, “hayır” veya “belki” şeklinde üç cevap seçeneği, sırasıyla 1 puan, 0 puan ve 0.5 puan şeklinde puanlanmaktadır. Sorular, demansın standart bir klinik değerlendirmesinden türetilmiştir ve geçen yıla göre işlevlerdeki düşüşü sorgular. Ölçeğin iki formunun da sağlıklı yaşlılarda boylamsal kognitif düşüşle ilişkili olduğu görülmüştür (Amariglio ve ark. 2015). Bir proje (114E053 nolu TÜBİTAK projesi) kapsamında İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi Birimi tarafından dilimize çevrilen formu kullanılmıştır.

Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ): Yaşlılarda depresyonu değerlendirmek için özel olarak geliştirilmiştir (Yesavage ve ark. 1982). Ölçek evet-hayır şeklinde cevaplanabilecek 30 soru içerir ve hastanın kendisi tarafından ya da görüşme yoluyla uygulayıcı tarafından doldurulur. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Ertan ve ark. (1997) tarafından yapılmış ve depresyon için kesme puanı 14 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada GDÖ'den 14 ve üstü puan alınması bir dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.

Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi (PRMQ): Ölçek kişilerden günlük hayattaki RB ve PB hatalarının sıklığına ilişkin değerlendirmelerini almak üzere geliştirilmiştir (Smith ve ark. 2000). RB ve PB ile ilgili 8'er adet olmak üzere toplam 16 sorudan oluşan, beşli likert tipi bir ölçektir. Cinan ve Doğan (2013) tarafından dilimize çevirisi yapılmıştır.

3.2.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Gözden Geçirilmiş Versiyon (ACE-R): Erken bilişsel işlev bozukluğuna duyarlı, geçerli bir demans tarama testidir (Mioshi ve ark. 2006). Dikkat ve konsantrasyon, bellek, sözel akıcılık, dil ve görsel-mekansal beceriler olmak üzere toplam beş bilişsel alanı değerlendirir. İçeriğinde SMMT de yer almaktadır. Testten alınabilecek maksimum puan 100'dür. Kültürümüze adaptasyonu Yıldız (2011) tarafından yapılmıştır.

Sözel Akıcılık Testi: Kişinin önceden belirlenmiş bir süre (1 dk) içerisinde, istenen özellikte olabildiğince fazla sözcük söylemesini gerektiren bir görevdir. Semantik bellek, dil, dikkat ve yürütücü işlevler gibi farklı bilişsel işlevlerle ilişkili bir beceridir. Semantik akıcılıkta, kişiden belli kategoride isimler söylemesi istenir. Bu çalışmada ACE-R'in bir alt testi olarak, hayvan isimleri söylenmesi istenmiştir. Leksikal/fonemik akıcılıkta ise kişiye verilen belli bir harfle ile başlayan ve özel isim olmayan kelimeler söylemesi istenir. Çalışmamızda leksikal akıcılık testinde K, A, S harfleri kullanılmıştır. Kişilerin istenen özellikte söylemiş olduğu toplam kelime sayısı, hata sayısı, perseverasyon (aynı sözcüğü tekrar söyleme) sayısı değerlendirilir.

Sayı Menzili Testi (İleri-Geri): Revize edilmiş olan Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği (WAIS, Wechsler 1981) ve Wechsler Bellek Ölçekleri (WMS, Wechsler 1987) alt testidir. İleri ve geri sayı menzili olmak üzere iki alt testi vardır. İlk test olan ileri sayı menzili, 2 ile 8 basamaklı rastgele dizilmiş sayı dizilerinden oluşur. Geri sayı menziliyse 2 ile 7 basamaklı rastgele dizilmiş sayı dizilerinden oluşmaktadır. Her basamak için 2 sayı dizisi bulunur. Katılımcıdan, uygulayıcının birer saniye ara ile okuduğu rakamları, aynı sıra ile (ileri sayı menzili aşamasında) ve geriye doğru (geri sayı menzili aşamasında) tekrar etmesi istenir. Her başarılı denemenin ardından rakam sayısı bir artırılarak yeni diziye geçilir. Katılımcı üst üste iki defa başarısız olduğunda, test sonlandırılır. Başarılı olduğu son dizinin basamak sayısı, kişinin sayı menzilini verir.

Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test, BFR): Benton ve Van Allen'in (1983) geliştirdiği tanıdık olmayan insanların yüzlerini tanımayı ölçen bir testtir. Bir sayfa üzerinde hedef siyah-beyaz bir insan yüzü fotoğrafı ve diğer bir sayfada 6 adet yüz fotoğrafı eşzamanlı sunularak, katılımcının hedefteki insanın yüzünü gösteren fotoğraf(lar)ı bulması istenir. İlk 6 denemede, hedefin bire bir aynı örneği

seçenekler arasında yer alır ve kişiden bunu göstermesi beklenir. Sonraki denemelerde 6 seçenek içinde, hedefteki insan yüzünün 3 farklı rneği bulunması istenir. Bu çalışmada, testin 13 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Sonrasında toplam doğru cevap sayısının, uzun formdaki karşılığı alınıp uygun yaş ve eğitim düzeyi için oluşturulmuş puan eklemeleri yapılmıştır. Testin kültürümüze uyarlaması Keskinlik ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır. BFR daha çok oksipitotemporal alanlarla yani görsel işlemenin ventral akış-ne yolu ile ilişkilidir (Tranel ve ark. 2009).

Benton izgi Yönü Belirleme Testi (Benton Judgment of Line Orientation Test, JLO): Benton ve arkadaşları (1978) tarafından görsel-mekansal algısal beceriyi ölçmek için geliştirilmiştir. Test kitapçının her maddesinin st sayfasında 2 adet hedef çizgi uyaranı ve alt sayfasında her maddede aynı olmak üzere cevabın seçileceği şablon bulunur. Bu şablon, 1800'lik bir yarım daire üzerinde merkezden 180'lik açılarla dizilmiş, her biri numaralandırılmış 11 adet çizgidir. Katılımcıdan, hedef iki çizginin, şablondaki hangi numaralı çizgilere karşılık geldiğini söylemesi istenir. İçeriğinde 5 alıştırma ve 30 test maddesi bulunur. Testin kültürümüze adaptasyonu Karakaş ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır. Maddelerdeki her bir hedef çizgi için doğru yanıt verildiğinde 1 puan verilir, diğer durumlarda puan verilmez. Toplam doğru cevap maddesine göre puan verilir. Baskın olmayan hemisferdeki parietal lob işlevselliğini göstermektedir. Daha çok oksipitoparietal alanlarla yani görsel işlemenin dorsal akış-nerede yolağıyla ilişkilidir (Tranel ve ark. 2009).

Serbest ve İpulı Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test-FCSRT): Buschke (1984) tarafından geliştirilen, öğrenmeyi kontrol ederek belleği ölçen bir testtir. Her kartta 4 farklı kelime bulunan 4 karttan oluşur. Her karttaki kelimeler, kategorileri belirtilerek teker teker katılımcıya sorulur. Katılımcıdan ilgili kelimeyi söylemesi ve göstermesi istenir. Karttaki 4 kelime doğru şekilde tamamlanınca, kart kapatılır ve kişiden bu kelimeleri söylemesi istenerek anlık hatırlama test edilir. Aynı şekilde, diğer kartlar da tamamlanır. Bu aşama öğrenme aşamasıdır. Sonrasında kişiye 20 sn. süren bir geri sayma görevi verilir. Ardından katılımcıdan öğrendiği kelimeleri hatırlaması istenir. Hatırlanan kelime sayısı serbest hatırlama skoru (free recall/FR) olarak kaydedilir. Katılımcının söyleyemediği her bir kelime, bulunduğu kategori ipucu olarak verilerek sorulur. Söylenmeyen veya yanlış söylenen kelimeler, katılımcıya söylenir. Doğru hatırlanan kelimeler de ipulı hatırlama

skoru olarak kaydedilir. Bu işlem 3 defa tekrar edilir ve toplam skorlar (toplam hatırlama/TR, toplam serbest hatırlama/TFR) elde edilir. Son denemede katılımcının bilemediği veya yanlış söylediği kelimeler düzeltilmez. Ardından tanıma testi yapılır. Bellek dışında başka işlevleri ölçen görevlerle doldurulan 20 dk. sürenin ardından katılımcıdan kelimeleri tekrar hatırlaması istenir. Testte ayrıca katılımcının ipuçlarından ne kadar yararlandığını gösteren ipucu indeksi (cue index – CI = (TR-TFR)/(48-TFR)) hesaplanır.

Stroop Test: İlk olarak Stroop (1935) tarafından geliştirilen test, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile ifade ettiği renk uyumsuz olduğunda, kişilerin kelimelerin rengini söylerken yaşadığı bozucu etkiyi ölçer. Kelimelerin rengini söylemek, kelimeleri okumaktan daha uzun zaman alır. Testte, renk söylemeye göre daha yatkın olunan okuma eğilimini ketleme becerisi değerlendirilir. Literatürde testin farklı versiyonları vardır. Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda uygulanan versiyon (Çapa versiyonu) kullanılmıştır. Bu versiyonda A4 büyüklüğündeki bir kartta üstte her satırda 10 farklı renk kelimesi (kırmızı, mavi veya yeşil), kelimelerden farklı renklerde (kırmızı, mavi veya yeşil) basılmış olmak üzere 6 satırda dizilmiştir. Altta ise bu kez 6 satırın her birinde 10 tane farklı renkli (kırmızı, mavi veya yeşil) dikdörtgen vardır. 3 aşamalı testin, ilk aşamasında dikdörtgenlerin renginin söylenmesi, 2. aşamada kelimelerin okunması ve son aşamada da kelimelerin renklerinin söylenmesi istenir. Katılımcılardan görevi olabildiğince hızlı yapması ve hata yaparlarsa düzeltmeleri istenir. Kişilerin hataları ve tamamlama süreleri kaydedilir. Son aşama süresinden, ikinci aşamanın süresi çıkarılarak enterferans süresi hesaplanır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST): WCST (Grant ve Berg 1948), temel olarak soyut düşünme ve zihinsel esnekliği değerlendirir. Frontal disfonksiyonlara hassasiyeti sebebiyle bir yürütücü işlev testidir. Test materyallerinde 4 adet uyaran kartı ve tepki kartları olarak da 64 adetlik benzer 2 kart destesi vardır. Katılımcıların, belli bir düzende sıralanmış yanıt kartlarını, eşleştirdiğini düşündükleri uyaran kartlarının altına yerleştirmeleri istenir. Her seçim sonrası katılımcıya doğru veya yanlış yaptığına dair geri bildirim verileceği, sonraki kartı doğru eşleştirmeye çalışması söylenir. Katılımcıların uyaran kartlarındaki unsurların renk, şekil ve sayı özellikleriyle ilgili olarak eşleme yapması ve görev sırasında verilen geri

bildirimlere göre eşleme kuralını değiştirmesi beklenir. Testte kişilere yanlış tepki verdiklerine ilişkin geri bildirim verilmesine rağmen, aynı tırde davranışı yapmaya devam edilmesi perseverasyonu gösterir. Testte doğru-yanlış sayısı, perseveratif olan ve olmayan hatalar, tamamlanan kategori sayısı gibi çeşitli puanlar hesaplanmaktadır. Test başarısı dikkati sşrdşrme, belli özellikleri soyutlayarak kategoriler oluşturabilme, geri bildirimlere göre kategorileri değiştirme gibi işlevlerle ilişkilidir.

Gecikmeli rnekle Eşleştirme Görevi 48 (Delayed matching to sample task 48, DMS48): DMS48 (Barbeau 2004) erken AH'yi değerlendirmek için tasarlanmış, şcretsiz olarak indirilip kullanılabilen bir görsel tanıma testidir. Tanıma sırasında hedef ve eldirici arasında seçim yapmayı gerektiren klasik bir örnek eşleştirme görevi kullanılmaktadır. DMS48 uyaranları 3 tşrdedir. (1) Soyut uyaran tşrş için hedef ve çeldiriciler sözel olarak ifade edilemeyecek soyut rşntşlerdir. (2) Eşleştirilmiş uyaran tşrşnde ise sözel strateji kullanmayı engellemek için hedef ve çeldiriciler, aynı semantik kategoriye ait, benzer şekil, renk ve isimde olan somut objelerdir. (3) Tek uyaran tşrşnde ise hedef ve çeldiriciler birbirinden farklı somut uyaranlardır. Kodlama aşamasında katılımcılardan art arda gelecek olan 48 resme bakmaları ve her birine bakarken 3'ten fazla mı yoksa daha az mı renk içerdiğini söylemeleri istenir. Bu aşamayı 2 dakikalık sözel akıcılıkla ilgili bir oyalama görevi takip eder. Sonra ilk 48 eldirici setiyle bir tanıma görevi gerçekleştirilir (Set 1, anlık tanıma). Her bir hedef ve eldirici, sayfanın sağ veya sol tarafında eşit oranda yer almak şzere eşzamanlı olarak gösterilir ve katılımcıdan hedefi tanıması istenir. Önceden uyarı yapılmaksızın, 2. tanıma görevi farklı bir eldirici setiyle 1 saat sonra uygulanır (Set 2, gecikmeli tanıma). DMS48'in, AH'deki bellek bozulmalarını değerlendirmelerinde araştırmalarda sıklıkla kullanıldığı grşlmektedir. Test performansının, aHKB'ye sahip kişilerde bilişsel gerilemeyi tahmin etmede başarılı olduğu grşlmşştşr (De Anna ve ark. 2014).

Mental Oryantasyon Görevi (Mental Orientation Task, MOT): MOT zaman, yer ve kişi ortantasyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiş bilgisayar temelli bir görevdir (Peer ve ark. 2014). Görevde katılımcıların bilgisayar ekranında yazılı olarak sunulan iki uyaranın yakınlığı hakkında karar vermesi gerekir. Zaman oryantasyonunda, iki olaydan hangisinin daha yakın zamanda gerçekleştiğine; yer oryantasyonunda, iki yerden hangisinin kişiye mekânsal olarak daha yakın olduğuna ve kişi oryantasyonunda da iki kişiden hangisine sosyal açıdan daha yakın olduğuna karar vermesi istenir. Her

bir alt alan için bir etki puanı ($ES = \text{tepki süresi ortalaması} / \text{doğru tepki oranı}$) ve üç etki puanının ortalaması alınarak global ES hesaplanmıştır. Görevin HKB'ye sahip kişileri sağlıklı kontrollerden ayırabildiği gösterilmiştir (Peters-Founshtein ve ark. 2018). İlgili araştırmacılarla iletişime geçilerek, göreve ilişkin materyal edinilmiştir.

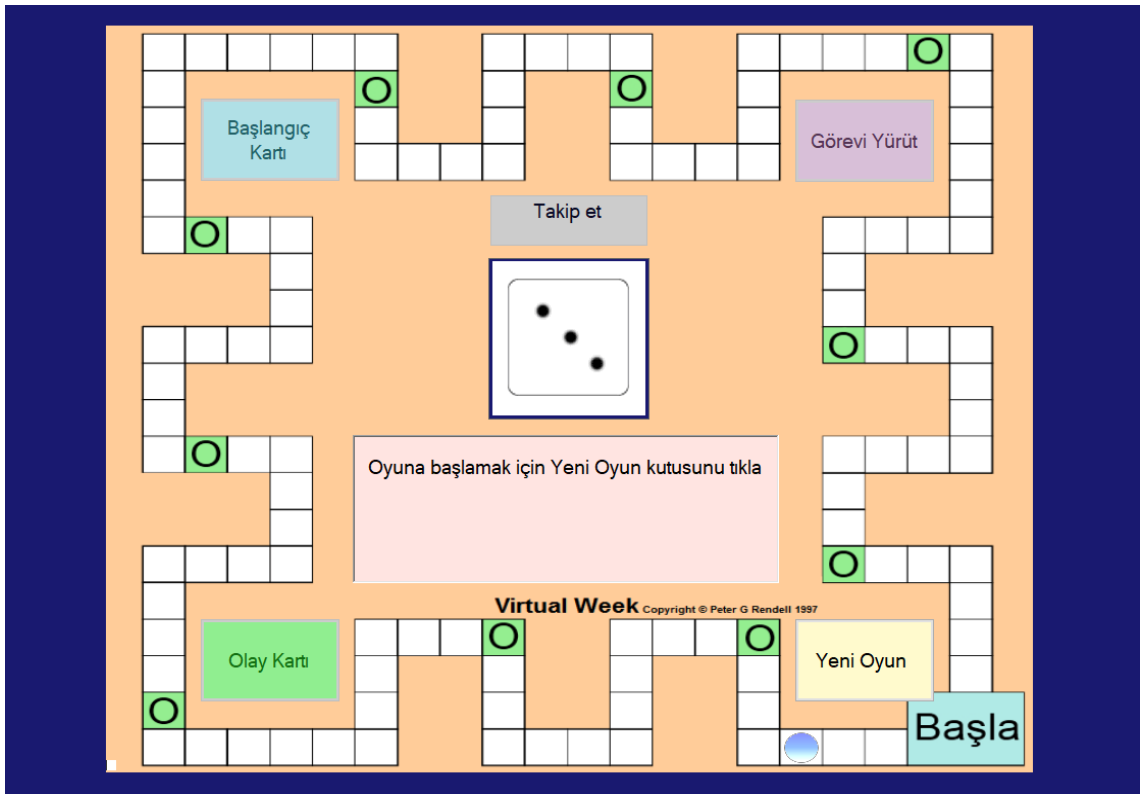
Görev gerçekleştirilmeden önce deneyde kullanılacak uyaranların belirlenmesi için her katılımcıyla ön görüşme yapılır. Burada (kişi oryantasyonu görevi için) kişilerin sosyal ilişkileri bağlamında farklı yakınlık düzeyindeki kişilerin isimleri ile (zaman oryantasyonu görevi için) hayatlarında önemli yeri olan olaylar (mezuniyet, evlenme, kaza vb.) ve tarihleri öğrenilir. Ayrıca katılımcıların gerçekleştiği zamanı bildiği önemli olaylar ve yerini bildiği şehirler, görev için oluşturulmuş şehir ve olay listesi üzerinde belirlenir. (Listedeki uyaranlar daha fazla bilindiği düşünülen 45 şehir ile ülkemiz ve dünyada gerçekleşen cinayet, suikast, deprem, saldırı gibi önemli 26 olaydır). Elde edilen bilgiler çerçevesinde katılımcıya özel uyaranlar içeren bir MOT görevi oluşturulur.

3.2.3. PB'nin Değerlendirilmesi

Niyetler için Bellek Tarama Testi (Memory for Intentions Screening Test, MIST): MIST (Raskin 2009) deney ortamında gerçekleştirilecek 8 adet ve katılımcının 24 saat sonra kendi günlük rutini içerisinde gerçekleştirileceği 1 adet PB görevi içerir. Görevler zaman ve olay temelli olması, erteleme süresinin kısa ve uzun olması, eylem ve sözlü yanıt gerektirmesi bakımından çeşitlendirilmiştir. Görevler, devam eden bir bulmaca çözme etkinliği sırasında gerçekleştirilir. Testin sonunda çoktan seçmeli bir tanıma testi yapılır. Test yaklaşık 30 dakika sürmektedir. Testin prospektif bileşeni ve kısa erteleme süreli görevler için HKB'yi sağlıklı kontrollerden ayırabildiği gösterilmiştir (Belmar ve ark. 2019). Test materyalleri, ilgili araştırmacılarla iletişime geçilerek edinilmiştir. Testin dilimize çevrilmiştir. Testteki “Size kasetçalarımı gösterdiğimde, bana kaseti geri sarmamı söyleyin. (When I show you my tape recorder, tell me to rewind the tape.) görevi, “Size telefonumu gösterdiğimde, bana telefonu sessize almamı söyleyin.” olarak değiştirilmiştir.

Sanal Hafta Testi (SHT, Virtual Week Test): Rendell ve Craik (2000) tarafından geliştirilen test, sanal bir haftanın temsili olarak tasarlandığı, zar oyunu şeklinde bir bilgisayar programıdır. Testte, belli bir düzen içinde oluşturulmuş kareler üzerinde, zar atarak ilerlenir (SHT ekran görüntüsü Şekil 3-1’de sunulmuştur). Bu ilerleme sanal bir

günün içerisinde zamansal bir ilerlemeyi temsil eder ve çeşitli PB görevleri yapılmasını gerektirir. Ekranın ortasındaki zara tıklanarak zar atılmakta ve gelen sayıya göre piyon, ekrandaki kareler üzerinde ilerletilmektedir. Ekranda oynanan sanal günün saati ve test sırasında yapılacak hamlelerle ilgili yönergeleri yazan bir mesaj panosu yer almaktadır. Zamanı gelen görev için ekrandaki “Görevi Yürüt” kutucuğunun tıklanıp, görev listesinden doğru olan görevin seçilmesi beklenmektedir. Bir sanal gün tamamlandıktan sonra, katılımcı bir kontrol listesi üzerinde o gün verilen görevleri ve yapılma zamanlarını seçer. Sonrasında ekranda kişinin o güne ait performans dağılımı gösterilmekte ve ardından bir sonraki güne geçilmektedir.



Şekil 3-1: SHT ekran görüntüsü

Testte her bir görev, kişinin görev ile ilgili performansına göre “zamanında”, “biraz erken”, “biraz geç”, “erken”, “geç” veya “yapılmadı” şeklinde değerlendirilmektedir. Testin HKB’ye sahip bireyleri sağlıklı kontrollerden ayırabildiği gösterilmiştir (Thompson ve ark. 2010). Bilindiği kadarıyla SHT’nin, ülkemizde 2 farklı tez çalışması kapsamında uyarlaması yapılmıştır (Bozdemir 2017; Pakyürek 2018). Bu çalışmada testin asıl geliştiricilerinden izin alındıktan sonra, Bozdemir (2017)

tarafından hazırlanan versiyon kullanılmıştır. Testteki görev içeriği, görev sayıları, sanal gün sayısı gibi özellikleri düzenlenebilir niteliktedir. Bu çalışma için test özellikleri yaşlı örnekleme uygun olarak yeniden düzenlenmiştir. Test aşamasına geçilmeden önce görevin öğrenilmesi için bir deneme günü oynatılmaktadır. Test aşaması, 2 sanal günden oluşmaktadır. Sanal günlerde katılımcılara hergün için 4 düzenli (hergün belli saatlerde/öğünlerde ilaç almak gibi rutin olarak yapılan) ve 4 düzensiz (sadece belli bir zaman noktasında veya olay sırasında yapılan) PB görevi verilir. Bu görevler zaman ve olay temelli olarak eşitlenmiştir.

SHT fare kullanmayı gerektiren bir bilgisayar oyunudur. Bazı yaşlı katılımcıların için bilgisayar ve fare kullanımı sorun olabileceğinden, katılımcılardan bilgisayar ekranına dokunmatik olarak tepki vermeleri istenmiştir. Katılımcıların tepkileriyle eş zamanlı ve onlara paralel olarak, yan tarafında oturan araştırmacı tarafından fare aracılığıyla tepki verilmiştir.

3.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Nörogörüntüleme verileri İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi'nde bulunan 3 Tesla MR cihazı (Achieva, Philips, Hollanda) ile 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak elde edilmiştir. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi ile yürütülmüş olan bir çalışma (114E053 nolu TÜBİTAK projesi) kapsamında aynı çekim protokolüyle görüntüleme verisi alınmış katılımcılardan tekrar kayıt alınmamış, mevcut verileri kullanılmıştır. Uygun nörogörüntüleme verisi bulunmayan tüm katılımcılardan, yapısal görüntüleme için T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüleme ve rs-fMRG verisi alınmıştır.

Yapısal görüntüleme bulguları, düşük çözünürlüklü fMRG verilerinin normalizasyonu (ortak uzaya taşınması) ve araştırmaya katılan katılımcıların çalışmadan dışlanması gerektirecek herhangi bir anatomik anormallik olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır. T1 ağırlıklı anatomik imajlar, 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile aksiyel düzlemde anterior komisür-posterior komisür hizalı şekilde kaydedilmektedir. Kayda ilişkin parametreler şu şekildedir: kayıt süresi=5 dakika 55 saniye, yinleme zamanı (time of repetition, TR)/eko zamanı (time of echo, TE)=8.4 /3.9 ms, yatırma açısı (flip angle) = 80; aksiyal kesit sayısı = 180; kesit kalınlığı=1 mm (boşluksuz); voksel boyutu=1 mm³; görüş alanı (field of view, FOV)=250 mm; veri

toplama matrisi=252x227'dir. T2 ağırlıklı MS (Multi Slice) TSE (Turbo Spin Echo) sekansı ile aynı planda kaydedilen T2 ağırlıklı anatomik imgeler için kayıt parametreleri şu şekildedir: kayıt süresi=1 dakika 41 saniye, TR=8452 ms; TE=80 ms; yatırma açısı=90 derece; aksiyal kesit sayısı=90; kesit kalınlığı=2 mm (boşluksuz); voksel boyutu=2 mm³; FOV=208x240 mm; veri toplama matrisi=104x120'dir).

fMRG, nöral aktivitede meydana gelen değişimlere bağlı olarak beyinde oluşan sinyal değişikliklerini ölçer. Bu değişimler, kandaki oksijen seviyesine bağlı -BOLD-sinyalleri içerir. fMRG, katılımcıların istirahat durumu sırasındaki bağlantısallık ağlarının görüntülenmesinde kullanılmıştır. 10 dakikalık bir çekim süresinde T2* ağırlıklı ekoplanar görüntüleme (echo-planar imaging, EPI) sekansı ile kaydedilmiştir. Sekans, aksiyel düzlemde anterior komisür-posterior komisür hizalı şekildedir. Çekim parametreleri TR=3000 ms; TE=30 ms; yatırma açısı=80 derece; aksiyal kesit sayısı=48; kesit kalınlığı=3.33 mm (boşluksuz); voksel 40 boyutu=3.33 mm³ izotropik, FOV=212x198.75 mm; veri toplama matrisi=64x59 şeklindedir. Katılımcılara kayıt esnasında hareketsiz kalmaları, belirli bir şey düşünmemeleri ve uyumamaları talimatı verilmiştir.

3.4. İşlem (Araştırma Prosedürü)

Tez önerisi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.10.2018 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur. Araştırma öncesinde tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Veri toplama süreci Şubat 2019-Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Klinik ve nöropsikolojik değerlendirme İ.Ü. İstanbul Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde ve nörogörüntüleme verileri İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki tüm katılımcılardan 2 ayrı zamandaki oturumlarda, klinik ve nöropsikolojik değerlendirme verileri toplanmıştır. İki oturum toplamda 3 ila 5 saat sürmüştür. Klinik ve nöropsikolojik değerlendirmesi alınan gönüllülerden, çalışma için uygun kriterleri sağlayanlardan nörogörüntüleme verisi alınmıştır. İlgili birimin çalışmaları (114E053 nolu TÜBİTAK projesi) kapsamında aynı çekim protokolüyle görüntüleme verisi alınmış katılımcılardan tekrar kayıt alınmamış, mevcut verileri kullanılmıştır. Tüm veriler elde edildikten sonra klinik değerlendirme, nöropsikolojik değerlendirme ve yapısal MRG sonuçları göz önüne

alınarak kişilerin, çalışmaya uygunluğu kontrol edilmiştir. Ayrıca veri toplanan kişilere geri bildirim verilmiş, tedavi ya da takip gerektiren vakalar İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi Birimi'ne yönlendirilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

3.5.1. Nörogörüntüleme Verilerinin Analizi

3.5.1.1. Ön İşleme

Kaydedilen veriler, öncelikle ön işleme aşamasından geçmiştir. Ön işlemede amaç veriden ilgilenilmeyen değişkenliğin çıkarılması, katılımcı verileri arasında standardizasyonun sağlanması ve verilerin daha ileri analiz için hazır hale getirilmesidir. Bu aşamada ön işleme MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında çalışan SPM (Statistical Parametric Mapping, İstatistiksel Parametrik Haritalama) (Friston ve ark. 1995) yazılımının 8. sürümü ile yapılmıştır.

Her bir katılımcı verileri için ön işleme ayrı ayrı yapılmıştır. Orijinal halinde DICOM formatında kaydedilmiş olan fMRG verileri, “NIfTI” formatına çevrilmiştir. Ön işleminin aşamaları sırasıyla yeniden hizalama (realignment), işlevsel-yapısal bağdaştırma (coregistration), segmentasyon (segmentation), mekansal normalizasyon (normalization) ve yumuşatma (smoothing) şeklindedir.

- Yeniden hizalama işlemi, MRG kaydı sırasında ortaya çıkabilecek kafa hareketlerinin etkisini minimuma indirmek ve hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek için yapılır. Bu işlemde, her katılımcının kayıt süresince her 3 ekseninde meydana gelmiş olan kafa hareketlerini gösteren translasyon ve rotasyon grafikleri oluşturulur. Bu grafiklerde ± 3 mm'nin üstündeki translasyon veya rotasyon hareketinin bulunduğu veriler analize alınmamıştır.
- İşlevsel-yapısal bağdaştırma aşaması, düşük çözünürlükte olan fonksiyonel görüntüleme verilerin, yüksek çözünürlükte olan anatomik verilerle karşılaştırılmasını içerir. Böylelikle, fonksiyonel veriler anatomik düzlemde haritalandırılabilir.
- Segmentasyon aşamasında, anatomik görüntü gri madde, ak madde ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere 3 bölüme ayrıştırılarak transformasyon matrisi oluşturulur.

- Normalizasyon aşamasında, katılımcıların fonksiyonel ve anatomik verileri standart uzaya taşınır. Bu çalışma verisinin normalizasyonu için Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute, MNI) tarafından 152 sağlıklı katılımcının anatomik MRG çekimlerinin ortalamasına dayanarak hazırlanan ICBM152 şablonuna kullanılmıştır.
- Yumuşatma aşamasında, fonksiyonel verilerindeki her bir vokselin değeri, komşuluğunda bulunan voksellerden alınan ağırlıklı ortalamalara göre yeniden oluşturularak daha yumuşatılmış imgeler meydana getirilir. Bununla, sinyal-gürültü oranının artırılması ve mekânsal hataların azaltılması amaçlanır.

3.5.1.2. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

PB'nin nöral temelleriyle ilgili bir metaanaliz çalışmasında (Cona ve ark. 2015), PB'nin kodlama, sürdürme ve geri getirme aşamaları için aktivasyon gösteren beyin bölgelerinin (Tablo 2-1) MNI koordinatları kullanılarak oluşturulmuş ve FC analizleri için 10mm çapındaki küreler ROI (region of interest) olarak belirlenmiştir. FCSRT ölçütüne göre oluşturulan HKB ve SKD grupları FC özellikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüş, başka bir analiz yöntemine yönelinmiştir. Literatürde PB ölçümlerinin AH'ye sahip kişileri erken dönemde ayırmada faydalı olabileceği görülmektedir. Ayrıca çalışmamızın HKB ve SKD grupları için SHT'ye göre MIST ölçümlerinin daha iyi bir fark oluşturduğu görülmüştür. Bu sebeplerle MIST toplam PB skoru regresör olarak tanımlanarak katılımcıların tümü ile Ağ Temelli İstatistik (Network Based Statistic/NBS) analizi yapılmıştır. NBS analizi için fonksiyonel bağlantıların oluşturulması anlamlılık eşiği $p < 0.001$ olarak belirlenmiştir. Sonrasında NBS merkez tohum bölgelerinin belirlenmesi için FWE düzeltilmesi uygulanmış ve anlamlılık eşiği $p < 0.01$ olarak belirlenmiştir (Bağlantılar: $p < 0.001$; NBS: $p_{FWE} < 0.01$).

NBS analizi sonrasında MIST ölçümleri ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı bulunan tohumlar arası bağlantısallıklar kullanılarak 60 katılımcı için kümeleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşımda sınıflandırma için MIST PB puanları yerine MIST PB puanları ile ilişkili bulunan fonksiyonel bağlantısallıkların tercih edilmesinin nedeni, dinlenim durumu bağlantısallık değişimlerinin sağladığı bilginin hastalık profiline katkısını değerlendirebilmektir. Kümeleme işlemi için MATLAB ortamında K-Ortalamalar kümeleme tekniği (ing. K-Means Clustering) kullanılmıştır (Arthur ve

Vassilvitskii 2007), iki gruba ayrılan katılımcıların öznitelikleri (bağlantısallık değerleri) arasındaki fark standart olarak Öklid uzaklığının karesi ile hesaplanmış ve farklı ilk değerler kullanılarak yapılan 10 tekrardan en iyi sonucu veren kümeleme sonucu bulunmuştur. Bulunan iki grubun, NBS analizinde ortaya çıkan tohum çiftlerine ilişkin bağlantısallık değerleri Bağımsız Gruplar T Testi ile karşılaştırılmıştır.

3.5.2. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme Verilerinin Analizi

Bağlantısallık özellikleri bakımından farklılaşmayan HKB ve SKD gruplarının, PB ve diğer değerlendirme ölçütlerine göre de yeterince hassas şekilde ayrılmadığı görülmüştür. Bu sebeple bu grup karşılaştırmaları için de bağlantısallık özelliklerine göre yapılan gruplama baz alınmıştır. Böylelikle PB'ye ilişkin hem davranışsal hem de nörogörüntüleme verileri kullanılarak katılımcılar gruplara ayrılmıştır. Değerlendirme verileri, SPSS 26 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrik test varsayımları karşılanmadığında, non-parametrik testler tercih edilmiştir. Parametrik test bulguları için ortalama (Ort) ve standart sapma (SS)/standart hata (SH) değerleri; non-parametrik test bulguları için medyan (Mdn) ve aralık değerleri bildirildi. Grup içi karşılaştırmalar için parametrik test olarak Eşleştirilmiş Örneklemeler T Testi ve non-parametrik test olarak Wilcoxon İşaretli Sıralar Toplamı Testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik test olarak Bağımsız Gruplar T Testi, non-parametrik test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Aynı ölçek içinde çoklu karşılaştırma yapıldığı durumlar için anlamlılık, Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir.

Hem gruplar arası hem de grup içi bağımsız değişken içeren parametrik analizlerde Karma Desen (Tekrar Ölçümlü) Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Faktörler arasındaki farkların varyansı eşit olmadığında (Mauchly küreselleğinin sağlanmadığında), Greenhouse-Geisser veya Huynh-Feldt düzeltmesi yapılmış sonuçlar rapor edilmiştir. Epsilon ≤ 0.75 iken Greenhouse-Geisser, epsilon > 0.75 iken Huynh-Feldt düzeltmesi uygulanmıştır. Etkileşim etkilerine yönelik post hoc analizlerde Bonferroni Testi uygulanmıştır.

3.5.3. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerinin Analizi

Çalışmada yer alan 60 katılımcıdan 22'sinin BOS verileri (A β , fosforile tau, total tau, A β /tau değerlerine ilişkin oranlar) bulunmaktadır. 22 kişilik yüksek

bağlantısallık grubundan 9'unun, 38 kişilik düşük bağlantısallık grubundan 13'ünün BOS verisi mevcuttur. Grupların BOS değerleri sürekli değişken olarak Bağımsız Gruplar T Testi ile analiz edilmiştir. Sonrasında anlamlı fark görülen BOS değişkenleri ($A\beta$) ile FC değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. FC değerleri için NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık ortalamaları ve genel bağlantısallık ortalaması kullanılmıştır. Eğitimin bu değişkenlerle ($A\beta$ düzeyi ve bağlantısallık değerleri) ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Ayrıca $A\beta$ düzeyi ve FC değerleri arasındaki ilişkide eğitimin düzenleyici bir etkisinin olup olmadığı eğitim yıllarına göre yüksek ve düşük/orta eğitim grupları oluşturularak incelenmiştir.



4. BULGULAR

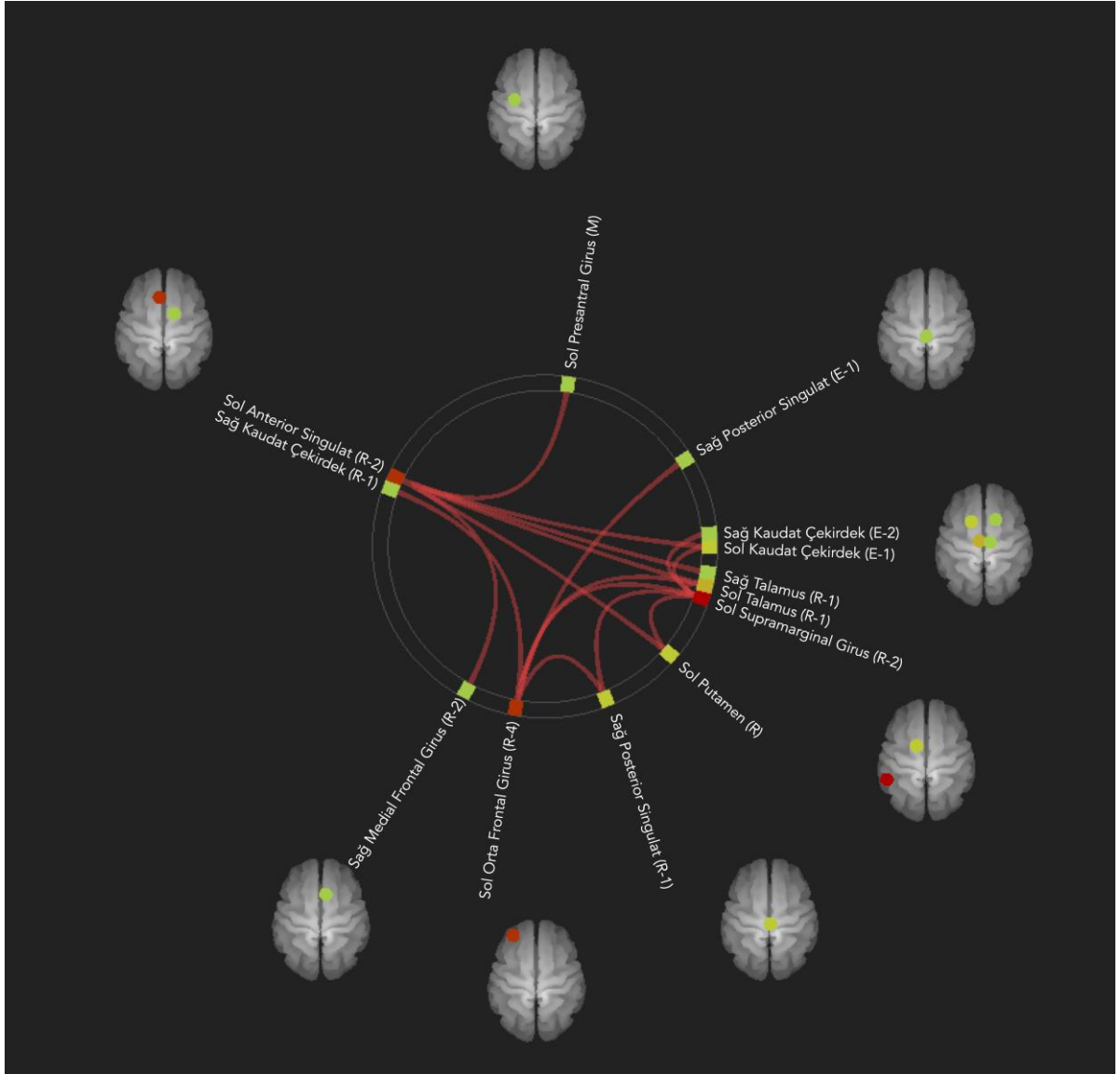
4.1. Nörogörüntüleme Bulguları

EK-1’de merkez MNI koordinatları belirtilen 10mm çapında küreler halindeki 79 ROI kullanılarak bağlantısallık analizleri yapılmıştır. MIST toplam skorları regresör olarak tanımlanarak katılımcıların tümü ile NBS analizi yapılmıştır. NBS analizi sonucunda sol hemisfer anterior singulat girus, SMG ve MFG tohum bölgeleri merkez tohum bölgeler olarak tespit edilmiştir. Merkez tohum bölgeleri ve diğer bölgelerle olan istatistiksel olarak anlamlı bağlantılar Tablo 4-1’de sunulmuştur. FC analizine ilişkin görseller Şekil 4-1 ve 4-2’de gösteriştir.

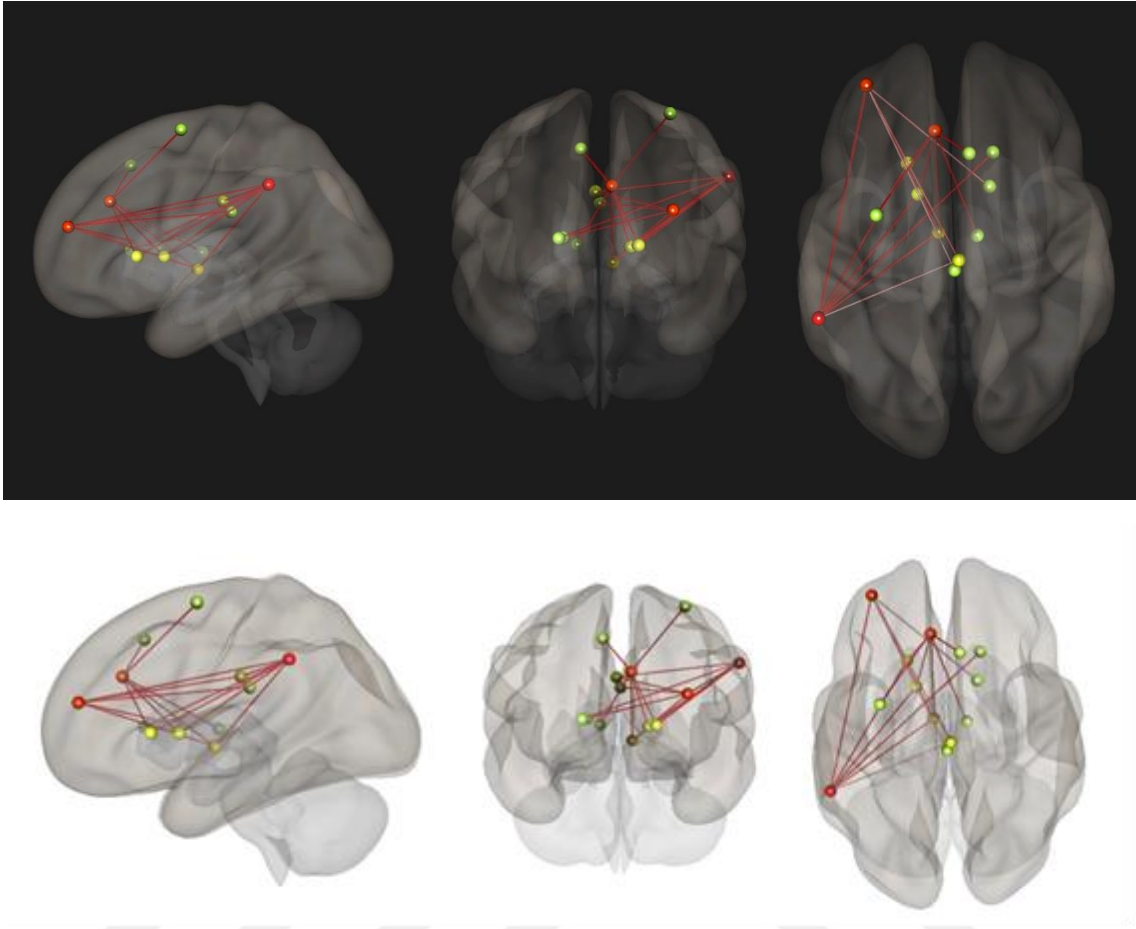
Tablo 4-1: NBS Analizi Sonucunda Saptanan Merkez Tohum Bölgeleri ve Diğer Bölgelerle Olan İstatistiksel Olarak Anlamlı Bağlantılar

Analiz Bölgesi		İstatistik	p-unc	p-FDR	p-FWE
r-anterior singulat girus2		F(12)(47) = 3.51 (NBS tohum) İntensite = 21.98	0.0010	0.0660	
r-anterior singulat girus2	e-kaudat1	T(58) = 4.03	0.0001		
	r-talamus2	T(58) = 3.76	0.0002		
	r-medyal frontal girus2	T(58) = 3.63	0.0003		
	r-talamus1	T(58) = 3.58	0.0004		
	r-putamen	T(58) = 3.57	0.0004		
	m-presantral girus	T(58) = 3.41	0.0006		
r-supramarginal girus2		F(12)(47) = 2.09 (NBS tohum) İntensite = 21.28	0.0362	0.1244	
r-supramarginal girus2	e-kaudat1	T(58) = 4.02	0.0001		
	r-posterior singulat girus1	T(58) = 3.82	0.0002		
	r-orta frontal girus4	T(58) = 3.44	0.0005		
	e-kaudat2	T(58) = 3.40	0.0006		
	r-talamus1	T(58) = 3.34	0.0007		
	r-putamen	T(58) = 3.26	0.0009		
r-orta frontal girus4		F(12)(47) = 3.38 (NBS tohum) İntensite = 19.10	0.0013	0.0832	
r-orta frontal girus4	r-talamus1	T(58) = 4.10	0.0001		
	e-posterior singulat korteks	T(58) = 3.97	0.0001		
	r-posterior singulat girus1	T(58) = 3.83	0.0002		
	r-kaudat1	T(58) = 3.76	0.0002		
	r-supramarginal girus2	T(58) = 3.44	0.0005		

(Bağlantılar: $p < 0.001$, NBS: $p_{FWE} < 0.01$)

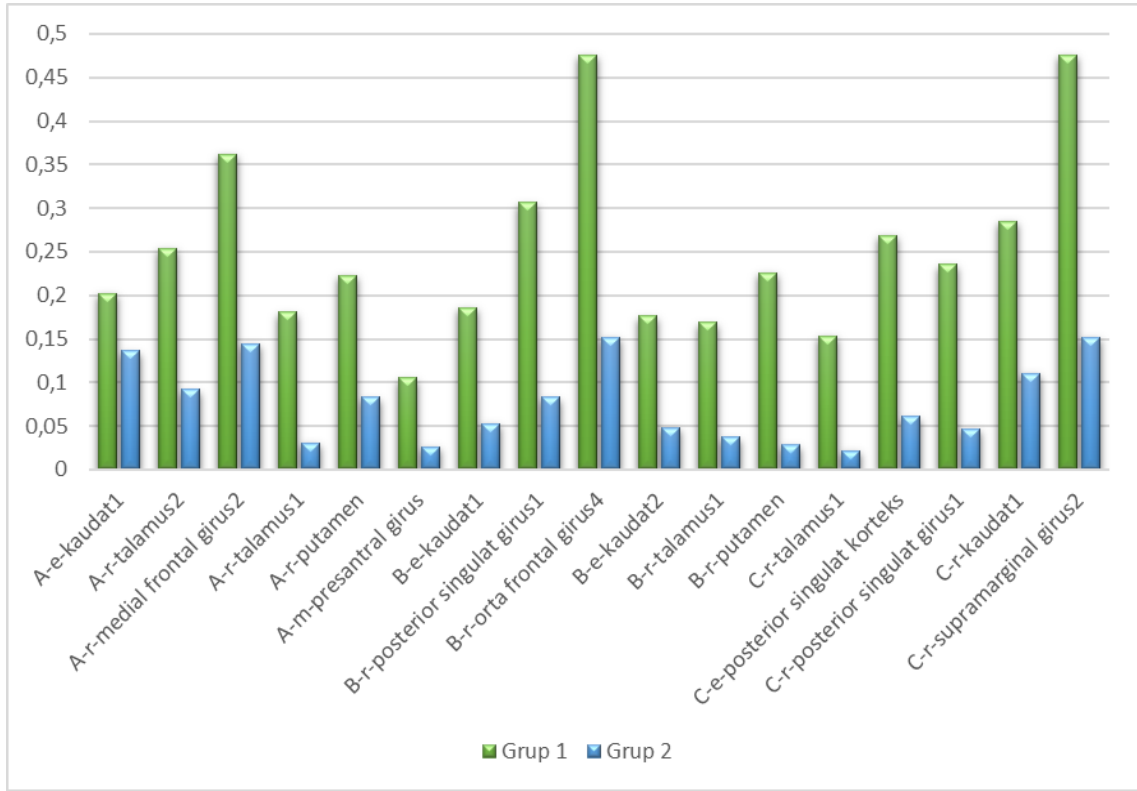


Şekil 4-1: FC analizi (NBS) sonucunda ortaya çıkan merkez tohumların bağlantıları



Şekil 4-2: FC analizi (NBS) sonucunda ortaya çıkan FC örüntülerinin 3 boyutlu beyin üzerindeki gösterimi

Katılımcılar, FC özelliklerine göre K-Ortalamlar kümeleme yöntemi kullanılarak iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta 22, ikinci grupta 38 kişi yer almaktadır. Her bir grup içindeki HKB ve SKD sayıları birbirine eşittir yani ilk grupta 11 HKB ve 11 SKD, ikinci grupta 19 HKB ve 19 SKD yer almaktadır. Oluşturulan iki grup için, NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohumların bağlantı çiftlerine ilişkin bağlantısallık değerleri karşılaştırılmıştır. Anterior singulat girus merkez tohum bölgesi ile e-kaudat1 ($x=-18$, $y=17$, $z=4$) ($t_{(58)}=1.778$, $p=0.081$) ve m-presantral girus ($x=-32$, $y=-4$, $z=64$) ($t_{(58)}=1.564$, $p=0.123$) bağlantı çiftleri haricinde diğer tüm bağlantı çiftleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür (17 bağlantı çifti için Bonferroni düzeltmesi yapıldığında yeni anlamlılık $p<0.0028$). Tüm bağlantı çiftleri için bağlantısallık değerleri ilk grupta, ikinci gruba kıyasla daha yüksektir. Karşılaştırmaya ilişkin bar grafığı Şekil 4-3'te gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Grupların bağlantısallık değerleri karşılaştırmasına ilişkin bar grafiği

A: r-anterior singulat girus2, B: r-supramarginal girus2, C: r-orta frontal girus4

4.2. Demografik Özelliklere, Kognitif ve Affektif Tarama Testlerine İlişkin Bulgular

Bağlantısallık özelliklerine göre ayrılan iki grup yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından incelenmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında, 1. grupta 11 erkek, 11 kadın ve 2. grupta 16 erkek, 22 kadın bulunmaktadır; ilk grupta da %50, ikinci grupta %42 erkek yer almıştır, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ($\chi^2=0.351$, $sd=1$, $p>0.05$). İki grup arasında, yaş açısından anlamlı fark yokken ($t_{(58)}=-0.348$, $p>0.05$), eğitim yılı ($t_{(58)}=2.177$, $p=0.034$) açısından anlamlı fark görülmüştür. Katılımcıların yaş, eğitim yılı ve cinsiyet değerlerine ilişkin karşılaştırma Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Demografik özelliklere ilişkin bulgular

Demografik Özellikler	1.Grup (N=22) Ort ± SH/Yüzde (sayı)	2.Grup (N=38) Ort± SS/Yüzde (sayı)	istatistik	p
Yaş	64.05 ± 1.868	65.84 ± 1.364	$t=-1.024$	<i>ad</i>
Eğitim Yılı	13.23 ± 1.079	10.42 ± 0.757	$t=2.177$	0.034
Cinsiyet (erkek)	%50 (11)	%42 (16)	$\chi^2=0.003$	<i>ad</i>

Katılımcıların klinik özelliklerini değerlendirmek üzere SMMT, GDE, KFE, PRMQ kullanılmıştır. İki grup arasında SMMT ($U=329$), KFE-KB ($U=380$), KFE-ÇPB ($U=244.5$), GDÖ ($U=386$) ve PRMQ ($U=314$) puanları açısından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). İlgili karşılaştırma değerleri Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Kognitif ve affektif tarama testlerine ilişkin gruplar arası karşılaştırma bulguları

Ölçüm	1.Grup Mdn (Aralık)	2.Grup Mdn (Aralık)	U	p
SMMT	29(24-30)	28(23-30)	329	<i>ad</i>
KFE-KB	4(0-8)	4(0-10)	380	<i>ad</i>
KFE-ÇPB	2.5(0-6.5)	2(0-8.5)	244.5	<i>ad</i>
GDÖ	7(0-13)	6(1-18)	386	<i>ad</i>
PRMQ	34(22-49)	32.5(17-72)	314	<i>ad</i>

KFE katılımcı ve çalışma partneri değerlendirmeleri arasında fark olup olmadığı incelendiğinde, katılımcı puanları, çalışma partnerlerinden daha yüksek çıkmıştır ($Z=-3.204$, $p=0.001$). Gruplar için ayrı ayrı incelendiğinde sadece 2. grup için fark anlamlıdır ($Z=-3.415$, $p=0.001$). Yani katılımcılar, çalışma partnerlerinin fark ettiğinden göre daha fazla sorun bildirmiştir.

PRMQ'nun PB ve PR ölçümleri için de grup içi farka bakıldığında, RB puanları daha düşük çıkmıştır ($Z=-2.927$, $p=0.003$). Gruplar için ayrı ayrı incelendiğinde sadece ilk grup için fark anlamlıdır ($Z=-2.289$, $p=0.022$). Yani katılımcılar RB'ye göre PB için daha fazla sorun bildirmişlerdir. Grup içi karşılaştırmalara ilişkin bulgular Tablo 4-4'te sunulmuştur.

Tablo 4-4: KFE ve PRMQ için grup içi karşılaştırma bulguları

Grup	Ölçüm	Mdn (Aralık)	Z	p*
1.Grup	KFE-KB	4(0-8)	-0.854	ad
	KFE-ÇPB	2.5(0-6.5)		
2.Grup	KFE-KB	4(0-10)	-3.415	0.001
	KFE-ÇPB	2(0-8.5)		
1.Grup	PRMQ-PB	17.5(11-27)	-2.289	0.022
	PRMQ-RB	17.5(11-24)		
2.Grup	PRMQ-PB	17(9-37)	-1.937	ad
	PRMQ-RB	16.5(8-35)		

*Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.025$

4.3. Nöropsikolojik Değerlendirmelere İlişkin Bulgular

Gruplar nöropsikoloji değerlendirme için ACE-R, Sözel Akıcılık Testi, Sayı Menzili Testi, FCSRT, BFR, JLO, Stroop Test, WCST gibi ülkemizde bilinen ve kullanılan klasik nöropsikolojik testler yanında DMS48, MOT gibi yeni testler ve PB değerlendirmesi için de MIST, SHT kullanılmıştır. PB'ye ilişkin bulgular ayrı bir başlık altında sunulmuştur.

ACER ($U=254.5$, $p<0.05$) ve JLO ($t_{(58)}=2.365$, $p<0.05$) puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır, ilk grup daha iyi bir performans göstermiştir. Sözel Akıcılık, Sayı Menzili Testi (İleri-Geri), BFR, Stroop Test puanları açısından anlamlı fark görülmemiştir. İlgili karşılaştırmalara ilişkin değerler Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: Klasik nöropsikolojik testlere ilişkin bulgular

Ölçüm	1.Grup Ort ± SS / Mdn (Aralık)	2.Grup Ort ± SS / Mdn (Aralık)	İstatistik	p
ACE-R	89(76-97)	82.5(60-96)	U=254.5	0.012
Menzili Testi-İleri	5(4-8)	5(4-7)	U=395	ad
Sayı Menzili-Geri	4(4-7)	4(2-5)	U=298	ad
Sözel Akıcılık-Semantik	17.82±1.102	15.05±0.779	t=2.090	ad
Sözel Akıcılık-Leksikal	45(22-65)	34(11-76)	U=360.5	ad
BFR	48.09 ± 0.677	46.08 ± 0.789	t=1.735	ad
JLO	21.91 ± 1.099	19.11 ± 0.641	t=2.365	0.021
Stroop Testi Enterferans Süresi	44.82 ± 3.295	49.68 ± 3.181	t=-0.997	ad

WCST alt puanlarına ilişkin gruplar karşılaştırıldığında (Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.01$) anlamlı bir fark çıkmamıştır. İlgili değerler Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-6: WCST alt puanlarına ilişkin bulgular

WCST	1.Grup Mdn (Aralık)	2.Grup Mdn (Aralık)	U	p*
Tamamlanan Kategori Sayısı	5.5(0-6)	3(0-6)	281	ad
Perseveratif Hata Yüzdesi	0.185(0.005-0.59)	0.25(0.07-0.46)	282.5	ad
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı	11.5(10-28)	12.5(10-76)	233	ad
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0.595(0.08-0.86)	0.41(0.11-0.79)	283	ad
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	0.5(0-4)	0(0-3)	377	ad

*Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.01$

FCSRT alt puanlarına ilişkin yapılan grup karşılaştırmalarının hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır (Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.01$). İlgili değerler Tablo 4-7'de gösterilmiştir.

Tablo 4-7: FCSRT alt puanlarına ilişkin bulgular

FCSRT	1.Grup Mdn (Aralık)	2.Grup Mdn (Aralık)	U	p*
Toplam Serbest Hatırlama	28(17-40)	28(7-37)	358	<i>ad</i>
Toplam Hatırlama	45(33-48)	44.5(18-48)	332.5	<i>ad</i>
İpucu İndeksi	0.855(0.5-1)	0.79(0.27-1)	326.5	<i>ad</i>
Gecikmeli Serbest Hatırlama	12(6-16)	10.5(0-16)	282.5	<i>ad</i>
Gecikmeli Toplam Hatırlama	16(12-16)	15(4-16)	302	<i>ad</i>

*Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.01$

DMS48 testinin puanları açısından gruplar anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır. DMS48 testinde hem Set 1 ($U=221$, $p=0.002$) için, hem de Set 2 ($U=225$, $p=0.003$) için ilk grubun performansı anlamlı düzeyde daha yüksektir (Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.025$). İlgili değerler Tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: DMS48 testine ilişkin bulgular

DMS48	1.Grup Mdn (Aralık)	2.Grup Mdn (Aralık)	U	p*
Set 1 (Anlık Tanıma)	93.75(73-100)	84.38(65-100)	221	$p=0.002$
Set 2 (Gecikmeli Tanıma)	93.75(58-100)	82.29(54-98)	225	$p=0.003$

*Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.025$

MOT puanlarına ilişkin grup karşılaştırmasında etkililik skoru (Townsend ve Ashby 1983; ES/Efficiency Score) kullanılmıştır. Bu puan “tepki süresi/doğru tepki sayısı” oranıdır. Global ES ise kişi, zaman ve yer kategorilerindeki ES’lerin ortalamasının alınmasıyla hesaplanmaktadır. MOT-Global ES ($U=184.5$, $p=0.001$), MOT-Kişi ES ($U=207$, $p=0.004$), MOT-Yer ES ($U=207.5$, $p=0.004$) ve MOT-Zaman ES ($U=231.5$, $p=0.012$) açısından gruplar farklılaşmaktadır (Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p<0.0125$). Yani tüm MOT ES değerlerinde ilk grubun performansı ikinci gruptan daha iyidir. İlgili değerler Tablo 4-9’da sunulmuştur.

Tablo 4-9: MOT ES değerlerine ilişkin bulgular

MOT Alt Ölçümleri	1.Grup Mdn (Aralık)	2.Grup Mdn (Aralık)	U	p*
MOT-Global ES	2.70(1.86-3.58)	3.12(2.08-10.27)	184.5	p=0.001
MOT-Kişi ES	2.13(1.16-3.24)	2.59(1.19-7.53)	207	p=0.004
MOT- Yer ES	2.21(1.51-3.46)	2.64(1.56-4.07)	207.5	p=0.004
MOT- Zaman ES	3.43(2.34-5.63)	3.95(2.61-20.75)	231.5	p=0.012

*Bonferroni düzeltmesiyle yeni anlamlılık değeri $p < 0.0125$

4.4. PB Performansına İlişkin Bulgular

Katılımcıların PB değerlendirmelerine ilişkin karşılaştırmalar MIST ve SHT verileri için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

4.4.1. Niyetler için Bellek Tarama Testi Ölçümlerine İlişkin Bulgular

MIST puanları, grup faktörü denekler arası değişken, görev türü (olay temelli ve zaman temelli) ve erteleme süresi (kısa ve uzun) faktörü denekiçi değişkenler olmak üzere olmak üzere 2x2x2 son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA ile analiz edilmiştir. Görev türü ana etkisi anlamlı çıkmazken ($F_{(1,58)}=2.277$ $p > 0.05$, $\eta_p^2=0.038$), grup ana etkisi ilk grup lehine (İlk Grup Ort=2.955, SH=0.132; 2. Grup Ort=2.217, SH=0.100) anlamlı bulunmuştur ($F_{(1,58)}=19.885$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.255$). Erteleme süresi ana etkisi ise kısa erteleme süreli görevler lehine (kısa ertelemeli görevler Ort=3.153, SH=0.096; uzun ertelemeli görevler Ort=2.019, SH=0.112) anlamlı çıkmıştır ($F_{(1,58)}=80.325$, $p=0.00$, $\eta_p^2=0.581$). Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisi ($F_{(1,58)}=5.943$, $p=0.018$, $\eta_p^2=0.093$) anlamlı çıkmıştır. Anlamlı fark görülen analiz bulguları Tablo 4-10'da sunulmuştur.

Tablo 4-10: MIST PB ölçümlerine ilişkin 2x2x2 son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA analizi bulguları

Değişim Kaynağı	F	p	η_p^2
Grup	19.885	0.000	0.255
Erteleme Süresi	80.325	0.000	0.581
Görev Türü*Erteleme Süresi	5.943	0.018	0.093

Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisinin kaynağını bulmak için post-hoc analizler (Bonferroni Testi) yapılmıştır. Erteleme süresine göre yapılan karşılaştırmada hem olay temelli hem de zaman temelli görevler için kısa ertelemeli görevlerde uzun ertelemeli olanlardan daha iyi performans gösterilmiştir. İlgili analiz bulguları Tablo 4-11’de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisinin erteleme süresine göre post hoc karşılaştırmaları

Görev Türü	Erteleme Süresi	Ort ± SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Olay Temelli	Kısa Erteleme	3.062 ±0.156	$p=0.004$
	Uzun Erteleme	2.317±0.197	
Zaman Temelli	Kısa Erteleme	3.244±0.106	$p=0.000$
	Uzun Erteleme	1.720±0.117	

Görev türüne göre yapılan karşılaştırmada ise kısa ertelemeli görevler için bir fark oluşmazken; uzun ertelemeli görevler için olay temelli görevlerde daha yüksek puan alınmıştır ($p=0.013$). İlgili analiz bulguları Tablo 4-12’de sunulmuştur.

Tablo 4-12: Görev türü ve erteleme süresi etkileşim etkisinin görev türüne göre post hoc karşılaştırmaları

Erteleme Süresi	Görev Türü	Ort ± SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Kısa Erteleme	Olay Temelli	3.062 ±0.156	ad
	Zaman Temelli	3.244±0.106	
Uzun Erteleme	Olay Temelli	2.317±0.197	$p=0.013$
	Zaman Temelli	1.720±0.117	

Ayrıca MIST uygulamasının hemen ardından bir tanıma testi uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmış ($U=252$, $p=0.004$), ilk grup daha başarılı olmuştur (1. Grup $Mdn=8$, Aralık 5-8; 2. Grup $Mdn=7$, Aralık=5-8).

4.4.2. Sanal Hafta Testi Ölçümlerine İlişkin Bulgular

SHT’deki görev performansları için farklı puanlamalar yapılmıştır. Bu çalışmada üç farklı puanlama şekli için analizler yapılmıştır.

- Tam başarı oranı, tam vaktinde yapılanların PB görevlerinin oranıdır.
- Başarı oranı, tam vaktinde veya biraz erken/geç yapılan PB oranıdır.
- Yapılmayan görev oranı, hiçbir şekilde yapılmayan PB görevlerinin oranıdır.

Veriler grup faktörü denekler arası değişken, görev düzenliliği faktörü (düzenli görevler ve düzensiz görevler) ve görev türü (olay temelli ve zaman temelli) faktörü denekiçi değişken olmak üzere 2x2x2 son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA ile analiz edilmiştir.

4.4.2.1. Tam Başarı Oranı için Bulgular

Yapılan ANOVA analizinde denekler arası faktör olan grup değişkeni için ana etki ve etkileşim etkilerinde anlamlı bir fark görülmezken, denekiçi değişkenlerde anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Görev düzenliliği ana etkisi anlamlı fark oluşturmaktadır: $F_{(1,53)}=15.107$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.222$. Düzensiz görevlerdeki tam başarı oranı ($Ort=0.412$, $SH=0.039$), düzenli görevlerdekinden ($Ort=0.310$, $SH=0.034$) daha yüksektir. Görev türü ana etkisi de anlamlı fark oluşturmaktadır: $F_{(1,53)}=4.845$, $p=0.032$, $\eta_p^2=0.084$. Olay temelli görevlerdeki tam başarı oranı ($Ort=0.396$, $SH=0.040$), zaman temelli görevlerdekinden ($Ort=0.326$, $SH=0.035$) daha yüksektir. Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi de anlamlı fark göstermektedir: $F_{(1,53)}=43.650$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.452$. Anlamlı fark görülen ANOVA bulguları Tablo 4-13'te sunulmuştur.

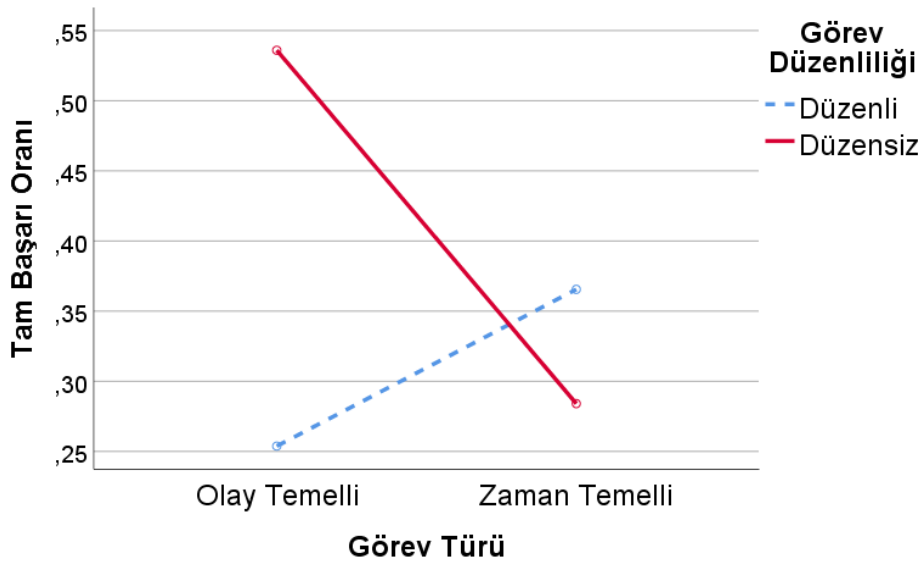
Tablo 4-13: Tam başarı oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları

Değişim Kaynağı	F	p	η_p^2
Görev Düzenliliği	15.107	0.000	0.222
Görev Türü	4.845	0.032	0.084
Görev Düzenliliği*Görev Türü	43.650	0.000	0.452

Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi için yapılan post hoc analizde Bonferroni testi kullanılmıştır. Düzenli görevler için zaman temelli görevlerdeki tam başarı oranı, olay temelli görevlerden daha yüksektir. Düzensiz görevlerdeyse olay temelli görevlerdeki tam başarı oranı daha yüksektir. İlgili analiz bulguları Tablo 4-14 ve Şekil 4-4'te sunulmuştur.

Tablo 4-14: Tam başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları

Görev Düzenliliği	Görev Türü	Ort±SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Düzenli	Olay Temelli	0.254±0.037	$p=0.007$
	Zaman Temelli	0.366±0.042	
Düzensiz	Olay Temelli	0.538±0.049	$p=0.000$
	Zaman Temelli	0.286±0.039	



Şekil 4-4: Tam başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi

4.4.2.2. Başarı Oranı için Bulgular

Yapılan ANOVA analizinde grup ana etkisi anlamlı fark oluşturmaktadır: $F_{(1,53)}=4.082$, $p=0.048$, $\eta_p^2=0.072$. 1. grubun başarı oranı ($Ort=0.565$, $SH=0.058$), 2. grubunkinden ($Ort=0.415$, $SH=0.047$) daha yüksektir. Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi anlamlı bulunmuştur: $F_{(1,53)}=29.123$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.355$. Anlamlı fark görülen ANOVA sonuçları Tablo 4-15'te sunulmuştur.

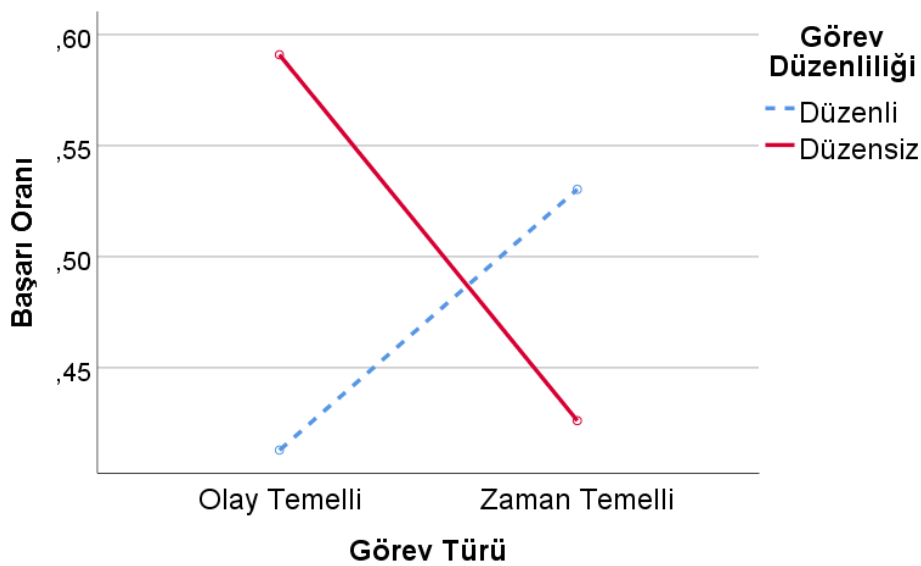
Tablo 4-15: Başarı oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları

Değişimin Kaynağı	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Grup	4.082	0.048	0.072
Görev Düzenliliği*Görev Türü	29.123	0.000	0.355

Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi için yapılan post hoc analizde Bonferroni testi kullanılmıştır. Düzenli görevler için zaman temelli görevlerdeki başarı oranı, olay temelli görevlerden daha yüksektir. Düzensiz görevlerdeyse olay temelli görevlerdeki başarı oranı daha yüksektir. İlgili analiz bulguları Tablo 4-16 ve Şekil 4-5'tedir.

Tablo 4-16: Başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları

Görev Düzenliliği	Görev Türü	Ort±SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Düzenli	Olay Temelli	0.413 ±0.043	<i>p</i> =0.002
	Zaman Temelli	0.528±0.047	
Düzensiz	Olay Temelli	0.595±0.048	<i>p</i> =0.001
	Zaman Temelli	0.424±0.044	



Şekil 4-5: Başarı oranı için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi

4.4.2.3. Yapılmayan Görev Oranı için Bulgular

Yapılmayan görev oranı için ANOVA analizinde grup ana etkisi anlamlı fark oluşturmaktadır: $F_{(1,53)}=7.131$, $p=0.01$, $\eta_p^2=0.119$. 1. grubun yapılmayan görev puanı ($Ort=0.176$, $SH=0.046$), 2. grubunkinden ($Ort=0.333$, $SH=0.037$) daha düşüktür yani 2. grup daha çok görev yapamamıştır. Ayrıca görev türü ve grup etkileşim etkisi anlamlı çıkmıştır ($F_{(1,53)}=5.365$, $p=0.024$, $\eta_p^2=0.092$). Anlamlı çıkan analiz bulguları Tablo 4-17’de sunulmuştur.

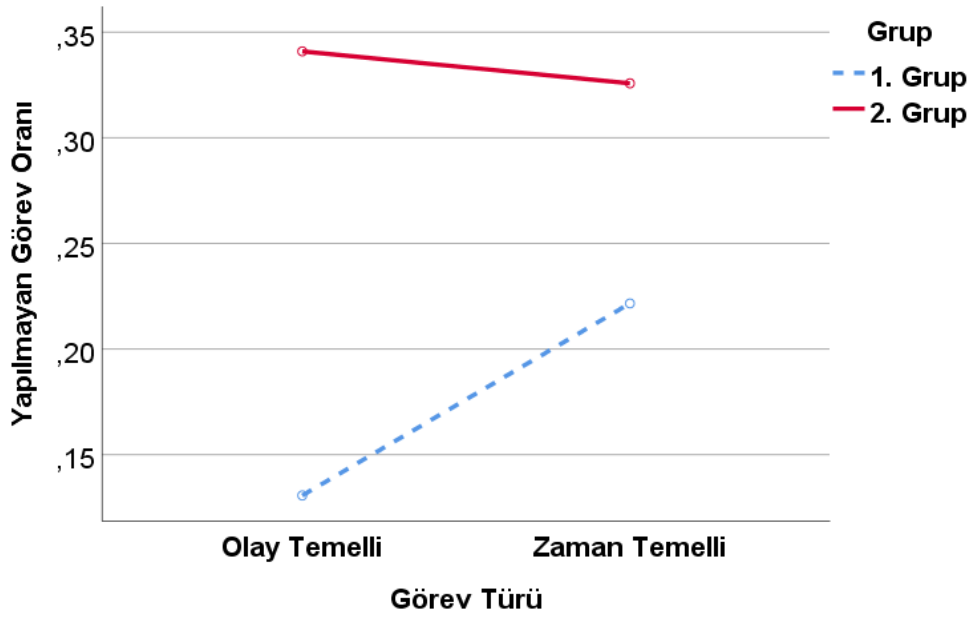
Tablo 4-17: Yapılmayan görev oranı için 2(grup)x2(görev düzenliliği)x2(görev türü) son 2 faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları

Değişimin Kaynağı	F	p	η_p^2
Grup	7.131	0.01	0.119
Görev Türü*Grup	5.365	0.024	0.092

Görev türü ve grup etkileşim etkisi için yapılan post hoc analizde Bonferroni testi kullanılmıştır. Görev türlerine göre yapılan karşılaştırmada, ilk grupta yapılmayan görevler zaman temelli görevler için daha fazladır. İkinci grupta ise anlamlı bir fark oluşmamıştır. İlgili analiz bulguları Tablo 4-18 ve Şekil 4-6’da sunulmuştur.

Tablo 4-18: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin görev türlerine göre post hoc karşılaştırmaları

Grup	Görev Türü	Ort $\pm$ SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
1.Grup	Olay Temelli	0.131 $\pm$ 0.049	$p=0.013$
	Zaman Temelli	0.222 $\pm$ 0.049	
2.Grup	Olay Temelli	0.341 $\pm$ 0.04	ad
	Zaman Temelli	0.326 $\pm$ 0.04	

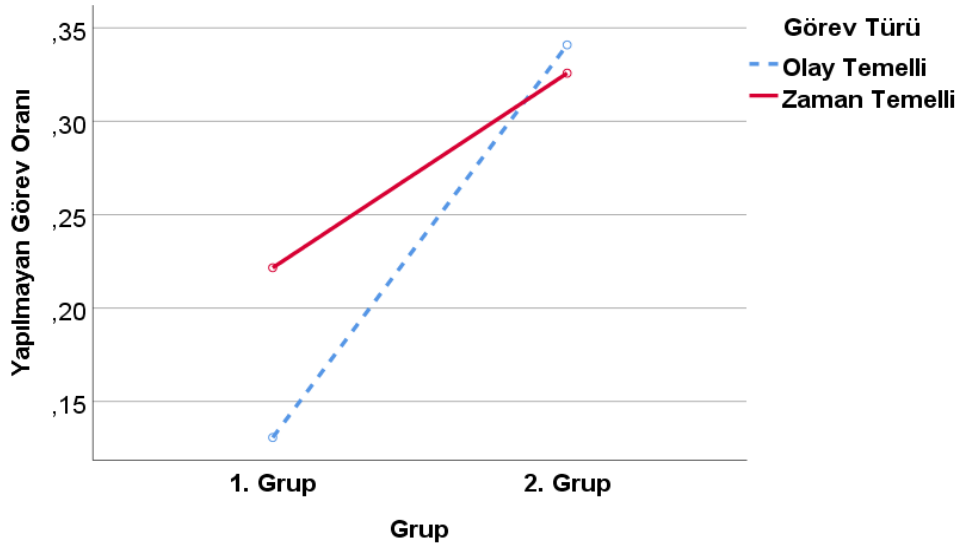


Şekil 4-6: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin, görev türlerine göre karşılaştırması

Görev türü ve grup etkileşim etkisi için gruplara göre de karşılaştırma yapılmıştır. Olay temelli görevlerde yapılmayan görevler 2. grup için daha fazladır. Zaman temelli görevlerde ise anlamlı bir fark oluşmamıştır. İlgili analiz bulguları Tablo 4-19 ve Şekil 4-7’de sunulmuştur.

Tablo 4-19: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin gruplara göre post hoc karşılaştırmaları

Görev Türü	Grup	Ort ±SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Olay Temelli	1.Grup	0.131 ±0.049	$p=0.002$
	2.Grup	0.341±0.040	
Zaman Temelli	1.Grup	0.222±0.049	<i>ad</i>
	2.Grup	0.326±0.040	



Şekil 4-7: Yapılmayan görev oranı için görev türü ve grup etkileşim etkisinin, gruplara göre karşılaştırması

4.4.2.4. PB Görevlerini Tanıma Bulguları

Yapılan ANOVA analizinde grup dışındaki değişkenler için ana etkiler ve etkileşim etkileri anlamlıdır. Görev düzenliliği ana etkisi anlamlı fark oluşturmaktadır: $F_{(1,53)}=7.563$, $p=0.008$, $\eta_p^2=0.125$. Düzenli görevleri hatırlama oranı ($Ort=0.780$, $SH=0.038$), düzensiz görevlerden ($Ort=0.676$, $SH=0.018$) daha yüksektir. Görev türü ana etkisi anlamlıdır: $F_{(1,53)}=161.762$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.753$. Olay temelli görevleri hatırlama oranı ($Ort=0.867$, $SH=0.025$), zaman temellilerden ($Ort=0.589$, $SH=0.026$) daha yüksektir. Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi anlamlı bulunmuştur: $F_{(1,53)}=214.189$, $p=0.000$, $\eta_p^2=0.802$. Anlamlı fark görülen ANOVA sonuçları Tablo 4-20’de sunulmuştur.

Tablo 4-20: SHT tanıma testi için 2x2x2 son faktörde tekrar ölçümlü ANOVA analizi bulguları

Değişim Kaynağı	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Görev Düzenliliği	7.563	0.008	0.125
Görev Türü	161.762	0.000	0.753
Görev Düzenliliği*Görev Türü	214.189	0.000	0.802

Görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisi için yapılan post hoc analizde Bonferroni testi kullanılmıştır. Düzensiz görevlerde olay temelli görevler, zaman temellilerden daha iyi hatırlanmıştır. Düzenli görevler içinse fark anlamlı düzeyde değildir. İlgili analiz bulguları Tablo 4-21’de sunulmuştur.

Tablo 4-21: SHT tanıma testi için görev düzenliliği ve görev türü etkileşim etkisinin post hoc karşılaştırmaları

Görev Düzenliliği	Görev Türü	Ort $\pm$ SH	Post Hoc Karşılaştırmalar
Düzenli	Olay Temelli	0.784 $\pm$ 0.041	<i>ad</i>
	Zaman Temelli	0.777 $\pm$ 0.039	
Düzensiz	Olay Temelli	0.951 $\pm$ 0.018	<i>p</i> =0.000
	Zaman Temelli	0.402 $\pm$ 0.030	

4.5. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerine İlişkin Bulgular

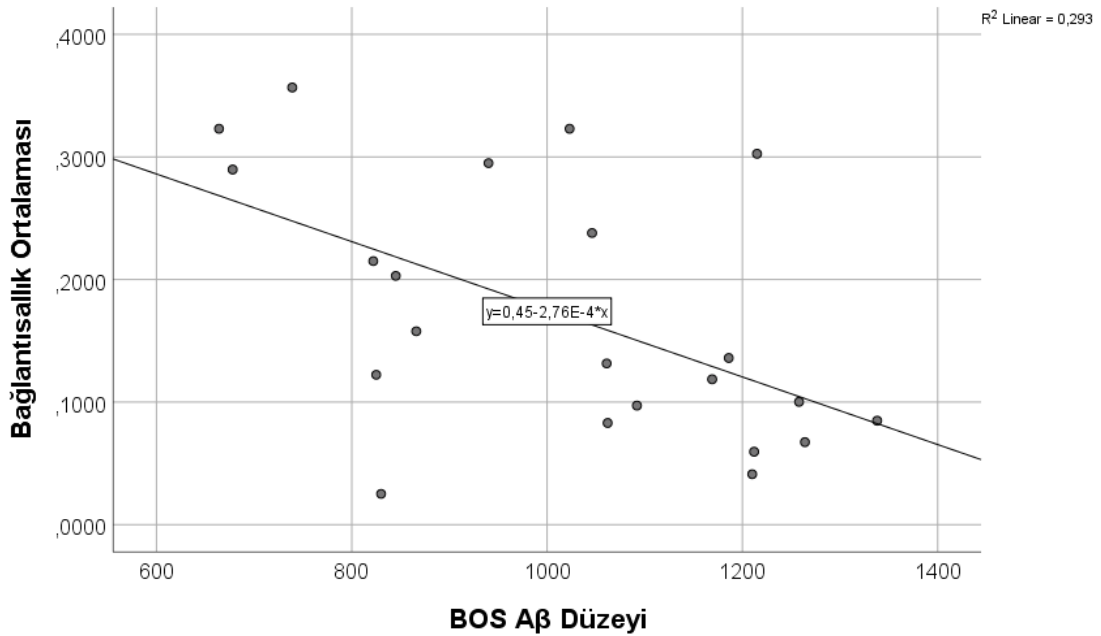
4.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı ve Bağlantısallık Arasındaki İlişki

Grupların BOS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında A β değişkeni için anlamlı fark görülmüştür ($t_{(1,20)}=-2.864$, $p=0.01$). Yüksek bağlantısallık grubun A β düzeyi (Ort=885.78pg/mL, SH=61.85), düşük bağlantısallık grubunkinden (Ort=1105.61pg/mL, SH=47.45) daha düşüktür. Diğer değerler için anlamlı bir fark görülmemiştir.

BOS A β düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülere ilişkin bağlantısallık değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. A β düzeyi ile merkez tohum bölgelerin bağlantısallık ortalaması ile negatif korelasyon görülmüştür ($r=-0.541$, $p=0.009$). Merkez bölgelerin bağlantısallığının A β düzeyleriyle ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde SMG ($r=-0.537$, $p=0.01$) ve MFG ($r=-0.521$, $p=0.013$) merkez tohum bölgelerinin bağlantısallık değeri ortalamaları ile arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. İlgili analiz sonuçları tablo 4-22 ve şekil 4-8’de sunulmuştur.

Tablo 4-22: BOS Aβ miktarı ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Merkez Tohum Bölgeler	<i>r</i>	<i>p</i>
r-anterior singulat girus2	-0.343	0.118
r-supramarginal girus2	-0.537	0.01
r-orta frontal girus4	-0.521	0.013
ortalama	-0.541	0.009



Şekil 4-8: BOS Aβ düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalaması arasındaki korelasyon grafiği

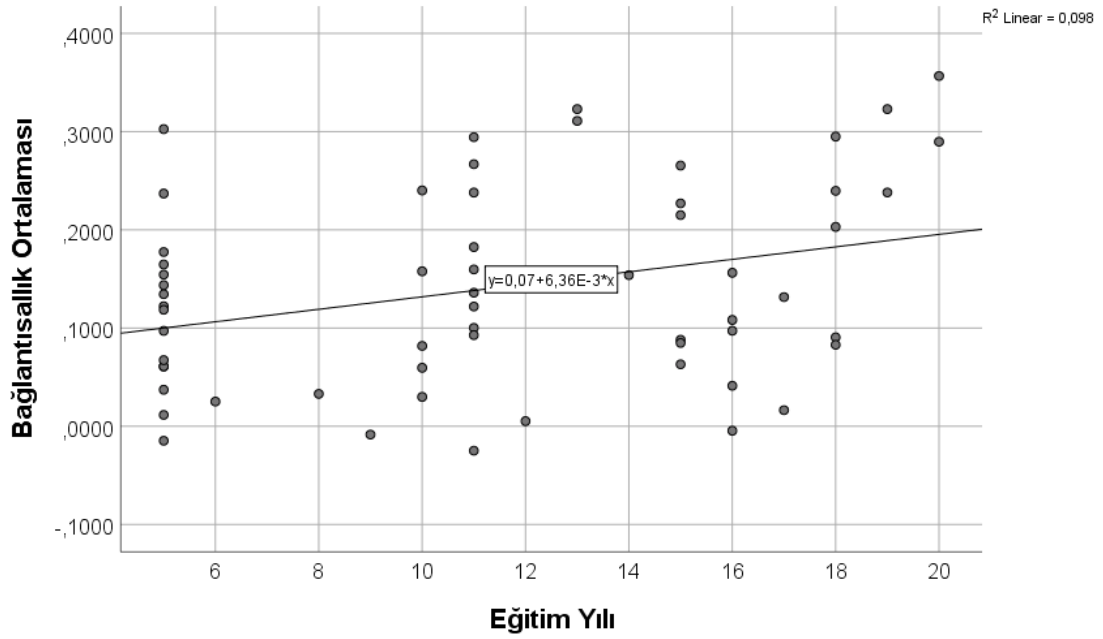
4.5.2. Eğitimin, Amiloid Beta Düzeyi ve Bağlantısallık ile İlişkisi

Eğitimin, BOS Aβ düzeyi ve bağlantısallık değerleri ile ilişkisi Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. Eğitim yılı ve Aβ düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir ($r=-0.333$, $p=0.131$). Eğitim ve merkez tohum bölgelerin bağlantısallık ortalaması arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($r=0.313$, $p=0.015$). Eğitimle bağlantısallık ilişkisi merkez bölgeler için ayrı ayrı incelendiğinde, SMG bağlantısallığı ile anlamlı korelasyon görülmezken ($r=0.168$, $p=0.2$), anterior singulat

girus ($r=0.372$, $p=0.003$) ve MFG ($r=0.278$, $p=0.031$) bölgelerinin bağlantısallık ortalamasıyla zayıf da olsa (>0.3 zayıf, $0.1-0.3$ arası çok zayıf) pozitif ilişki görülmüştür. İlgili analiz sonuçları tablo 4-23 ve şekil 4-9'da sunulmuştur.

Tablo 4-23: Eğitim yılı ile NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Merkez Tohum Bölgeler	r	p
r-anterior singulat girus2	0.372	0.003
r-supramarginal girus2	0.168	0.200
r-orta frontal girus4	0.278	0.031
ortalama	0.313	0.015



Şekil 4-9: Eğitim yılı ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalaması arasındaki korelasyon grafiği

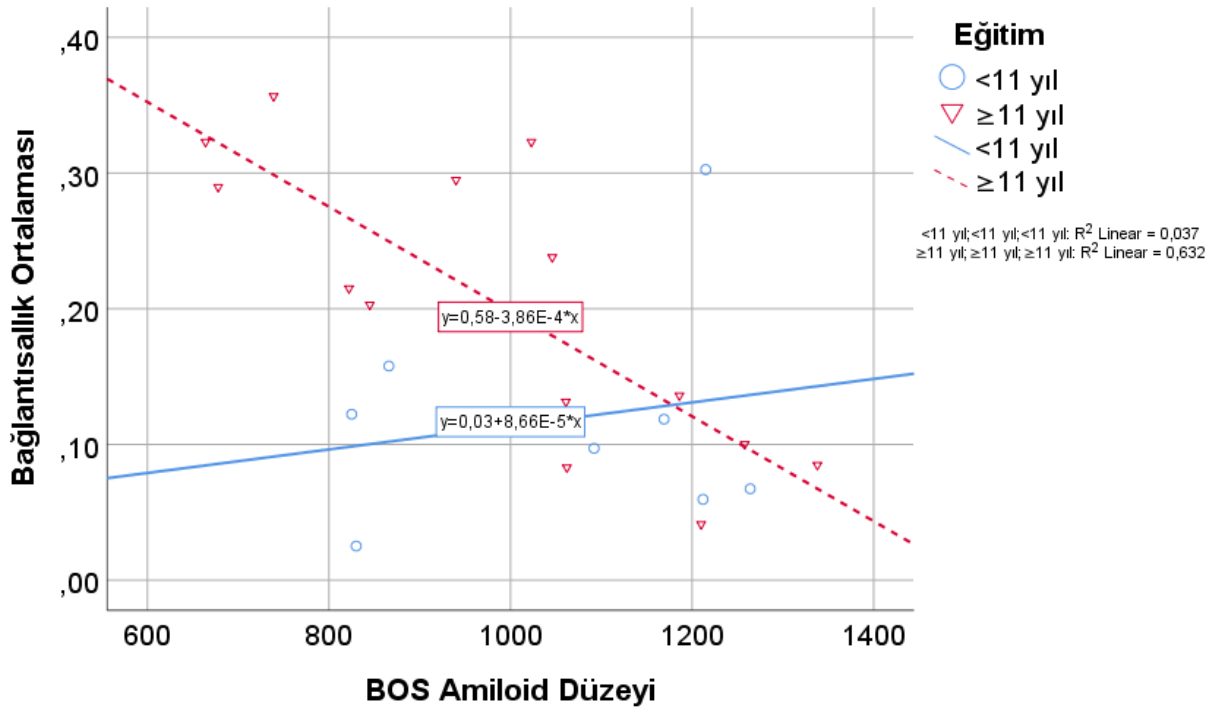
4.5.3. Amiloid Beta Düzeyi ve Bağlantısallık İlişkisinde Eğitimin Düzenleyici Rolü

Eğitimin, A β düzeyi ve bağlantısallık arasında görülen anlamlı ilişkide düzenleyici bir değişken olduğu düşünülmüştür. Bu etkiyi görebilmek için katılımcılar eğitim yıllarına göre 11 yıl ve üstü (≥ 11 yıl) eğitim alanlar yüksek eğitim ve daha az eğitim alanlar (< 11 yıl) düşük/orta eğitim olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. A β ve bağlantısallık arasındaki ilişki bu gruplar üzerinden Pearson korelasyon analiziyle incelenmiştir.

Düşük/orta eğitim yılı için merkez tohum bölgelerin bağlantısallık ortalamaları için anlamlı bir ilişki görülmemiştir, ancak pozitif bir ilişki eğilimi fark edilmiştir. Yani beyindeki A β birikimi arttıkça, bağlantısallık azalma eğilimindedir. Yüksek eğitim yılı için A β düzeyi ile SMG ($r=-0.735$, $p=0.003$), MFG ($r=-0.751$, $p=0.002$) bölgeleri için ve ortalama bağlantısallık ($r=-0.795$, $p=0.001$) için güçlü (tümü için $r>0.7$) anlamlı negatif ilişki görülmüştür. Yani beyindeki A β birikimi arttıkça, bağlantısallık artmaktadır. Önceki analizlerde A β düzeyi ve bağlantısallık arasında görülen anlamlı ilişkinin (bakınız Şekil 4-8) kaynağının yüksek eğitim yılına sahip katılımcılardan kaynaklandığı görülmektedir. İlgili analiz sonuçları Tablo 4-24 ve Şekil 4-10'da sunulmuştur.

Tablo 4-24: Yüksek eğitim grubu için BOS A β düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısallık değeri ortalamaları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Merkez Tohum Bölgeler	<i>r</i>	<i>p</i>
r-anterior singulat girus2	0.372	0.003
r-supramarginal girus2	-0.735	0.003
r-orta frontal girus4	-0.751	0.002
ortalama	-0.795	0.001



Şekil 4-10: BOS A β düzeyi ve NBS analizinde ortaya çıkan merkez tohum bölgelerin FC örüntülerine ilişkin bağlantısalık değeri ortalaması arasındaki ilişkide eğitimin düzenleyici rolü

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki katılımcıların MIST PB puanları regresör olarak kullanılarak rs-FC'si analiz edilmiştir. Tartışmanın ilk kısmında bu bağlantısallık bulguları değerlendirilmiştir. Bu bağlantısallık özelliğine göre katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. İlk grup, PB ile ilgili rs-FC bakımından daha yüksek değerlere sahiptir. Ayrıca ilk grup bazı nöropsikolojik ölçütlerde (ACE-R, JLO, DMS48, MOT, MIST, SHT) ikinci gruba göre daha iyi performans göstermiştir. Tartışmanın ikinci yarısında, bu gruplamaya göre kognitif ve affektif tarama testlerinin, nöropsikolojik değerlendirmenin ve BOS ölçümlerinin sonuçları tartışılmıştır. Katılımcıların tümünde belli düzeyde kognitif yakınmalar bulunmaktadır. Ancak bu kişilerdeki kognitif bozulma, farklı objektif nöropsikolojik ölçütlerle belirlenebilir ve kullanılan ölçüm araçlarına/değerlendirme kriterlerine göre bozulma olup olması veya sınıflama değişebilir. Çalışmamızda PB ile ilişkili bağlantısallık özelliğine göre gruplama yapılmıştır. Gruplara ilişkin sonuçların bu çerçevede yapıldığının göz önünde bulundurulması önemlidir.

5.1. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda 79 ROI bölgesi (EK-1) üzerinde MIST PB puanı regresör olarak kullanılarak rs-FC incelenmiştir. NBS analizinde sol hemisferdeki MFG (BA 10), SMG (BA 40), anterior singulat girus (BA 32) alanları merkez tohum bölgeler olarak tespit edilmiştir. Üç bölge de PB işlevleri için temel öneme sahiptir ve PB görevleri sırasında tutarlı olarak aktive olmaktadır (Cona ve ark. 2015; 2016; Cona ve Rothen 2019). aPFC, PB işlevlerinde temel öneme sahiptir.

Çalışmamızda ortaya çıkan MFG merkez tohum bölgesi, lateral aPFC içerisinde yer almaktadır. Geçit hipotezine (Burgess ve ark. 2007) göre lateral aPFC kişinin zihnindeki içsel temsilleri sürdürmesini içeren, dışsal uyarandan bağımsız bir işlem sürecinde rol alır. Lateral aPFC, niyetin sürdürülmesiyle (Burgess ve ark. 2001, 2003; Simon ve ark. 2006; Reynold ve ark. 2009; Benoit ve ark. 2012; Cona ve ark. 2015) ve içsel temsillere/uyarandan-bağımsız düşüncelere dikkati yönlendirmeye (Simon ve ark. 2006; Okuda ve ark. 2007; Gilbert ve ark. 2009; Cona ve ark. 2016; Barban ve ark. 2020) ilişkili görülmektedir. OTPB'ye kıyasla, dikkatin sürdürülmesini daha çok gerektiren ZTPB görevlerinde sol lateral BA10 bölgesinde daha fazla aktivasyon

görülmektedir (Okuda ve ark. 2007, ilk deney). Stratejik izleme süreçleri ağır basan (Beck ve ark. 2014) ve bellek yükü daha fazla olan PB görevlerinde (Barban ve ark. 2014) de lateral aPFC daha etkindir. Ayrıca içsel temsil ve dışsal uyaran bilgileri arasındaki geçiş için de önemlidir (Gilbert ve ark. 2005; Benoit ve ark. 2012).

SMG (BA 40), postsantral girusun arka alt bitişiğinde, inferior parietal lobülde yer almaktadır. Ventral frontoparietal ağın bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (Cona ve ark. 2015; 2016). END modeline (Cona ve ark. 2015) göre bu ağ, PB'nin geri getirme aşamasında, spontan geri getirme sürecinde önemlidir. PB ipucunun dışsal olarak ve bellekteki niyetin içsel olarak aşağıdan-yukarıya dikkati çekmesinde görev yapar. Cona ve arkadaşları (2016) frontoparietal ağ bölgelerin PB işlevlerine katılım derecesinin, PB aşamasının ve görev odaklılığının bir fonksiyonu olarak değiştiği söylemiştir. Odaksal olmayan koşulda, sol MFG (BA 10); odaklı ise inferior parietal lobülde (SMG, BA 40) aktivite artışı görülmüştür. Sürdürme ve geri getirme aşamalarındaki nöral aktiviteler kıyaslandığında, odaklı PB görevleri için, geri getirme aşamasında inferior parietal lobülde (BA 40) aktivite artışı gözlenmiştir.

McDaniel ve arkadaşları (2013) PB görevlerinin geri getirilmesinde ventral parietal korteks (BA 40), insula ve ACC gibi alanlarda geçici aktivite göstermiştir. Bu alanların, belirgin uyaranların tespiti ve aşağıdan-yukarıya dikkat süreçleriyle ilişkili olmaları bağlamında (Seeley 2007, Cabeza ve ark. 2008) PB ipucunun tanınması ve niyetin aşağıdan-yukarıya dikkat aracılığıyla geri getirilmeyle ilişkili olabileceği söylenmiştir. 2015'te (McDaniel ve ark.) önerilen modelde ise bu alanların odaklı olmayan görevlerin geri getirme aşamasıyla, kasıtlı geri getirmeyle ilişkili olduğu önerilmiştir. Lamichhane ve arkadaşları (2018) inferior parietal lobülü PB hedef denemeleri sırasındaki geçici aktiviteyle ve niyetin geri getirilmesiyle ilişkilendirmiştir.

Özetle SMG, PB ipuçları meydana geldiğinde onların tanınması ve niyetin geri getirilmesinde önemli görünmektedir. MFG ise daha çok niyetin sürdürülmesi, ipuçlarının stratejik izlenmesi, niyetin içsel temsiline dikkatte ve ayrıca içsel temsiller ve dışsal uyaran bilgisi arasında geçişte önemlidir. Çalışmamızda MFG ve SMG merkez tohum bölgeleri arasında PB ile ilişkili bir bağlantısallık görülmüştür. İki bölgenin işlevleri bağlamında düşünüldüğünde PB performansı için aralarında bağlantısallık olması beklenen bir durumdur. Nitekim McDaniel ve arkadaşları (2013) PB ipucunun tanınması ve niyetin başarıyla geri getirilmesi için niyetin sürdürülmesiyle ilişkili olan

aPFC ile geri getirmesiyle ilgili parietal korteks alanları arasında FC beklemiştir. Çalışmalarında bu beklenti karşılanmamış, ancak aPFC ile prekuneus ve temporal alanlar arasında FC gözlenmiştir.

Diğer merkez tohum bölgemiz olan anterior singulat girus PB görevlerinde önemli bir role sahiptir. PB görevleri için niyetin sürdürülmesi (McDaniel ve ark. 2013; Reynolds ve ark. 2009; Cona ve ark. 2016) ve geri getirilmesi sırasında (Rusted ve ark. 2011; McDaniel ve ark. 2013; Beck ve ark. 2014; Cona ve ark. 2016) aktive olduğu görülmüştür. Özellikle odaksal olmayan PB veya daha stratejik izleme gereken görevlerle ilgili olduğu önerilmiştir (McDaniel ve ark. 2015; Cona ve ark. 2016). ACC, dikkat çekerlik ağının bir bileşeni olarak organizma için önem arz eden, belirgin nitelikteki uyaranlara tepki verir (Seeley ve ark. 2007). Bu bağlamda, devam eden görev uyaranları arasında çıkan bir PB uyaranını fark etmede rol oynuyor olabilir. ACC'nin, bir uyaran iki rakip süreci aktive ettiğinde, buradaki çekişmeyi saptamadan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Botvinick ve ark. 2004; Lau ve ark. 2006). ACC aktivitesi eylem seçimiyle, dikkatli seçimle ilişkili görülmektedir (Cunnington ve ark. 2006). Stratejik izleme gereken koşullarda, PB ve süregiden görevin talepleri/tepkileri çatıştığında ACC'nin geçici aktivite göstereceği önerilmiştir (McDaniel ve ark. 2015; Cona ve ark. 2016). İki farklı görev hedefinin etkinleştirilmesiyle oluşan çatışmanın tespitinden ve hangisinin yapılacağına düzenlenmesinden sorumlu olabilir (Cona ve ark. 2015).

Çalışmamızda anterior singulat girus ile BA 6 arasında bağlantısallık görülmüştür. Koordinatları dikkate alındığında BA 6, dorsal premotor ve pre-suplementer motor (pre-SMA) alanlarına karşılık geldiği görülmektedir. Dorsal premotor korteks, uyaranla ilişkili eylem, eylem hazırlığı, motor planlama (Hoshi ve Tanji 2007), istemli hareketin seçimi ve başlatılması (Cisek ve Kalaska 2005) gibi işlevlerde rol almaktadır. Ayrıca bu bölgenin, bir hareketi yapmama kararı için de önemli olduğu gösterilmiştir (Kalaska ve Crammond 1995). Bu bağlamda PB uyaranı ile karşılaşıldığında, süregiden görev talebini baskılama ve PB görevi talebini gerçekleştirmeyi sağlıyor olabilir. Premotor alanlarla birlikte pre-SMA, eylemi başlatmadan önceki hazırlıkla ilişkili aktivite göstermektedir (Cunnington ve ark. 2006). Ayrıca eylem yerine niyete dikkatle ilişkili aktivite göstermektedir (Lau ve ark. 2004). Gilbert ve arkadaşları (2006) BA 6'nın uyarandan-bağımsız düşüncelerle, içsel

temsillerle daha ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu alanların anterior singulat girusla olan bağlantısallığı düşünüldüğünde, PB uyarısını ve PB-süregiden görev çatışmasını fark eden anterior singulat girus, hangi göreve yönelik tepki verileceği düzenlemek üzere eylem hazırlığı için bu alanlara uyarım gönderiyor olabilir. ACC daha çok odaksal olmayan görevlerin geri getirme aşamasıyla ilişkilendirilirken (McDaniel ve ark. 2015; Cona ve ark. 2016); ilgili BA 6 alanları da uyarandan-bağımsız düşüncelerle (Gilbert ve ark. 2006) ve niyetin sürdürülmesi ve geri getirilmesi aşamalarıyla (Cona ve ark. 2015) ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda aralarındaki bağlantısallık, kontrollü dikkat süreçleri içeren PB süreçleriyle ilişkili olabilir.

MFG ve SMG merkez tohum bölgeleriyle bağlantısallık gösteren bir alan posterior singulat girustur. PCC, PB görevleri için önemli role sahiptir. PB'nin hem kodlama hem geri getirme aşamasında işlev gösterir (Cona ve ark. 2015; Gilbert ve ark. 2012). END modeline (Cona ve ark. 2015) göre aPFC ve ventral parietal korteksle birlikte PB ipucunun ve niyetin kodlanmasında rol alması önerilir. Geri getirme aşamasında ise, ventral fronto-parietal ağla birlikte dikkatin dışsal PB ipucundan, niyetin içsel temsiline kaydırılmasında rol oynayarak spontan geri getirmede, aşağıdan-yukarıya dikkat sürecinde rol alır. Beck ve arkadaşları (2014) bir PB görevinin ardından, artık PB ipuçları için bir PB tepkisi verilmesi gerekmeyen koşulda bile, bu uyarılar sunulduğunda PCC'de aktivasyon gözlemiştir. Bu bulgu, PCC'nin niyetin spontan geri getirilmesi işlevini destekler. ACC odaksal olmayan görevlerin geri getirme aşamasıyla ilişkilendirilirken (McDaniel ve ark. 2015; Cona ve ark. 2016); PCC, odaksal görevlerin geri getirilmesi ile daha çok ilişkilendirilmiştir (Cona ve ark. 2016).

Bahsedilen alanlar haricinde merkez tohum bölgelerin talamusla, kaudat ve putamenle bağlantısallığı görülmüştür. Talamusun aşinalık temelli tanıma ve niyetin yürütülmesi işlevleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Cona ve Rothen 2019). HIV-1 enfeksiyonu taşıyanlarda fronto-striato-talamo-kortikal devrelerdeki nöropatoloji nedeniyle kognitif bozulmalar yaşandığı görülmektedir. Bu kişilerde niyeti geri getirmenin stratejik/yönetici yönüyle ilgili PB bozukluğu görülmüş ve bunun fronto-striato-talamo-kortikal devrelerdeki nöropatolojinin bir yansıması olabileceği değerlendirilmiştir (Carey ve ark. 2006). Parkinson hastalarında dinlenim durumunda kortikostriatal bağlantısallık anormallikleri görülmektedir (Kwak ve ark. 2010; Seibert

ve ark. 2012). Parkinson demansında özellikle PFC ve kaudat arasında belirgin olmak üzere kortikostriatal bağlantısallık düşmüştür (Seibert ve ark. 2012). Ayrıca Parkinson hastalarında PB görevlerinin PB bileşeninde bozulma olduğu görülmüş ve bu bozulmanın fronto-striatal ağlarla ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir (Costa ve ark. 2008a, 2008b; Pagni ve ark. 2011). Costa ve arkadaşları (2008b) bulgularını akinezi paradoksu bağlamında ele almıştır; bu terim, Parkinson hastalarının, hareketi iradi olmaktan ziyade dış uyaranlara yanıt olarak daha hızlı başlatabilmeleriyle ilişkilidir. Parkinson hastalarındaki PB bozulmasının, kişinin niyeti kendisinin etkinleştirilmesiyle yani iradi tepki üretmeyle ilişkili olduğunu değerlendirmişlerdir.

PCC ve inferior parietal lobül alanları PB görevleri için önemli bölgeler (Cona ve ark. 2015; 2016) olmakla birlikte, DMN'nin önemli bileşenleridir (Buckner ve ark. 2008). DMN bölgeleri, anormal A β birikimi gösteren ilk bölgeler arasında yer almaktadır (Mintun ve ark. 2006). A β yükü yüksek olanlarda (Hedden ve ark. 2009; Sheline, Raichle ve ark. 2010), AH demansı ve HKB'ye sahip kişilerde DMN rs-FC'de azalma görülmektedir (Joo ve ark. 2016). Bir metaanalizde (Badhwar ve ark. 2017) AH spektrumunda özellikle PCC olmak üzere DMN'de bozulma görülmüştür. Büyük örneklemli bir çalışmada (Tam ve ark. 2015) aHKB grupta DMN'de ve kortiko-striatal-talamik döngünün bölgeleri arasında önemli ölçüde azalmış FC gösterilmiştir. Çok çeşitli bulgularla AH'nin bir dinlenim durumu ağı disfonksiyonu olduğunu desteklenmektedir. A β ve AH genetik özellikleri bağlamındaki çalışmalarla, rs-FC değişimlerinin hastalığın en erken göstergelerinden olabileceği değerlendirilmiştir (Badhwar ve ark. 2017).

DMN ve PB performansı ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yakın tarihli bir çalışmada (Hsu ve ark. 2022) hem sağlıklı yaşlı hem de AH grupların PB görevi performansı ile bazı DMN noktalarının rs-FC'si arasında ilişki görülmüştür. Beck ve arkadaşları (2014) PB'nin spontan geri getirilmesinde PCC, prekuneus ve ventral parietal korteks (angular girus) gibi bazı DMN alanlarının aktivitesini göstermiştir. Cona ve arkadaşlarının metaanalizinde (2015) de medyal PFC ve PCC, PB'nin özellikle uyaran-yönelimli, spontan süreçleriyle ilişkilendirilmiştir. DMN'nin preklinik AH'de A β birikimleri için özellikle risk taşıması ve temel bazı bölgelerinin spontan kognitif süreçlere dahil olması (Buckner ve ark. 2005; Palmqvist ve ark. 2017) bağlamında, spontan geri getirme bozukluğu hipotezi önerilmiştir (Niedźwieńska ve

ark. 2017; Niedźwieńska ve Kvavilashvili, 2018). AH'nin erken evrelerinde beynin orta hattı boyunca temel DMN bölgelerinde görülen A β birikiminin, spontan, uyarana-bağımlı (aşağıdan-yukarıya) geri getirme süreçlerinde önemli bozulmalarla ilişkili olması gerektiği önerilmiştir (Kvavilashvili ve ark. 2020). Ayrıca sağlıklı yaşlanmada genellikle bozulmamış olan spontan, uyarana-bağımlı, bilinçli geri getirme süreçlerinin, özellikle AH'nin en erken aşamalarındaki amiloid pozitif kişilerde kötüleşeceği ve bu bağlamda AH'nin erken teşhisi için iyi bir araç olabileceği önerilmektedir. Çalışmamızda PB performansı ile ilişkili olarak ortaya çıkan PCC bağlantısallık çiftleri, bu hipotezle uyumlu görünmektedir. AH sürekliliğini daha iyi temsil ettiği düşünülen grupta bu alanlardaki bağlantısallık değerleri, diğer gruptan daha düşüktür.

Bağlantısallık çiftleri incelendiğinde daha çok stratejik izleme süreçleriyle ilişkilendirilen lateral aPFC'nin (Beck ve ark. 2014; Barban ve ark. 2020), daha çok spontan süreçlerle ilişkili görülen SMG (McDaniel ve ark. 2013; Beck ve ark. 2014; Cona ve ark. 2015) ve PCC (Beck ve ark. 2014; Cona ve ark. 2015) alanlarıyla bağlantısının olduğu görülmektedir. Bu bağlantısallık, stratejik izleme ve spontan geri getirme süreçleri arasındaki dinamik etkileşimin (Scullin ve ark. 2013; Shelton ve Scullin 2017) bir yansıması gibi görünüyor. Bu bağlamda dinamik çoklu süreçler çerçevesi ile uyumlu görünmektedir.

5.2. PB Sonuçlarının Değerlendirilmesi

MIST PB ölçümünde grup ve erteleme süresi ana etkileri ile erteleme süresi-görev türü etkileşim etkisi anlamlı çıkmıştır. Grup ana etkisi bağlamında, bağlantısallık özelliklerine göre oluşturulan gruplar, MIST PB ölçümü için farklılaşmaktadır. Bağlantısallık grupları için en başta MIST toplam PB skoru regresör olarak kullanıldığı için gruplar arasında fark oluşması beklenen bir durumdur. Yüksek bağlantısallık grubu daha yüksek bir performans göstermektedir. Görev türü ile ilişkili bir etkileşim etkisi görülmemiştir. MIST kullanılan bir çalışmada aHKB ve kontrol grupları arasında PB toplam puanı ve ZTPB puanları için geniş bir etki büyüklüğü görülürken, OTPB görevi için orta düzeyde bir etki büyüklüğü görülmüştür (Karantzoulis ve ark. 2009). SKD ve HKB grupları bulunan başka bir çalışmada ise MIST için gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Rabin ve ark. 2014).

Ertelleme süresi ana etkisi bağlamında kısa ertelemeli görevlerde, uzun olanlara kıyasla daha yüksek başarı elde edilmiştir. MIST ölçütü de kullanılan farklı PB

çalışmalarında erteleme süresi daha uzun olan görevlerde başarının düştüğü görülmektedir (Raskin ve ark. 2012; Kourtesis ve ark. 2021). Görev türü-erteleme süresi ortak etkisi bağlamında da kısa ertelemeli görevler için görev türleri bir fark oluşturmazken, uzun ertelemeli görevlerde olay temelli görevler için zaman temelli görevlere kıyasla daha yüksek performans gösterilmiştir. Zaman temelli görevlerde bariz bir PB ipucu bulunmadığından, niyetin sürdürülmesini ve stratejik izlemeyi daha fazla gerektirdiğinden, erteleme süresinin uzaması bu görevleri olay temelli görevlere göre zorlaştırmaktadır.

SHT için farklı puanlama türlerinde grup, görev düzenliliği, görev türü ana etkileri ve görev türü-görev düzenliliği, grup-görev düzenliliği etkileşim etkileri anlamlı çıkmıştır. AH demansı ve HKB grupta SHT uygulanan bir çalışmada ise sadece grup etkisi ve görev türü ana etkisi anlamlı çıkmıştır (Thompson ve ark. 2010). Çalışmamızda grup ana etkisi bağlamında yüksek bağlantısallık grubu daha iyi bir PB performansı göstermiştir. Thompson ve arkadaşları (2010) da AH demansı ve HKB grubu için bozulma göstermiştir. Grup-görev türü etkileşim etkisinin kaynağı için grupların ZTPB ve OTPB performansları karşılaştırılmıştır. ZTPB görevlerinde, OTPB görevleri kadar dışsal ipucu desteği yoktur ve daha fazla stratejik izleme gerektirmektedir. Yaşlılar için özellikle dışsal ipucu desteğinin azaldığı PB görevlerdeki bozulmanın daha belirgin olması beklenir (Craik 1986). OTPB görevlerinde, geri getirmeye rehberlik edebilecek dışsal ipuçları bulunduğundan, yaşlanmayla ilişkili büyük bir etki göstermeyebilir. Ancak ZTPB görevleri, OTPB'ye kıyasla kişinin kendisinin başlattığı bir geri getirmeyi daha fazla gerektirdiğinden, yaşla ilişkili bozulmalar daha fazla olabilir (Einstein ve McDaniel 1990). Henry ve arkadaşlarının metaanalizinde (2004) yaş etkisi laboratuvar temelli ZTPB görevleri için, OTPB görevlerine kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Bu bağlamda yaşlılar için, ZTPB görevlerinde daha düşük performans beklenir. Nitekim yüksek bağlantısallık grubunda beklenen fark ortaya çıkmıştır, düşük bağlantısallık grubundaysa böyle bir fark oluşmamıştır. Yani düşük bağlantısallık grubundaki kişiler için OTPB görevleri, ZTPB görevleri kadar zorlayıcı görünmektedir. Bir metaanaliz çalışmasında da AH sürekliliğinde görülen PB bozulmasının etki büyüklüğünün ZTPB ve OTPB arasında farklılaşmadığı görülmüştür (van der Berg ve ark. 2012). Bazı çalışmalarda HKB grubunda, normal yaşlanmadakine benzer olarak, ZTPB görevlerinde daha fazla bozulma görülmüştür (Troyer ve Murphy 2007; Delprado ve ark. 2012). Ding ve

arkadaşları (2019) ise hem kontrollerde hem de HKB grubunda OTPB için daha kötü performans bulgulamıştır.

SHT’de anlamlı çıkan grup-görev türü etkileşim etkisi bağlamında her iki görev türü için gruplar karşılaştırıldığında OTPB için yüksek bağlantısallık grubu anlamlı düzeyde daha iyi performans göstermiştir, ancak ZTPB görevleri için gruplar arasındaki fark anlamlı değildir. Yani düşük bağlantısallık grubundaki kişilerin ZTPB’den ziyade OTPB işlevleri bozulmuş görünmektedir. Yani stratejik izlemeyi görece daha az gerektiren, spontan geri getirmeye daha elverişli PB görevleri için bozulma vardır. Farklı çalışmalarda, aHKB grubunda hem OTPB hem de ZTPB görev performansında bozulma görülmüştür (Troyer ve Murphy 2007; Zhou ve ark. 2012; Rabin ve ark. 2014; Ding ve ark. 2019). Ayrıca AH’nin en erken evresi olarak değerlendirilebilecek SKD’ye sahip bireyler, sağlıklı kontrollere kıyasla tek seferlik naturalistik ZTPB (Hsu ve ark. 2015) ve OTPB görevlerinde (Lee ve ark. 2017), RPA-ProMem ölçeğinde (Rabin ve ark. 2014; Aronov ve ark. 2015) daha düşük performans göstermişlerdir; ancak bilgisayarda uygulanan OTPB görevlerinde (Chi ve ark. 2014; Lee ve ark. 2017) ve tek seferlik bir naturalistik OTPB görevinde (Hsu ve ark. 2015) farklılaşma göstermemişlerdir. MIST için bakıldığında aHKB grupta OTPB ve ZTPB için bozulma gösterilmekle (Karantzoulis ve ark. 2009) beraber başka bir çalışmada SKD ve HKB grupta bozulma görülmemiştir (Rabin ve ark. 2014). Bazı çalışmalarda bozulma düzeyi ZTPB görevleri için daha yüksektir (Troyer ve Murphy 2007; Karantzoulis ve ark. 2009); bir metaanalizdeyse bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır (van der Berg ve ark. 2012). Ding ve arkadaşları (2019) ise çalışmamızla uyumlu olarak OTPB performansının ZTPB ölçümünden daha güçlü bir ayrım yaptığını göstermiştir ve OTPB bozulmasının, aHKB’nin erken bir davranışsal belirteci olabileceği önermişlerdir.

Toparlarsak düşük bağlantısallık grubu, PB görevlerinde yüksek bağlantısallık grubundan daha kötü performans sergilemiştir ve bu fark stratejik izlemeye dayanan görevlerden ziyade spontan geri getirmeye daha fazla dayanan OTPB görevlerinde görülmüştür. Ayrıca bu grupta -yüksek bağlantısallık grubundan farklı olarak- OTPB için daha iyi performans gösterilmemiştir, her iki görev için benzer düzeyde zorluk yaşanmıştır. Bu bulgular Ding ve arkadaşlarının (2019) önerisiyle uyumlu olarak OTPB’nin AH sürekliliğinin en erken belirteçlerinden biri olabileceğini destekler. AH’nin spontan geri getirme bozukluğu hipoteziyle (Niedźwieńska ve ark. 2017;

Niedźwieńska ve Kvavilashvili 2018; Kvavilashvili ve ark. 2020) uyumludur. Hipotez, sağlıklı yaşlılardan farklı olarak, aHKB için stratejik izlemeye dayanan PB görevlerine kıyasla, spontan izlemeye dayanan görevlerde daha ciddi bir bozulma önerir (Niedźwieńska ve ark. 2017). AH'nin erken evrelerinde beynin orta hattı boyunca temel DMN bölgelerinde görülen Aβ birikiminin uyarana-bağımlı, aşağıdan-yukarı, spontan geri getirme süreçlerindeki önemli bozulmalarla ilişkili olması gerektiği önerilmiştir (Kvavilashvili ve ark. 2020). Sağlıklı yaşlanmada genellikle bozulmamış olan spontan, uyarana-bağımlı, bilinçli geri getirme süreçlerinin, AH'nin en erken aşamalarında kötüleşeceği ve AH'nin erken bir belirtici olabileceği önerilir. Farklı çalışmalarda çok erken dönem AH ile normal yaşlanmayı ayırmada spontan geri getirmeyi teşvik eden odaksal PB görevlerinin işe yarar olduğu gösterilmiştir (Duchek ve ark. 2006; Chi ve ark. 2014; McDaniel ve ark. 2011; Niedźwieńska ve ark. 2017).

Çalışmamızda görev düzenliliği ana etkisi bağlamında, düzensiz görevlerde daha iyi bir performans gözlenmiştir. Yaşlı ve genç gruplarla yapılan çalışmalarda SHT düzenli görevlerinde, düzensizlere göre daha iyi performans gözlenmektedir (Rose ve ark. 2010; Mioni ve ark. 2012; Bozdemir 2017). Ancak AH demansı, HKB ve sağlıklı yaşlıları içeren bir çalışmada görev düzenliliği için anlamlı bir fark çıkmamıştır (Thompson ve ark. 2010). Test 5 günlük olarak uygulandığında, düzenli görev performansının ilerleyen günlerde lineer şekilde arttığı görülmüştür (Rose ve ark. 2010). Ancak görev 2 sanal gün olarak kullanıldığında görev düzenliliği için anlamlı bir etki görülmemiştir (Thompson ve ark. 2010). Çalışmamızda da testin sadece iki sanal gün olarak uygulanması sebebiyle düzenlilik lehine bir etki oluşmamış olabilir. Düzenli yapılacak görevler, sadece ilk günün başında açıklanmıştır; ama düzensiz görevler her gün için günün başında veya gün içinde açıklanmaktadır. Bu bağlamda 2. gün için yapılacak düzenli görevler için erteleme süresi en uzun olmuştur. Erteleme süresi daha uzun olan PB görevlerinde başarı düşmektedir (Raskin ve ark. 2012; Kourtesis ve ark. 2021). Nitelik çalışmamızda MIST PB bulguları da bunu desteklemektedir. SHT'deki bu sonuca göre, insanların düzenli olarak gerçekleştirmesi gereken niyetler için, ilk günlerde pek başarılı olamadığı söylenebilir.

Görev türü ana etkisinin anlamlı olduğu ölçümlerde, olay temelli görevler için daha iyi bir performans gözlenmiştir. Bu sonuç, genç ve yaşlı yetişkinlerde yapılan SHT literatürüyle uyumludur (Rose ve ark. 2010; Mioni ve ark. 2012). Ancak AH demansı,

HKB ve sağlıklı yaşlı grupta SHT uygulanan bir çalışmada görev türü ana etkisi bağlamında zaman temelli görevler için daha iyi bir performans gözlenmiştir (Thompson ve ark. 2010). Çalışmamızda görev türü ve görev düzenliliği ortak etkisi bağlamında, düzensiz görevler için olay-temelli koşulda daha iyi performans görülürken, düzenli görevler için zaman-temelli koşulda daha iyi performans görülmüştür. Bozdemir ve Cinan (2020) da düzensiz görevler için benzer sonucu bulmuştur. Düzenli görevler için ortaya çıkan sonuç, Thompson ve arkadaşlarının (2010) görev türü ana etkisiyle benzer görünmektedir, ZTPB görevlerinde OTPB görevlerinden daha başarılı olunmuştur. Yine de düzenli görevlerdeki sonucun, ana etkiden ve düzensiz görevden farklılaşması için bazı olası nedenler düşünülmüştür. Çalışmamız bağlamında bu koşuldaki görevlerin ‘düzenli’ niteliği kazanması için, 2 sanal günün yeterli olmaması muhtemeldir. ZTPB’ye göre OTPB görevleri için daha iyi performans bulgulayan çalışmaların (Rose ve ark. 2010; Mioni ve ark. 2012), testi 5 sanal gün olarak uygulaması “düzenli” niteliğini kazandırmış olabilir. Ayrıca 2. sanal günde yapılacak düzenli görevler için erteleme süresinin uzaması, görev türü üzerinde farklı etki oluşturmuş olabilir. Çalışmanın bu sonucuna göre, insanların düzenli olarak gerçekleştirmesi gereken niyetler için, ilk günlerde olay temellilere kıyasla, zaman temelli görevlerde daha başarılı olduğu söylenebilir. Ama eğer düzenli tekrarlanmayan, bir kerelik bir niyetse, o zaman olay temelli olanlarda başarı oranı daha yüksektir. Yaşlılarda düzenli ve düzensiz görevler için olay ve zaman temelli PB performansı arasında fark bulunmadığı da gözlenmiştir (Rose ve ark. 2010).

5.3. Kognitif ve Affektif Tarama Testleri ile Nöropsikolojik Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

KFE ile değerlendirildiğinde, rapor edilen kognitif sorun düzeyi gruplar arasında farklılaşmamıştır; yani bağlantısallığı ve bazı kognitif ölçümlerdeki performansı daha iyi olan grubun algıladığı kognitif gerileme düzeyi diğer grupla benzerdir. Objektif ölçümlerde fark çıkmasına rağmen, subjektif değerlendirmede fark çıkmaması subjektif ölçümlerin veya spesifik olarak KFE’nin kognitif gerilemeyi gösterecek hassasiyette olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca objektif ölçümler kesitsel olarak elde edildiğinden, katılımcıların mevcut durumları için gruplar arasında fark görülmüş olabilir; fakat boylamsal olarak performanslarında nasıl bir değişim olduğu bilinmemektedir. KFE, kişilerin önceki yıla göre kognisyonlarındaki değişimi değerlendirmelerini gerektirir, bu anlamda boylamsal bir nitelik taşır. İki grubun son 1

yıllık değişimi benzer düzeyde bir kötüleşme seyri izlemiş olabilir ve bununla ilişkili olarak gruplar arasında fark çıkmamış olabilir.

KFE katılımcı ve çalışma partneri bildirimi arasında farklılık görülmüştür. Katılımcılar, yakınlarının fark ettiğinden daha çok sorun bildirmiştir. Grup bazında değerlendirildiğinde düşük bağlantısallık grubu için fark anlamlıyken, yüksek bağlantısallık grubu için fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yani bağlantısallığı düşük olan katılımcılar, yakınlarının fark ettiğinden daha fazla kognitif sorun bildirmektedir. Buna göre bazı kognitif ölçümlerde düşüşün ve bağlantısallıkta azalmanın görülmeye başladığında bu aşamada, kişilerin yakınlarının kognitif gerilemenin çok farkında olmadığı söylenebilir.

PRMQ ile değerlendirildiğinde de rapor edilen bellek sorunu sıklığı gruplar arasında farklılaşmamıştır. Halbuki PB ve RB'nin farklı objektif ölçümlerinde grupların farklılaştığı görülmüştür. Uttl ve Kibreabl (2011) PB'ye ilişkin öz-bildirim ölçeklerinin yeterli güvenilirliğe sahip olsalar da geçerliliklerinin zayıf olduğunu, kişilerin PB yeteneğini yansıtmadığı bulmuştur. Bir metaanalizde (Blondelle ve ark. 2020) de klinik grupların objektif ölçümlerde daha düşük performans göstermesine rağmen, PB anketleriyle ayıramadıkları görülmüştür. Diğer bir metaanalizde (Sugden ve ark. 2021), PB öz-bildirim ölçekleri ve performansa dayalı ölçümler arasındaki korelasyonların çoğunlukla önemsiz veya zayıf ila orta derece arasında değiştiği görülmüştür. PB'nin subjektif ölçümleri, PB bozulmasına pek duyarlı gözüküyor. PRMQ özelinde bakıldığında HKB grubunun sağlıklı kontrollerden farklılaştığını (Lee ve ark. 2016; de Mendonca ve ark. 2018; Pennington ve ark. 2019; Mancho-Fora ve ark. 2020) da farklılaşmadığını (Eschen ve ark. 2009; Thompson ve ark. 2015) da gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda bağlantısallık grupları için PB'nin ve RB'nin farklı objektif ölçümlerinde grup değişkeni anlamlı fark oluşturmaya rağmen, PRMQ subjektif ölçümünde bu fark görülmemiştir. Yani bağlantısallığı ve çeşitli bellek testlerindeki performansı daha yüksek olan grubun algıladığı bellek sorunlarının sıklığı diğer grupla benzerdir. Çalışmamız bağlamında PRMQ subjektif ölçümlerinin, bellek bozulmasını göstermek için yeterli güce sahip olmadığı düşünülebilir. Kişilerin günlük hayatta yaşadığı bellek sorunlarının sıklığı benzer olsa da daha zor ve yapılandırılmış bellek testleri, kişilerin bellek becerilerini daha hassas şekilde ölçebilmektedir.

PRMQ ölçümünde katılımcıların PB sorunları RB'den daha fazla çıkmıştır; grup düzeyinde bakıldığında yüksek bağlantısallık grubu için fark geçerliken, düşük bağlantısallık grubu için anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yani bağlantısallığı düşük olan katılımcıların bellek şikayetleri PB ve RB için benzer düzeydeyken; bağlantısallığı yüksek olanlarda PB sorunlarının sıklığı RB'ye göre daha fazladır. Bu durum, bazı kognitif ölçümlerde düşüşün ve bağlantısallıkta azalmanın görülmeye başlandığında aşamada, belleğe ilişkin şikayetlerin daha çok PB ile ilişkili olduğunu gösterir. Sağlıklı yaşlıları içeren gruplar için PB sorunlarının RB sorunlarından daha fazla (Smith ve ark. 2000) veya daha az (de Mendonca ve ark. 2018) veya RB sorunlarıyla benzer düzeyde (Eschen ve ark. 2009) olduğunu gösteren çalışmalar vardır. HKB grup için iki bellek türü sorunlarının farklılaşmadığı (Eschen ve ark. 2009) ya da RB sorunlarının daha yüksek olduğunu (de Mendonca ve ark. 2018) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

MIST PB puanlarıyla ilişkili olarak bağlantısallık özelliklerine göre ayrılan iki grubun diğer PB testi (SHT) ve bazı nöropsikolojik ölçütler için de farklılaştığı görülmüştür. Görece yeni testler olan ACE-R, DMS48 (Anlık ve Gecikmeli), MOT (Global, Kişi, Yer, Zaman) için gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. Ayrıca JLO ölçütü bakımından gruplar farklılaşmıştır. Literatürde ACE-R (Yoshida ve ark. 2011; Howett ve ark. 2019), MOT (Founshtein ve ark. 2018), semantik akıcılık (Nutter-Upham ve ark. 2008; Koppa ve ark. 2015) puanlarının HKB'yi kontrollerden ayırdığını gösteren çalışmalar vardır, ancak JLO için anlamlı fark görülmemiştir (Zhang ve ark. 2021). Çalışmada gruplar arasında Sözel Akıcılık, Sayı Menzili, BFR, Stroop, WCST, FCSRT ölçütleri için fark görülmemiştir. RB bağlamında değerlendirildiğinde iki grup sözel-görsel bir bellek testi olan FCSRT puanları için farklılaşmazken, sözel olmayan-görsel tanıma testi (DMS48) için farklılaşmıştır. Ayrıca gruplar SHT tanıma testi için farklılaşmazken, MIST tanıma testi için farklılaşmaktadır. Bu bağlamda bazı RB ölçütlerinin bağlantısallık gruplarını ayırmada daha iyi bir ayırım sağladığı söylenebilir.

5.4. Beyin Omurilik Sıvısı Verilerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

AH'ye ilişkin en erken biyobelirteç, beyinde A β birikimidir (Sperling ve ark. 2011). A β birikimi PET dışında, BOS ölçümü ile de değerlendirilebilmektedir. Beyin A β (plak) birikiminin düşük BOS A β ile sonuçlandığı ve BOS A β 'nın potansiyel bir preklinik AH öncül biyobelirteci olarak hizmet edebileceğini önerilmiştir (Fagan ve ark.

2006). BOS ölçümünün, A β anormalliklerini PET'ten biraz daha erken olarak tespit edebildiği (Palmqvist ve ark. 2016) ve daha hassas bir değerlendirme olduğu ileri sürülmektedir (Jansen ve ark. 2022). PET bulgularında A β birikimi hala artmaktayken, BOS A β daha erken plato yapıyor gibi görünmektedir (Palmqvist ve ark. 2016). Reimand ve arkadaşları da (2019) BOS'un A β patolojisinin erken aşamalarında daha duyarlı olabileceğini, PET modalitesininse A β birikiminin sonraki aşamalarında daha spesifik olabileceğini önermektedir. Ayrıca sağlıklı yaşlılar ve farklı AH evreleri için A β anormalliğinin değişimi farklı bir seyir izlemektedir: Sağlıklı yaşlılarda ve demans öncesi AH evrelerinde anormalikte hızlı bir artış olurken, demansta yavaş bir düşüş şeklinde ilerlemektedir (Jansen ve ark. 2022).

Çalışma örneklemimiz demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki kişilerden oluştuğundan, BOS A β ölçümü ile hastalığın en erken evrelerindeki değişimi daha hassas olarak değerlendirilebilmiştir. Çalışmamızda yüksek bağlantısallık grubunun BOS A β değerleri daha düşük çıkmıştır yani beyindeki A β birikimi daha yüksektir. Ayrıca BOS A β birikimi ve FC arasında negatif bir ilişki görülmüştür. Yani beyindeki A β birikimi yükseldikçe, FC de yükselmektedir. Bu ilişkinin görüldüğü bağlantısallık alanları MFG, SMG, PCC'yi içermektedir. AH patolojik süreciyle ilişkili olarak FC'de azalma şeklinde bir bozulma beklenebilir, ancak katılımcıların AH'nin en erken evreleri olan SKD ve HKB aşamalarındaki kişilerle sınırlı olduğu dikkatten kaçmamalıdır. A β bulgularıyla ilgili tartışma, beş temel değerlendirme üzerinden ele alınmıştır.

(1) Demans öncesi AH veya kognitif bozukluk sürekliliğinde A β birikimiyle ilişkili olarak bağlantısallık artışı görülebilir ve bağlantısallık artışı PCC ve frontoparietal alanlarını içerir.

Çeşitli AH sürekliliği gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla farklı alanlarda/ağlarda rs-FC düşüşü yanında artışı da görülebilmektedir (metaanaliz için Badhwar ve ark. 2017; Li ve ark. 2017; López-Sanz ve ark. 2017). Bu durum sağlıklı yaşlılarda A β birikiminde de görülen bir sonuçtur. Mormino ve arkadaşları (2011) kognitif olarak normal yaşlılarda artan A β birikimiyle ilişkili olarak DMN'nin farklı bileşenlerinde azalmalarla birlikte artışlar göstermiştir. Lim ve arkadaşları (2014) normal yaşlılarda A β yükü olanlarda, olmayanlara kıyasla rs-FC'de DMN için artış görmüştür. Kognitif olarak bozulmamış yaşlı örnekleme, PET A β daha yüksek

olduğunda DMN ve aPFC arasında artan FC görülmüştür (Elman ve ark. 2016). Canuet ve arkadaşları (2015) HKB'li bireylerde A β ile ilgili dinlenme durumu hipersenkronizasyonun prefrontal bağlantıların katılımı ile karakterize olduğu görmüştür. AH demansı, HKB, yaşlanma veya AH ile ilişkili patolojik durumlar için bağlantısallık artışı gösteren alanlar incelendiğinde, temel olarak frontal bölgelerin bildirildiği görülmektedir (Cha ve ark. 2013, ek bilgi tablosu S2).

Demans olmayan kişilerde yapılan çeşitli çalışmada özellikle A β birikimi ve rs-FC arasındaki pozitif ilişkiye vurgu yapılmaktadır (Filippini ve ark. 2009; Myers ve ark. 2014; Mutlu ve ark. 2017; Palmqvist ve ark. 2017; Pasquini ve ark. 2017; Schultz ve ark. 2017; Hahn ve ark. 2019). APOE geni e4 taşıyıcısı olan sağlıklı gençlerde, taşıyıcı olmayanlara kıyasla DMN'de artmış rs-FC gösterilmiştir (Filippini ve ark. 2009). Sheline, Morris ve arkadaşları (2010) normal kognisyona sahip yaşlı örneklemde APOE e4 taşıyıcıların, taşıyıcı olmayanlara göre preuneus rs-FC'sini incelediklerinde medyal PFC (BA 10) için artış görmüşlerdir.

Myers ve arkadaşları (2014) prodromal AH'de A β birikimi ve rs-FC için uzamsal örtüşmenin iki farklı yönünü göstermiştir. Lokal düzeyde A β patolojisi bağlantısallığın azalmasıyla ilişkiliyken, global düzeyde bağlantısallığın artmasıyla ilişkilidir (Global bağlantısallık: ağdaki tüm seçili vokseller arasında korelasyon, lokal bağlantısallık: ağdaki her bir vokseli çevreleyen komşuluktaki vokseller arasındaki korelasyon). Global ağ düzeyinde posterior DMN başta olmak üzere çeşitli fronto-parietal heteromodal ağlarda A β 'nin yüksek FC alanlarında toplandığını görülmektedir. Lokal düzeyde incelendiğindeyse, A β patolojisinin, lokal ağdaki herhangi bir noktanın bağlantısallığını A β 'nin bir fonksiyonu olarak olumsuz şekilde azalttığını görülmektedir. Yazarlar, AH'de A β yayılımının dereceli ağ dejenerasyonu (graded network degeneration) hipotezini önermiştir: Ortalama bir prodromal AH'li kişide, A β patolojik birikimi ve FC'ye dayalı yayılım DMN'de başlayacaktır, ardından bir dizi başka heteromodal ağ tarafından takip edilecektir. Aynı ilkenin ağ içindeki işleyişi, A β birikimi ve erken bozulma belirtilerinin ağ merkezlerinde çevredeki alanlardan daha erken başlaması olarak görülecektir.

Myers ve arkadaşlarının bu çalışması (2014) farklı AH evrelerine genişletilerek, posterior DMN için incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir: Global düzeyde pozitif, lokal düzeyde negatif benzeşme (Pasquini ve ark. 2017). A β birikiminin belirli

bir eşiği aştığı yerlerde, birikmiş patoloji, yerel FC üzerinde istikrarlı bir olumsuz etki uygulamaktadır. Benzeşme prelinik evrede başlayıp erken HKB evresinde plato (global bağlantısallık için) veya zirve (lokal bağlantısallık için) yapmaktadır. Sepulcre ve arkadaşlarının çalışmasında (2017) da A β birikintileri ağırlıklı olarak anterior ve lateral frontal alanlarda ve inferior lateral parietal kortekste bulunmuş, bu alanların önemli FC artışı alanları olduğunu görülmüştür. Ayrıca A β 'nın hiperbağlantı gösteren, tau'nunsa hipobağlantı gösteren alanlarda bulunma eğilimde olduğu görülmüştür. Bu da A β ve tau patolojisinin dağılımının, bağlantısallıkla ilişkili olarak değiştiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda BOS modalitesi kullanıldığından A β birikimine ilişkin uzamsal bir bilgi verilemese de bağlantısallık bölgeleriyle A β birikiminin olduğu bölgelerin benzeşmesi (Myers ve ark. 2014; Pasquini ve ark. 2017; Sepulcre ve ark. 2017) sebebiyle ve çalışmamızda SMG, MFG, PCC alanlarındaki bağlantısallıkla A β birikimi arasında pozitif bir ilişki görüldüğünden A β birikimin bu bölgelerde olduğu düşünülebilir.

Mutlu ve arkadaşları (2017) sağlıklı, HKB ve AH demansı gruplarını içeren örneklemde A β birikimi ile global ve spesifik FC arasında pozitif ilişki göstermiştir (Global bağlantısallık: her bir gri maddenin beynin geri kalanıyla bağlantısallığı, spesifik bağlantısallık: tek bir spesifik beyin bölgesinin beynin geri kalanıyla bağlantısallığı). A β 'nın ağırlıklı olarak en maliyetli (metabolik olarak aktif, fonksiyonel olarak bağlı) bölgeleri etkilediği önerilmiştir.

Schultz ve arkadaşları (2017) klinik olarak normal yaşlı örneklem üzerinde yürüttükleri çalışmalarında PET A β bulgusu pozitif, tau düzeyi düşük olduğunda DMN ve dikkat çekerlik ağında aktivite artışı görürken; amiloid pozitif bireylerde, tau düzeyi arttığında bu ağlardaki bağlantısallığın azaldığı görülmüştür. Yani hastalığın ilerleyişine bağlı olarak FC düzeyi değişmektedir: A β 'nın ilk birikmeye başladığı erken aşamada görülen FC artışı, ilerleyen süreçte azalmaya dönüşmektedir.

Palmqvist ve arkadaşları (2017) da patolojinin ilerleyişine bağlı olarak FC düzeyinin değişimini göstermiştir. Çalışmada BOS A β pozitivesi için oldukça düşük bir değer (192 ng/L) kesim noktası olarak kullanılmıştır. BOS ölçümünde amiloid pozitif bireyler, BOS negatif ancak düşük A β düzeyi olan bireylerle karşılaştırıldığında, A β düşüşü ile FC'de düşüş görülmüştür. İlgili bağlantılar DMN içi bağlantılar ve DMN ile frontoparietal ağ arasındaki bağlantılardır. Ancak daha erken bir dönemi yansıtacak

şekilde normalden anormal A β kesim noktasına doğru düşüş olduğunda, aynı bölgelerde artan bağlantısallık görülmüştür. Yani BOS A β anormale doğru düşerken, FC artmaktadır; ancak A β 'nın birikmesiyle anormal hale geldiğinde ve daha da düştüğünde FC düşmektedir. Çalışmamızda BOS A β ve FC arasında görülen ilişki bununla uyumlu görünmektedir. Çalışmamızdaki katılımcılar A β seviyesi bu kesim noktasının üstündedir, ancak A β düzeylerinin anormal seviyelere yaklaştığı düşünülebilir ve bu kişilerde A β miktarı anormale doğru düştükçe FC'nin arttığı görülmüştür.

AH'nin en erken evrelerindeki rs-FC artışının daha iyi bir kognisyonla (Lim ve ark. 2014; Hahn ve ark. 2019) veya kognitif şikayetlerin artmasıyla (Kawagoe ve ark. 2019) ilişkili olduğu gösterilmektedir. Amiloid pozitif olan kognitif olarak normal yaşlılarda, epizodik bellek skorları ile DMN rs-FC arasında pozitif ilişki olduğunu gösterilmiştir (Lim ve ark. 2014). Preklinik AH'de A β birikimi görülen temel bölgelerdeki (DMN) tutulum ile dinamik FC (DMN ve ventral dikkat ağı) arasında pozitif ilişki görülmüştür. Bu FC, daha iyi bir kognitif performansla (SMMD) ilişkili bulunmuştur (Hahn ve ark. 2019). SKD bireylerle yapılan bir çalışmada, çeşitli beyin alanlarında SKD şiddetiyle pozitif ilişkili FC gözlenmiştir (Kawagoe ve ark. 2019).

Lin ve arkadaşları (2020) kognitif olarak normal yaşlılarda daha düşük PET A β düzeyi olan bireylerde daha yüksek sol MFG bağlantısının, daha iyi dikkat/işleme hızı ve yürütme işlevi ile ilişkili olduğunu görmüştür. Ancak daha yüksek PET A β düzeyi olan kişilerde daha kötü bilişsel işlev ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda sol MFG'deki FC artışının A β 'nın ilk birikim aşamasında işlevsel olduğu ancak patolojinin birikmesiyle bunun tersine döndüğü görülmektedir.

Grady ve arkadaşları (2016) yaşlılarda gençlere göre DMN'de ağ-içi rs-FC azalması görmüş ve frontoparietal kontrol ağı ağlar arası rs-FC'nin, yaşlılardaki bu azalmayı tahmin ettiğini göstermişler. Ayrıca frontoparietal kontrol ağındaki ağlar arası rs-FC artışı, çağrışımsal bellek performansı artışıyla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar frontoparietal kontrol ağının, kognisyonla ilişkili olarak diğer ağlar üzerinde düzenleyici/telafi edici bir rolünün olduğu göstermektedir.

(2) A β birikimi ve FC arasındaki pozitif ilişki, yüksek kognitif rezervle ilişkili bir telafi mekanizmasının göstergesi olabilir.

A β birikimi ve FC arasındaki pozitif ilişkinin bir telafi mekanizması olabileceği değerlendirilmektedir (Palmqvist ve ark. 2017; Schultz ve ark. 2017; Hann ve ark. 2019;

Lin ve ark. 2020). Daha iyi kognitif performansla sahip deneklerin, artan A β patolojisine karşı nöral ağları işe alma yeteneğini artırdığı düşünülür. Telif mekanizmaları, hastalığın daha fazla ilerlemesiyle ve patolojinin baskın hale gelmesi durumunda başarısız olabilir, hastalığın/patolojinin ileri aşamalarda azalan FC ve kognisyonda düşüş şeklinde görülür. Yani artan ancak normal beyin A β birikiminde, farklı beyin ağlarındaki FC ilk önce artar ve bu, yüksek kognitif işlevi korur; ancak daha sonra A β anormal seviyelere ulaştığında FC azalır.

Telif mekanizması, AH'nin erken evrelerinde veya yaşa bağlı patolojik değişimlerde kognitif rezervin bir göstergesi olarak görülür (Buckner 2004; Stern 2012; Amieva ve ark. 2014). Kognitif rezerv hipotezi, görev performansının altında yatan kognitif süreçlerdeki veya nöral ağlarındaki bireysel farklılıkların, bazı insanların beyin hasarıyla diğerlerinden daha iyi başa çıkmasına izin verdiğini varsaymaktadır (Stern 2009). Buna göre AH'nin herhangi bir klinik şiddet düzeyinde, daha fazla kognitif rezervi olan hastalarda beyin patolojisinin daha ileri düzeyde olması beklenmektedir. Çalışmamızda bağlantısallığı yüksek olan grubun, eğitim düzeyi de daha yüksek çıkmıştır. Eğitimin, A β birikimi ve bağlantısallık ilişkisi üzerindeki düzenleyici etkisi incelendiğinde düşük/orta eğitim süresi için anlamlı bir ilişki göstermezken, yüksek eğitim süresi için A β birikimi arttıkça bağlantısallık da artmıştır. Yani A β birikimi ve bağlantısallık arasındaki güçlü pozitif korelasyon, yüksek eğitim yılıyla ilgili görünüyor. Çeşitli çalışmalar HKB'de (Rolstad ve ark. 2009a), hafif düzey AH demansında (Dumurgier ve ark. 2010) daha yüksek eğitimin, daha düşük BOS A β seviyeleriyle ilişkili olduğu göstermiştir. PET ölçümünde de HKB'li kişilerde yüksek eğitim, daha yüksek A β tutulumuyla ilişkili olduğu görülmüştür (Arenaza-Urquijo ve ark. 2017).

Serra ve arkadaşlarının çalışmasında (2017) kognitif rezervin FC üzerindeki etkisi AH demansı, HKB ve sağlıklı kontrolleri içeren bir örneklem grubunda incelenmiştir. Yüksek ve düşük kognitif rezerv arasındaki FC farkı sadece HKB grupta oluşmuştur, yüksek kognitif rezervin fronto-parietal alanları içeren bir ağda bağlantısallığı arttırdığı görülmüştür. Kognitif rezerv ve fonksiyonel görüntüleme üzerine bir tarama çalışması (Antony ve Lin 2018) da daha yüksek frontal aktivitenin yaşlanmadaki nöral telifinin altında yatan potansiyel bir fonksiyonel ağ bileşeni olduğunu önermektedir. Ayrıca kognitif rezervle ilişkili rs-FC belirleme üzerine yapılan

bir çalışmada, zeka düzeyi ile pozitif ilişki gösteren bağlantıların çoğunun özellikle frontal alanları içerdiği görülmüştür (Stern ve ark. 2021). Bozzali ve arkadaşlarının çalışmasında (2015) HKB ve AH demansı hastalarında DMN içinde PCC rs-FC'si ile eğitim düzeyinin pozitif ilişkili olduğu görülmüştür, ancak bu ilişki, sağlıklı kontrollerde çıkmamıştır. Bu bağlamda telafi süreçleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda A β birikimiyle ilgili bağlantısallık artışının görüldüğü bölgeler -MFG, SMG, PCC- literatürde kognitif rezervle ilişkili telafi süreçlerinde rol alan bölgelerle uyumlu görünmektedir.

Hayvan çalışmalarında da A β birikiminin erken aşamalarda sinaptik faaliyeti artırırken, birikim anormal düzeyde yükseldiğinde faaliyeti bozduğu görülmektedir (Palop ve Mucke 2010; Busche ve ark. 2012). A β 'nın orta seviyeleri, sinaptik aktiviteyi presinaptik olarak artırırken, anormal derecede yüksek veya düşük A β seviyelerinin, sırasıyla postsinaptik depresyonu indükleyerek veya presinaptik etkinliği azaltarak sinaptik aktiviteyi bozduğu düşünülmektedir (Palop ve Mucke 2010). Busche ve arkadaşları (2012) transgenik farelerde plak birikimi başlamadan önce, aşırı hiperaktif nöronlarda belirgin bir artış olduğunu görmüştür. Erken ve çözünür A β oligomerlerinin ilk hiperaktiviteyi tetikleyebileceği önerilmiştir. γ -sekretaz inhibitörü ile akut tedavinin çözünür A β seviyelerini azalttığı, doğrudan çözünür A β uygulanmasıyla da nöronal hiperaktivitenin indükleyebileceği gösterilmiştir. Nöronların susturulmasının ancak hastalığın daha sonraki aşamalarında ortaya çıktığını öne sürülmektedir.

(3) Sinaptik aktivitedeki veya bağlantısallıktaki artış, A β birikimi için yatkınlık oluşturabilir ve A β birikimini hızlandırabilir.

A β birikiminin korteksteki dağılım özellikleri ve bölgelerin birikime yatkınlığına ilişkin açıklamalar getirilmiştir. A β birikimi için DMN hassasiyet taşısa da, elverişlilik sadece DMN'ye özgü değildir, bağlantısallığı ve/veya nöral aktivitesi yüksek heteromodal beyin bölgelerini içermektedir (Buckner ve ark. 2009; Jagust ve Mormino 2011; Myers ve ark. 2014). Birden fazla ağla etkileşime giren, diğer beyin bölgelerine yüksek oranda bağlı ve farklı işlem ağlarını birbirine bağlayan kortikal merkezler (ing. hub) A β biriktiren bölgelerle yüksek örtüşme göstermektedir (Buckner ve ark. 2009; Jagust ve Mormino 2011). Belirgin kortikal merkezler PCC, lateral temporal, lateral parietal ve medyal/lateral PFC'dir (Buckner ve ark. 2009). Çalışmamızda da A β birikimiyle bağlantısallık artışı gösteren bölgeler -MFG, SMG, PCC- bu merkezlerle

uyumlu görünmektedir. Yüksek nöral aktiviteyi veya yüksek bağlantısallığı sürdürmek için artan metabolik talepler veya ilgili mekanizmalar, ilgili bölgeleri erken AH nörodejenerasyonu için özellikle savunmasız bırakıyor olabilir (Buckner ve ark. 2005, 2009; Drzezga ve ark. 2011; Jagust ve Mormino 2011). Aβ biriktiren yaşlılarda, gençlerde yüksek metabolizmaya sahip beyin bölgelerinde daha fazla birikim görülmüştür (Oh ve ark. 2016). Buckner ve arkadaşları (2005) genç yetişkinlerde dinlenme durumu aktivitesi ile AH'li yaşlı bireylerde Aβ birikimi paterni arasında kortikal bölgelerde önemli bir korelasyon ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, genç yetişkinlerdeki kortikal aktivite ve metabolizma modellerinin, AH'deki Aβ birikimine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

De Haan ve arkadaşları (2012) korteksteeki bağlantı merkezleriyle ilişkili artırılmış fonksiyonel aktivitenin, aktiviteye bağlı bir mekanizmanın bir sonucu olarak Aβ birikimi için tercih edilmesine neden olabileceği önermiştir: Aktiviteye bağlı dejenerasyon modeli. Normal kognisyon aşamasında yapısal merkezler, daha yüksek bir temel içsel aktiviteye sahiptir ve bu da onları aktiviteye bağlı dejenerasyona (amiloidoza) en duyarlı hale getirir. HKB aşamasında yapısal bağlantı giderek azalır ancak FC başlangıçta artar, artan aktivite ve metabolik yüklerle beraber giderek zayıflayan nöronlara doğru ilerler. AH demansı aşamasında, hasarlı nöronlar ve azalan yapısal bağlantı artık yüksek talepleri karşılayamaz ve FC bozulur. Modelde artan FC, bir telafi mekanizmasından ziyade dejenerasyon sürecinin bir parçası olarak değerlendirmiştir.

Jones ve arkadaşları (2016) da AH patofizyolojisinin basamaklı bir ağ arızası (cascading network failure) modeli önermiştir. Ölçülebilir Aβ (plak) birikiminden önce arka DMN'de bozulma görülür ve bu, AH sürekliliği boyunca devam edecek bir bağlantısallık kaskadını başlatır. Yapısal ve fonksiyonel düşüşlerden önce bağlantısallıkta "aşırı yüklenme" öngörülür. Arka DMN ve (çoğu frontal kortekste yer alan) Aβ birikimi ile ilişkili yüksek bağlantı merkezleri arasında yüksek bağlantısallık görülür. Yazarlar amiloidozun bu basamaklı ağ arızasıyla ilgili olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu model de yüksek bağlantısallığı olumlu bir telafi mekanizması olarak değil, geçici olarak telafi edici bir role hizmet eden bir yük değişimi işlemi olarak değerlendirmektedir. Çalışmamızda Aβ birikimi daha fazla olan yüksek bağlantısallık grubunda gördüğümüz PCC ile MFG ve SMG arasında görülen bağlantısallık artışı

modelle uyumlu görünmektedir. Model, bu artışı arka DMN'deki bozulmanın başlattığını önermektedir.

Çeşitli hayvan çalışmalarında da A β birikiminin nöronal aktivite ve/veya ilgili metabolik özellikler sebebiyle arttırıldığı gösterilmiştir. Bir AH transgenik fare modeli kullanılarak, nöronal stimülasyonun APP endositozunu (Cirrito ve ark. 2008) ve hücre dışı boşlukta A β miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Cirrito ve ark. 2005). Bero ve arkadaşları (2011) bazal nöronal aktivite seviyesindeki bölgesel farklılıkların, A β konsantrasyonunun uzun vadeli düzenlenmesi yoluyla bölgeye özgü A β birikimini yönettiğini önermiştir. Endojen nöronal aktiviteyi uzun süreler boyunca yükselten faktörlerin, A β birikiminin ilerlemesini hızlandırabileceğini gösterilmiştir. Li ve arkadaşları (2013) nöronal inhibisyonun endojen APP ve PS1 etkileşimlerini azalttığını ve bununla ilişkili olarak da A β üretiminin azaldığını göstermiştir. Nöronal aktivasyonunsa iki aşamalı bir etkisi olmuş: Başlangıçta APP-PS1 etkileşimini artırmış ve artan A β üretimine yol açmıştır, ardından bu etkileşimde bir azalma olmuştur. A β 'nin kompleks bir düzenleyici rolü olduğu ve konsantrasyonuna bağlı olarak koruyucu ya da toksik etki uygulayabildiği önerilmektedir. Bahsedilen bu hayvan çalışmaları nöral aktivitenin artırılmasıyla A β üretiminin arttırıldığını gösterse de bu etken, temel sebep olmaktan ziyade hızlandırıcı/kolaylaştırıcı bir faktör gibi görünüyor. Nitekim çalışmalar AH hayvan modellerinde yapıldığı için zaten hastalık patolojisi mevcuttur veya gelişecektir. Dolayısıyla yüksek bağlantısallık grubumuzda görülen A β birikimin, artan nöral aktiviteden veya FC'den kaynaklandığının söylenmesi yerine, artan FC'nin A β patolojisini pekiştirmiş ya da hızlandırmış olabileceği söylenebilir.

Özetle nöral aktivite veya FC artışı ile A β birikimi arasındaki pozitif ilişki için iki nedensel açıklama önerilmektedir. Bir açıklama A β birikimi sebebiyle bir telafi mekanizması olarak sinaptik aktivite veya FC artışıdır ve bu artış ilk birikim aşamalarında görülürken, ileri düzeylere ulaştığında yerini azalmaya bırakmaktadır. Telafi mekanizması esas olarak kognitif rezerv düzeyiyle ilgilidir. Eğitim düzeyi daha yüksek olan grupta, A β birikimiyle ilişkili bağlantısallık artışı görülürken, eğitim düzeyi düşük olan grupta ilişki görülmemesi bu açıklamayla uyumludur. Diğer açıklamaysa sinaptik aktivitedeki artış sebebiyle A β birikiminin artmasıdır. Bu açıklama, neden bazı korteks alanlarının A β patolojisine daha yatkınlık olduğunu açıklayabilir. Ayrıca bağlantısallık artışı gösteren, kognitif rezervi ve kognisyonu daha yüksek kişilerin,

neden benzer klinik özellikler gösteren diğerlerinden daha ilerlemiş bir patolojiye sahip olduklarını açıklayabilir. İki olası açıklama dışlayıcı olmak zorunda değil, birbirini pekiştiren süreçler olarak beraber ilerlemeleri mümkün.

(4) Kognitif rezerv, AH patolojisinin gelişmesini önlemek ve AH patolojisi geliştikten sonra onunla başa çıkmak için farklı bağlantısallık artışı modelleri gösterir. Eğitim süresi, özellikle ACC ve ek olarak frontal alandaki bağlantısallık artışıyla ilişkilidir. Aβ birikimi, kognitif rezervle ilişkili olarak PCC ve frontoparietal alanlarda bağlantısallık artışıyla ilişkilidir.

Stern (2009) kognitif rezervin olası nöral uygulamasının nöral rezerv ve nöral telafi olarak bölünmesini önermiştir. Nöral rezerv, normal sağlıklı beyinde kognitif performansın beyin ağlarındaki veya kognitif süreçlerdeki bireyler arası farklılıkları ifade eder. Nöral telafi ise beyin patolojisiyle başa çıkmak için oluşan, normalde sağlam beyne sahip bireyler tarafından kullanılmayan beyin yapılarını veya ağları kullanmayı içeren bireyler arası farklılıkları ifade eder. Nöral telafi sayesinde, performansın korunmasına veya iyileşmesine yardımcı olunur. Nöral rezerv ve nöral telafiye aracılık eden süreçlerde farklılıklar görülmektedir (Antony ve Lin 2018).

Aβ birikimiyle ilişkili olarak MFG ve SMG merkez bölgelerinin bağlantısallığıyla pozitif ilişki görülmüştür ve bu ilişkin yüksek eğitimden kaynaklı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda eğitim yılı ve Aβ arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, eğitim yılı ve bağlantısallık ortalaması arasında bir pozitif ilişki görülmüştür. İlginçtir ki bu ilişki Aβ ve bağlantısallık korelasyonunda anlamlı çıkmayan, ancak gruplar arasında anlamlı fark gösteren diğer merkez tohum bölge olan anterior singulat girusta belirgindir. Şu durumda bağlantısallığı ve kognitif performansı daha yüksek olan grup Aβ birikimiyle ilişkili olarak özellikle MFG, SMG, PCC alanlarında bağlantısallık artışı gösterirken; eğitimle ilişkili olarak özellikle anterior singulat girusta ve ek olarak MFG’de bağlantısallık artışı göstermektedir. İlk bahsedilen artış Aβ birikimiyle ilişkili bir artıştır ve nöral telafiyle ilgilidir. İkinci bahsedilen artış ise doğrudan eğitimin sağladığı nöral rezervle ilişkili görünmektedir. Yani yüksek bağlantısallık grubundaki bağlantısallık artışı kognitif rezervle ilişkili olarak hem nöral rezervden hem de nöral telafiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Sağlıklı yaşlılarda bir inceleme görevi sırasında kognitif rezervi daha yüksek olanlarda daha yüksek ACC aktivitesi görülmüştür (Waiter ve ark. 2008). Bir

metaanaliz çalışmasında da hem sağlıklı yaşlılarda hem de AH sürekliliğindeki kişilerde kognitif rezerv, görevle ilgili ACC aktivasyon artışıyla ilişkili bulunmuştur (Colangeli ve ark. 2016). Arenaza-Urquijo ve arkadaşlarının (2013) oldukça sıkı kriterlerle oluşturdukları sağlıklı yaşlı örnekleme yaptığı çalışmada eğitimle ilişkili olarak hacim ve metabolizma artışının ACC'de baskın olduğu ve eğitimin de bu bölgenin rs-FC artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya sağlıklı yaşlanan beyinlerin dahil edilmesi titizliği nedeniyle, sonuçların telafi süreciyle ilgili olmaması beklenir. Bu bağlamda çalışmamızda eğitim yılıyla ilişkili görülen anterior singulat girus rs-FC artışıyla uyumlu görünmektedir.

Ayrıca anterior singulat girus kadar olmasa da eğitimle ilişkili artış gösteren MFG, A β birikimiyle ilişkili de önemli artış göstermektedir. Bu bağlamda eğitimin hem koruyucu hem de telafiye ilişkin bağlantısallık artışı MFG'de birleşmektedir. MFG'nin bağlantısallık gösterdiği alanlar PCC ve SMG'dir, dolayısıyla bu alanların da daha az olmak üzere eğitimin koruyucu etkisiyle ilişkili olduğu düşünülebilir.

(5) Yüksek kognitif rezerv sağlıklı yaşlanmada, A β patolojisi başladığında ve patoloji ilerlediğinde farklı şekilde etki gösterir. Sağlıklı yaşlanmada A β patolojisinin gelişme olasılığını azaltır. Patoloji başladığında nöral aktivite/bağlantısallık artışı sağlar ve bu durum, benzer klinik özelliktekilere kıyasla çok daha ilerlemiş bir patolojiye yol açar. Artık semptom göstermeye başladığındaysa fazla ilerlemiş olan patoloji, nöral aktivitede/bağlantısallıkta düşüşe sebep olur ve bu gerileme diğerlerinden daha hızlı gerçekleşir.

Yüksek kognitif rezervin sağlıklı bireylerde (A β birikimi yokken) ve A β birikimi başladıktan sonra farklı şekilde bir etkisi beklenmektedir. Yüksek kognitif rezerve sahip sağlıklı kişiler, yaşam boyu verimli nöral aktivasyon modelleri sayesinde A β üretimini azaltabilir. A β birikimi başladığındaysa, yüksek kognitif rezerv, düşük rezerve sahip bireylere göre ilerleyen nöral disfonksiyon ve kayıpla başa çıkmasına izin vererek zararlı etkileri azaltabilir (Jagust ve Mormino 2011). Sağlıklı yaşlılarda geçmiş kognitif aktivite (Landau ve ark. 2012), eğitim yılı (Yasuno ve ark. 2014; Arenaza-Urquijo, 2017), yaşam boyu kognitif aktivite (Wirth ve ark. 2014) ile A β birikimi arasında negatif bir ilişkisi görülmüştür. Daha düşük kognitif rezerve sahip klinik olarak normal bireylerin, daha yüksek rezervi olanlara göre A β ile ilgili bozulmaya karşı daha duyarlı olduğu görülmüştür (Rentz ve ark. 2010). Kognitif olarak normal yaşlılarda

yapılan boylamsal bir çalışmada yüksek kognitif rezervi olanların BOS A β düşüşünün daha yavaş olduğu görülmüştür (Lo ve Jagust 2014). HKB hastalarında eğitim yılı ile PET A β tutulumu arasında pozitif ilişki görülmüştür (Arenaza-Urquijo, 2017). HKB olmayan sağlıklı yaşlılarda, düşük eğitimlilerde (<13.5 yıl) A β yükü arttıkça episodik bellek skorları düşerken, daha üst eğitimlilerde ($\geq$ 13.5 yıl) bu düşüşün yaşanmadığı hatta artma eğiliminde olduğu görülmüştür (Joannette ve ark. 2020).

Literatürdeki genel temayül yüksek eğitimin kognitif performansla olan güçlü ilişkisi nedeniyle kognitif gerilemeye karşı koruyucu bir faktör olduğu yönündedir. Kesitsel çalışmalarda bulgular bunu gösterse de boylamsal çalışmalar için bunu söylemek zor görünüyor. Yaklaşık bin kişinin yer aldığı 12 yıllık bir boylamsal çalışmada (Zahodne ve ark. 2011) eğitimin, çeşitli kognitif becerilerle ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak eğitimsel kazanımın bu alanların hiçbirinde kognitif gerilemeyi azalttığına dair kanıt bulamamıştır. Boylamsal kohort çalışmalarının sistematik bir taraması ve metaanalizi genel popülasyonda eğitimsel kazanım ile kognitif performanstaki değişiklikler arasında tutarlı ve önemli bir ilişki ortaya koymamaktadır (Seblova ve ark. 2020).

Kognitif rezervi yüksek olanlar ilerleyen AH patolojisine daha uzun süre dayanabilecekleri için, benzer klinik şiddete sahip AH hastalarında, kognitif rezervi daha yüksek olanlarda daha hızlı bir bellek gerilemesi beklenmektedir. İleri AH patolojisi, ölüme yol açan koşullarla ilişkili olduğundan, daha yüksek kognitif rezervi olan AH demansı hastalarında, teşhis konulduğunda daha yakın bir ölüm beklenir (Stern 2009). AH'de yüksek kognitif rezerve ilişkin oluşan beklentiler Stern ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bulgularının neticesidir. Örneğin, başlangıçta klinik şiddet açısından eşleştirilen AH hasta örnekleminde yapılan bir çalışmada, daha yüksek eğitim veya mesleki kazanıma sahip olanların, daha az sahip olanlardan daha erken öldüğü görülmüştür (Stern ve ark. 1995). İki yıllık bir takip sürecinde demansa dönüşenlerde, kognitif rezervin BOS A β düzeyi değişimine etkisi incelendiğinde, yüksek kognitif rezerv için anlamlı bir düşüş görülürken, düşük kognitif rezerv için böyle bir düşüş görülmemiştir (Rolstad ve ark. 2009b). Soldan ve arkadaşlarının çalışmasında (2017) HKB'ye ilerleyen ve kognitif olarak normal kalanlar için daha yüksek bir kognitif rezerv seviyesi, klinik semptomların başlangıcından önce daha yüksek kognitif performansla ilişkiliyken semptomların başlangıcından sonra daha hızlı bir kognitif düşüşle

ilişkilendirilmiştir. Yine başka bir çalışmada (van Loenhoud ve ark. 2019) amiloid pozitif bireyler arasında, daha yüksek kognitif rezerv AH predemans evrelerinde klinik ilerlemenin azalmasıyla ilişkiliyken, demansın başlangıcından sonra bilişsel gerilemeyi hızlandırmaktadır.

AH transgenik farelerde yapılan bir çalışmada, zenginleştirilmiş çevrenin - standart çevreye göre- daha yüksek bir A β seviyesi veya A β plak yükü geliştirdiği gösterilmiştir (Jankowsk ve ark. 2003, 2005). Transgenik olmayan farelerde de endojen A β peptidlerinin çevresel zenginleştirme ile yükseldiğini gösterilmiştir. Zenginleştirilmiş ortamdaki transgenik fareler, standart ortamdaki muadillerine göre daha az kognitif gerileme göstermiş ve daha yüksek patolojiye dayanabilmişlerdir (Jankowsk ve ark. 2005). Yaşlanma ve AH örneklemde yapılan insan çalışmalarında da benzer klinik özelliklerdeki gruplarda, kognitif rezervi daha yüksek olanların daha yüksek hastalık patolojisi göstermesi hemen her zaman bir telafi mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Çünkü gösterilen kognitif performans, mevcut patolojiden beklenenle uyuşmayacak şekilde yüksektir. Ancak kognitif rezervin, patolojiyi ilerletme olasılığı ihmal ediliyor ya da kognitif rezervin sadece kognisyon üzerindeki olumlu etkisi üzerinde duruluyor olabilir. Yüksek kognitif rezerv, AH patolojik sürecine girmiş kişilerde patolojiye karşı oldukça uzun süre dayanıldığı için patolojinin ilerlemesini kolaylaştırmış/hızlandırmış olabilir. Daha yüksek sinaptik aktivite/bağlantısallık gibi tepkilerle sistemin yükü fazlaca artmış olabilir ve bu da başlamış olan A β patolojisini şiddetlendirmiş olabilir. Bu sebeple kognitif rezervin başlangıçta olumlu görünen etkisi, ilerleyen süreçte benzer güçte bir negatif etkiye dönmüş olabilir ve boylamsal çalışmalarla sürece bütüncül olarak bakıldığında artık kognitif rezervin, kognitif düşüş üzerinde anlamlı bir etkisi kalmamış olabilir.

5.5. Çalışmanın Katkıları, Kısıtlılıkları ve Öneriler

Çalışmanın Katkıları: Bu çalışmada çeşitli kognitif şikayetleri olan demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki kişilerin PB performansı çeşitli araçlarla değerlendirilmiş ve PB becerisiyle ilişkili rs-FC'si incelenmiştir. Bu bağlamda MIST ölçeğinin ülkemizde kullanımı için çevirisi ve düzenlemesi yapılmıştır. Dilimize adaptasyonu yapılmış olan SHT (Bozdemir 2017) ise yaşlı popülasyonda kullanılmak üzere yeniden düzenlenmiştir. Böylelikle ülkemize PB ölçümleri için, özellikle yaşlı popülasyonda klinik değerlendirmede kullanılabilecek ölçüm araçları kazandırılmıştır.

Ayrıca MOT ölçeğinin ülkemizde kullanımı için düzenlemesi yapılmıştır. Böylelikle araştırma ve klinik alana yeni ve kapsamlı bir oryantasyon ölçeği sunulmuştur.

Katılımcıların MIST PB puanları regresör olarak kullanılarak rs-FC'si değerlendirilmiştir. Böylelikle PB'ye ilişkin rs-FC ağları tanımlanmıştır ve bu ağların MFG, SMG, PCC ve ACC alanlarını içerdiği görülmüştür. Ayrıca PB ile ilişkili bağlantısallık özelliğine göre katılımcılar gruplara ayrılmıştır. Yüksek bağlantısallık grubu bazı kognitif ölçütlerde ve PB testlerinde daha iyi performans sergilemiştir, düşük bağlantısallık grubu ise hiçbir kognitif değerlendirmede daha iyi bir performans göstermemiştir. Böylelikle PB davranışsal belirteci ve rs-FC biyobelirteci kullanılarak uyguladığımız gruplama yöntemi, demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğinde daha yüksek bağlantısallığa ve daha iyi bir kognisyona sahip kişiler ayrılabilmiştir. Bu kişilerin hangi nöropsikolojik ölçütler bakımından farklılaştığı, diğer bir deyişle hastalığın klinik ilerleyişini yakalamada hangi araçların işlevsel olduğu değerlendirilmiştir. MIST, SHT, DMS48, MOT, ACE-R ve JLO olmak üzere PB testleri ve ağırlıklı olarak yeni nesil testlerin daha faydalı olduğu görülmüştür. Gruplar arasında farklılaşan bu test performanslarının MFG, SMG, PCC ve ACC bağlantısallık artışıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Bağlantısallığı ve bazı kognitif testlerdeki performansı daha yüksek olan grubun, beyindeki Aβ birikimin fazla olduğu görülmüştür. Bu kişilerin Aβ birikimiyle ilişkili daha yüksek bağlantısallık ve beraberinde daha iyi bir kognitif performans sergiledikleri görülmüştür. Aβ birikimiyle ilişkili olarak artan bağlantısallık alanları MFG, SMG ve PCC'dir. Kognitif değerlendirmede ve bağlantısallık ölçümlerinde daha yüksek sonuçları olan ve dolayısıyla daha "sağlıklı" olarak düşünülebilecek kişilerde Aβ birikiminin daha fazla olması kıymetli bir bulgudur. Sadece bağlantısallık ve kognitif ölçütler dikkate alındığında bu kişilere ilişkin klinik değerlendirmenin eksik ve hatta hatalı olabileceğini göstermektedir. Aβ ölçümünün alınması sıklıkla zorlayıcı olsa da, kognitif rezervin ve subjektif kognitif değerlendirmelerin özellikle dikkate alınarak kognitif performansın değerlendirilmesi, AH'nin daha erken saptanmasına ve daha iyi tanımlanmasına imkan sağlayacaktır. Sağlıklı bir klinik değerlendirme için kognitif performans, subjektif kognitif değerlendirmeler, nörogörüntüleme ve biyobelirteç seviyeleri gibi tüm veriler göz önünde bulundurulmalıdır.

Katılımcılar FCSRT gibi bir sözel bellek testi bağlamında gruplandığında, gruplar rs-FC ve BOS değerleri açısından farklılaşmamışlardır. PB ile ilişkili davranışsal ve bağlantısallık tepkileri bağlamında gruplama yapıldığıdaysa, gruplar çeşitli kognitif ölçütler ve BOS Aβ düzeyi açısından farklılaşmıştır. Aβ ile ilgili farklılaşma, yüksek bağlantısallık grubunun artan patolojiye yönelik bir telafi gösterdiğini düşündürmektedir. Bu açıdan uygulanan yeni gruplama yöntemi demans öncesi kognitif bozukluk sürekliliğindeki kişileri, nöral telafi süreci açısından ayırmış gibi görünüyor. Bu telafi mekanizması FCSRT için bir farklılaşma yaratmamıştır, bu sebeple FCSRT'ye göre yapılan gruplamada beklenen anlamlı farklar çıkmamış olabilir.

Kısıtlılıklar: Çalışmadan elde edilen deneyimler, SHT'nin bilgisayar kullanmayı bilen, eğitim düzeyi görece daha yüksek olan kesim için daha uygun bir ölçüm aracı olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda bu ölçeğin araştırma ve klinik değerlendirme amaçlı kullanımlarında katılımcıya/hastaya uygunluğuna dikkat edilmesi önem taşımaktadır. Çalışmada SHT veri toplama aşaması, bazen araştırmacı ve katılımcılar için zorlayıcı olmuştur. Bu sebeple sağlıklı veri toplama üzerinde olumsuz etkisi olmuş olabilir.

SHT, çalışma için iki sanal gün olarak düzenlendiğinden, düzenli görevler için “düzenli” niteliğini sağlamamış gibi görünüyor. Bu durum, düzenli olarak tekrarlanan niyetlerin etkisini değerlendirmeyi olumsuz etkilemiştir. Düzenlilik niteliği kazandırmak için, daha fazla sanal gün olması uygun olacaktır. Ancak bu şekilde bir düzenleme çalışmamızın örnekleme bağlamında, zaten bazı katılımcılar için zorlayıcı olan görevi daha zorlaştıracak ve sağlıklı veri toplanmasına engel olacaktır. Bu sebeple tercih edilmemiştir, fakat çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

Öneriler: Çalışmamızda Aβ, FC ve kognisyon arasındaki ilişkiye yönelik anlamlı sonuçlar elde edilse de kesitsel bir çalışma olması sebebiyle değişkenler arasında nedensel bir ilişkisi kurulamamaktadır. Ayrıca kesitsel bir çalışma olması sebebiyle hastalıktaki/patolojideki ilerleyişin nasıl değiştiğini görmek de kısıtlıdır. Bu bağlamda sağlıklı kontrolleri de içeren AH sürekliliği gruplarında biyolojik, nörogörüntüleme ve kognitif ölçümleri içeren kapsamlı bir boylamsal çalışma yapılması çok önemli ve gerekli görünmektedir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar neticesinde aşağıdaki sorular akla gelmektedir ve dikkatle araştırılması oldukça önemli görünmektedir:

- Kognisyonun ve FC'nin yüksek olması kişileri demansa ilerlemek için daha az mı riskli yapar? Yoksa kognisyonun ve FC'nin daha yüksek olmasına rağmen, A β birikiminin daha fazla olması bu kişileri daha riskli hale mi getirir? A β birikimin artmasına rağmen, bunu gizleyen bir kognitif performans ve FC yanıtları riskin üstünü örtmesi bağlamında daha mı tehlikelidir?

Kesitsel çalışmalarda yüksek kognitif rezerve sahip katılımcıların kognisyonları, diğer katılımcılardan daha iyi görülebilir; ancak boylamsal olarak incelendiğinde bir düşüş gözlenmesi veya bu performansı sergilemek için daha büyük bir çaba harcanıyor olması muhtemeldir. Çünkü bu kişiler genellikle subjektif kognitif yakınmaları sebebiyle yardım alma veya çalışmaya katılma istekliliği göstermişlerdir. Ayrıca KFE ile katılımcıların kognitif işlevlerdeki bir yıllık gerilemesine ilişkin subjektif değerlendirmeler alınmıştır. Kişilerin bildirdiği kognitif gerileme düzeyi gruplar arasında farklılaşmamıştır. Yani iki grup da subjektif kognitif gerileme düzeyleri bakımından benzer görünmektedir. Bu sebeple kognitif rezervin farklı etkenleri de ele alınarak kognisyon, FC ve A β birikimiyle ilişkisi sağlıklı kontrolleri ve demanslı kişileri de içeren bir örnekleme boylamsal çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. ve ark. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.
- Alonso, A. D., Cohen, L. S., Corbo, C., Morozova, V., ElIdrissi, A., Phillips, G. ve ark. (2018). Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 338.
- Alzheimer Association (2022). *Alzheimer's Disease Facts and Figures*. Erişim 27 Haziran 2022, <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>.
- Alzheimer Derneği (2022). *Alzheimer Hastalığı Nedir?* Erişim 27 Haziran 2022 <https://www.alzheimerdernegi.org.tr/alzheimer-hastaligi-nedir/>.
- Amariglio, R. E., Donohue, M. C., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Salmon, D. P., Ferris, S. H. ve ark. (2015). Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer disease dementia: the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. *JAMA neurology*, 72(4), 446-454.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A. ve ark. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, 137(4), 1167-1175.
- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist*, 18(3), 251-270.
- Anthony, M. ve Lin, F. (2018). A systematic review for functional neuroimaging studies of cognitive reserve across the cognitive aging spectrum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(8), 937-948.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bejanin, A., Gonneaud, J., Wirth, M., La Joie, R., Mutlu, J., Gaubert, M. ve ark. (2017). Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation. *Neurobiology of aging*, 59, 72-79.

- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A. ve ark. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage*, 83, 450-457.
- Aronov, A., Rabin, L.A., Fogel, J., Chi, S.Y., Kann, S.J., Abdelhak, N. ve Zimmerman, M.E. (2015). Relationship of cognitive strategy use to prospective memory performance in a diverse sample of nondemented older adults with varying degrees of cognitive complaints and impairment, *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(4), 486-501.
- Arthur, D., & Vassilvitskii, S. (2006). *k-means++: The advantages of careful seeding*. Stanford.
- Badhwar, A., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F. ve Bellec, P. (2017). Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8, 73-85.
- Ballatore, C., Lee, V. M. Y. ve Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature reviews neuroscience*, 8(9), 663-672.
- Barban, F., Carlesimo, G. A., Macaluso, E., Caltagirone, C. ve Costa, A. (2014). Functional interplay between stimulus-oriented and stimulus-independent attending during a prospective memory task. *Neuropsychologia*, 53, 203-212.
- Barban, F., Scalici, F., Carlesimo, G. A., Macaluso, E., Caltagirone, C. ve Costa, A. (2020). Medio-lateral functional dissociation of the rostral prefrontal cortex with focal/non-focal cues during a prospective memory task. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 1175-1186.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A. ve ark. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62(8), 1317-1322.
- Beck, S. M., Ruge, H., Walser, M. ve Goschke, T. (2014). The functional neuroanatomy of spontaneous retrieval and strategic monitoring of delayed intentions. *Neuropsychologia*, 52, 37-50.
- Belmar, M., Gladwin, T. E., Reis, L., Pinho, M. S., Silva, D., Nunes, M. V. ve ark. (2020). An exploration of prospective memory components and subtasks of the

- Memory for Intentions Test (MIST). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(3), 274-284.
- Benoit, R. G., Gilbert, S. J., Frith, C. D. ve Burgess, P. W. (2012). Rostral prefrontal cortex and the focus of attention in prospective memory. *Cerebral Cortex*, 22(8), 1876-1886.
- Benton, A. L. ve Van Allen, M. W. (1968). Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*, 4(4), 344-IN1.
- Benton, A. L., Varney, N. R., Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgement: A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364-367.
- Bero, A. W., Yan, P., Roh, J. H., Cirrito, J. R., Stewart, F. R., Raichle, M. E. ve ark. (2011). Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nature neuroscience*, 14(6), 750-756.
- Bird, T. D. (2008). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genetics in Medicine*, 10(4), 231-239.
- Bird, T. D. (2018) Alzheimer Disease Overview. İçinde: Adam M. P., Mirzaa G. M., Pagon, R. A. ve ark. (Ed.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Blanco-Campal, A., Coen, R., Lawlor, B., Walsh, J. ve Burke, T. (2009). Detection of prospective memory deficits in mild cognitive impairment of suspected Alzheimer's disease etiology using a novel event-based prospective memory task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15 (1), 154-159.
- Blondelle, G., Hainselin, M., Gounden, Y. ve Quaglino, V. (2020). Instruments measuring prospective memory: A systematic and meta-analytic review. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(5), 576-596.
- Bondi, M. W., Houston, W. S., Eyler, L. T. ve Brown, G. G. (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology*, 64(3), 501-508.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150885.00929.7E>
- Bookheimer, S. Y., Strojwas, M. H., Cohen, M. S., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Mazziotta, J. C. ve ark. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *New England journal of medicine*, 343(7), 450-456.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D. ve Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*, 8(12), 539-546.

- Bozdemir, M. (2017). *Prospektif Bellek ve Geleceğe Yönelik Niyetleri Unutmaya Niyetlenme*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deneysel Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.
- Bozdemir, M. ve Cinan, S. (2021). Age-Related Differences in Intentional Forgetting of Prospective Memory. *The International Journal of Aging and Human Development*, 92(3), 350-363.
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spano, B., Torso, M., Marra, C. ve ark. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 243-250.
- Braak, H. ve Braak, E. V. A. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*, 16(3), 271-278.
- Brugnolo, A., Girtler, N., Doglione, E., Orso, B., Massa, F., Donegani, M. I. ve ark. (2021). Brain Resources: How Semantic Cueing Works in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease (MCI-AD). *Diagnostics*, 11(1), 108.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195-208.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. ve Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1-38.
- Buckner, RL, Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, FM, Liu, H., Hedden, T. ve ark. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience*, 29(6), 1860-1873.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F. ve ark. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of neuroscience*, 25(34), 7709-7717.
- Burgess, P. W., Dumontheil, I. ve Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in cognitive sciences*, 11(7), 290-298.
- Burgess, P. W., Simons, J. S., Dumontheil, I. ve Gilbert, S. J. (2005). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. İçinde J. Duncan, L.

- Phillips ve P. McLeod (Ed.), *Measuring the Mind: Speed, Control, and Age*. Oxford University Press, Oxford. pp. 217-248.
- Burgess, P. W., Quayle, A. ve Frith, C. D. (2001). Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39(6), 545-555.
- Burgess, P. W., Scott, S. K. ve Frith, C. D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*, 41(8), 906-918.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Busche, M. A., Chen, X., Henning, H. A., Reichwald, J., Staufenbiel, M., Sakmann, B. ve ark. (2012). Critical role of soluble amyloid- β for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(22), 8740-8745.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R. ve Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature reviews neuroscience*, 9(8), 613-625.
- Canuet, L., Pusil, S., López, M. E., Bajo, R., Pineda-Pardo, J. Á., Cuesta, P. ve ark. (2015). Network disruption and cerebrospinal fluid amyloid-beta and phospho-tau levels in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 35(28), 10325-10330.
- Carey, C. L., Paul Woods, S., Rippeth, J. D., Heaton, R. K., Grant, I. ve HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2006). Prospective memory in HIV-1 infection. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 28(4), 536-548.
- Carmona, S., Hardy, J. ve Guerreiro, R. (2018). The genetic landscape of Alzheimer disease. *Handbook of clinical neurology*, 148, 395-408.
- Chau, L. T., Lee, J. B., Fleming, J., Roche, N. ve Shum, D. (2007). Reliability and normative data for the comprehensive assessment of prospective memory (CAPM). *Neuropsychological Rehabilitation*, 17(6), 707-722.
- Chi, S. Y., Rabin, L. A., Aronov, A., Fogel, J., Kapoor, A. ve Wang, C. (2014). Differential focal and nonfocal prospective memory accuracy in a demographically diverse group of nondemented community-dwelling older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(10), 1015-1027.

- Cinan, S. ve Doğan, A. (2013). Working memory, mental prospection, time orientation, and cognitive insight. *Journal of Individual Differences*, 34(3), 159.
- Cirrito, J. R., Kang, J. E., Lee, J., Stewart, F. R., Verges, D. K., Silverio, L. M. ve ark. (2008). Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid- β in vivo. *Neuron*, 58(1), 42-51.
- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C. ve ark. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo. *Neuron*, 48(6), 913-922.
- Cisek, P. ve Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, 45(5), 801-814.
- Colangeli S., Boccia M., Verde P., Guariglia P., Bianchini F., Piccardi L. (2016). Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 31(5), 443-449.
- Cona, G., Bisiacchi, P. S., Sartori, G. ve Scarpazza, C. (2016). Effects of cue focality on the neural mechanisms of prospective memory: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Scientific reports*, 6(1), 1-13.
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M. ve Bisiacchi, P. S. (2015). Neural bases of prospective memory: a meta-analysis and the “Attention to Delayed Intention”(AtoDI) model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 52, 21-37.
- Cona, G. ve Rothen, N. (2019). Neuropsychological and physiological correlates of prospective memory. In *Prospective memory* (pp. 95-115). Routledge.
- Contreras, J. A., Goñi, J., Risacher, S. L., Amico, E., Yoder, K., Dziedzic, M. ve ark. (2017). Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 40-49.
- Costa, A., Caltagirone, C. ve Carlesimo, G.A. (2011). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: An analytical review. *Neuropsychology Review*, 21(4), 390-404.
- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I. ve Carlesimo, G. A. (2008). Dopaminergic modulation of prospective memory in Parkinson's disease. *Behavioural neurology*, 19(1-2), 45-48.

- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I. ve Carlesimo, G. A. (2008). Levodopa improves time-based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 601-610.
- Costa, A., Perri, R., Serra, L., Barban, F., Gatto, I., Zabberoni, S. ve ark. (2010). Prospective memory functioning in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 327.
- Costa, A., Perri, R., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C. ve Carlesimo, G. A. (2011). Event-based prospective memory failure in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49(8), 2209-2216.
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. İçinde F. Klix, H. Hagendorf (Ed.), *Human Memory and Cognitive Capabilities*. Amsterdam: Elsevier Science; 409–422.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Robinson, S. ve Moser, E. (2006). The selection of intended actions and the observation of others' actions: a time-resolved fMRI study. *Neuroimage*, 29(4), 1294-1302.
- De Anna, F., Felician, O., Barbeau, E., Mancini, J., Didic, M. ve Ceccaldi, M. (2014). Cognitive changes in mild cognitive impairment patients with impaired visual recognition memory. *Neuropsychology*, 28(1).
- De Haan, W., Mott, K., Van Straaten, E. C., Scheltens, P. ve Stam, C. J. (2012). Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease.
- De Mendonca, A., Felgueiras, H., Verdelho, A., Câmara, S., Grilo, C., Maroco, J. ve ark. (2018). Memory complaints in amnesic mild cognitive impairment: more prospective or retrospective?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(8), 1011-1018.
- Delprado, J., Kinsella, G., Ong, B., Pike, K., Ames, D., Storey, E. ve ark. (2012). Clinical Measures of Prospective Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 295-304.
- Ding, K., Zhao, J., Zuo, K., Wu, X., Cheng, H. ve Li, C. S. R. (2019). The Event-Based Prospective Memory Impairment as an Early Indicator of Amnesic Mild Cognitive Impairment.
- Drzezga, A., Becker, J. A., Van Dijk, K. R., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C. ve ark. (2011). Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 134(6), 1635-1646.

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K. ve ark. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S. ve ark. (2016). and the Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, 12, 292-323.
- Duchek, J. M., Balota, D. A. ve Cortese, M. (2006). Prospective memory and apolipoprotein E in healthy aging and early stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(6), 633.
- Dumurgier, J., Paquet, C., Benisty, S., Kiffel, C., Lidy, C., Mouton-Liger, F. ve ark. (2010). Inverse association between CSF A β 42 levels and years of education in mild form of Alzheimer's disease: the cognitive reserve theory. *Neurobiology of disease*, 40(2), 456-459.
- Eckerström, M., Skoogh, J., Rolstad, S., Göthlin, M., Steineck, G., Johansson, B. ve Wallin, A. (2013). Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q)—a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *International psychogeriatrics*, 25(3), 420-430.
- Einstein, G.O. ve McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717-726.
- Einstein, G. O. ve McDaniel, M. A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: Theoretical approaches and some new empirical findings. İçinde M. Brandimonte, G. O. Einstein ve M. A. McDaniel (Ed.), *Prospective memory: Theory and applications*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers;115-141.
- Elman, J. A., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S. ve ark. (2016). Effects of beta-amyloid on resting state functional connectivity within and between networks reflect known patterns of regional vulnerability. *Cerebral Cortex*, 26(2), 695-707.
- Ertan, T., Eker, E. ve Şar, V. (1993). Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 34, 62-71.

- Eschen, A., Martin, M., Gasser, U. S. ve Kliegel, M. (2009). Prospective and retrospective memory complaints in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Brain Impairment*, 10(1), 59-75.
- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R. ve ark. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A β 42 in humans. *Annals of neurology*, 59(3), 512-519.
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., ve ark. (2016). The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(S1), S51-S82.
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M. ve ark. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- ϵ 4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(17), 7209-7214.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. ve McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-198.
- Fox, M. D. ve Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews neuroscience*, 8(9), 700-711.
- Garcia-Ptacek, S., Eriksdotter, M., Jelic, V., Porta-Etessam, J., Kåreholt, I. ve Palomo, S. M. (2016). Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia (English Edition)*, 31(8), 562-571.
- Gilbert, S. J., Armbruster, D. J. ve Panagiotidi, M. (2012). Similarity between brain activity at encoding and retrieval predicts successful realization of delayed intentions. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(1), 93-105.
- Gilbert, S. J., Frith, C. D. ve Burgess, P. W. (2005). Involvement of rostral prefrontal cortex in selection between stimulus-oriented and stimulus-independent thought. *European Journal of Neuroscience*, 21(5), 1423-1431.
- Gilbert, S. J., Gollwitzer, P. M., Cohen, A. L., Oettingen, G. ve Burgess, P. W. (2009). Separable brain systems supporting cued versus self-initiated realization of delayed intentions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 35(4), 905.

- Gilbert, S. J., Simons, J. S., Frith, C. D. ve Burgess, P. W. (2006). Performance-related activity in medial rostral prefrontal cortex (area 10) during low-demand tasks. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 32(1), 45.
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mezenge, F., de La Sayette, V. ve ark. (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human brain mapping*, 35(7), 3066-3082.
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C. ve Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of aging*, 41, 159-172.
- Grant, D. A. ve Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of experimental psychology*, 38(4), 404.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L. ve Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258.
- Grober, E., Veroff, A. E. ve Lipton, R. B. (2018). Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.12.004>
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y. C., Zaidi, M. S. ve Wisniewski, H. M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *Journal of Biological Chemistry*, 261(13), 6084-6089.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M. ve Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(13), 4913-4917.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., Engin, F. (2002). Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 273-281.

- Gürvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H ve ark. (2008). The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 23(1), 67-76.
- Gürvit, H. ve Yıldırım, Z. (2020). Alzheimer Hastalığı. İçinde A. E. Öge, B. Baykan, B. Bilgiç (Ed.), *Nöroloji e-Ders Kitabı*. Erişim tarihi: 20.07.2022, http://www.itfnoroloji.org/demans2020/ALZ_2020_short.htm.
- Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A. M., van de Wiel, L., Middelkoop, H. A., van Buchem, M. A. ve ark. (2013). Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain connectivity*, 3(4), 353-362.
- Hahn, A., Strandberg, T. O., Stomrud, E., Nilsson, M., van Westen, D., Palmqvist, S. ve ark. (2019). Association between earliest amyloid uptake and functional connectivity in cognitively unimpaired elderly. *Cerebral Cortex*, 29(5), 2173-2182.
- Halahalli, H. N., John, J. P., Lukose, A., Jain, S. ve Kutty, B. M. (2014). Endogenous-cue prospective memory involving incremental updating of working memory: An fMRI study. *Brain Structure & Function*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-014-0877-7>
- Han, S. D., Houston, W. S., Jak, A. J., Eyler, L. T., Nagel, B. J., Fleisher, A. S. ve ark. (2007). Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiology of aging*, 28(2), 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.013>
- Hannon, R., Adams, P., Harrington, S., Fries-Dias, C. ve Gipson, M. T. (1995). Effects of brain injury and age on prospective memory self-rating and performance. *Rehabilitation Psychology*, 40(4), 289–298.
- Harris, J. E. ve Wilkins, A. J. (1982). Remembering to do things: A theoretical framework and an illustrative experiment. *Human Learning*, 1(2), 123-136.
- Hardy, J. ve Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science*, 297(5580), 353-356.
- Hardy, J. A. ve Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P. ve Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348.

- Hedden, T., Van Dijk, K. R., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A. ve ark. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *Journal of Neuroscience*, 29(40), 12686-12694.
- Henry, J. D. (2021). Prospective memory impairment in neurological disorders: Implications and management. *Nature Reviews Neurology*, 17(5), 297-307.
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H. ve Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychology and aging*, 19(1), 27.
- Hoshi, E. ve Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Current opinion in neurobiology*, 17(2), 234-242.
- Howett, D., Castegnaro, A., Krzywicka, K., Hagman, J., Marchment, D., Henson, R. ve ark. (2019). Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Brain*, 142(6), 1751-1766.
- Hsu, Y.H., Huang, C.F., Tu, M.C. ve Hua, M.S. (2015). Prospective memory in subjective cognitive decline: a preliminary study on the role of early cognitive marker in dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 29(3), 229-235.
- Hsu, Y. H., Huang, S. M., Lin, S. Y., Yang, J. J., Tu, M. C. ve Kuo, L. W. (2022). Prospective memory and default mode network functional connectivity in normal and pathological aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-10.
- Huppert, F. A., Johnson, T. ve Nickson, J. (2000). High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: Findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 14(7), S63-S81.
- Jack Jr, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C. ve ark. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 257-262.
- Jack Jr, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B. ve ark. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.
- Jagust, W. J. ve Mormino, E. C. (2011). Lifespan brain activity, β -amyloid, and Alzheimer's disease. *Trends in cognitive sciences*, 15(11), 520-526.

- Jankowsky, J. L., Melnikova, T., Fadale, D. J., Xu, G. M., Slunt, H. H., Gonzales, V. ve ark. (2005). Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 25(21), 5217-5224.
- Jankowsky, J. L., Xu, G., Fromholt, D., Gonzales, V. ve Borchelt, D. R. (2003). Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62(12), 1220-1227.
- Jansen, W. J., Janssen, O., Tijms, B. M., Vos, S. J., Ossenkoppele, R., Visser, P. J. ve ark. (2022). Prevalence estimates of amyloid abnormality across the Alzheimer disease clinical spectrum. *JAMA neurology*, 79(3), 228-243.
- Jarrett, J. T., Berger, E. P., and Lansbury, P. T. (1993) The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 32, 4693–4697.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Ch  telat, G. ve ark. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(6), 844-852.
- Joannette, M., Bocti, C., Dupont, P. S., Lavall  e, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T. ve ark. (2020). Education as a Moderator of the Relationship Between Episodic Memory and Amyloid Load in Normal Aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(10), 1820–1826. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz235>
- Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F. ve ark. (2016). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 139(2), 547-562.
- Joo, S. H., Lim, H. K. ve Lee, C. U. (2016). Three large-scale functional brain networks from resting-state functional MRI in subjects with different levels of cognitive impairment. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 1.
- Kalaska, J. F. ve Crammond, D. J. (1995). Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cerebral Cortex*, 5(5), 410-428.
- Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: N  ropsikolojik Testler İ  in Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset.

- Karantzoulis, S., Troyer, A. ve Rich, J. (2009). Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 407-415.
- Kazui, H., Matsuda, A., Hirono, N., Mori, E., Miyoshi, N., Ogino, A. ve ark. (2005). Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 331 – 337.
- Keskinkılıç, C. (2008). Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türkiye toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 14, 179-190.
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A. ve Rose, N. S. (2011). A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 49(8), 2166-2177.
- Kawagoe, T., Onoda, K. ve Yamaguchi, S. (2019). Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101675.
- Kliegel, M. ve Martin, M. (2003). Prospective memory research: Why is it relevant?. *International journal of psychology*, 38(4), 193-194.
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A. ve Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychological Test and Assessment Modeling*, 44(2), 303.
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ve ark. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 1-21.
- Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F. ve ark. (2015). Feature binding deficits in subjective cognitive decline and in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S161-S170.
- Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., König, H. H. ve ark. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(2), 194-205.
- Kourtesis, P., Collina, S., Doumas, L. A. ve MacPherson, S. E. (2021). An ecologically valid examination of event-based and time-based prospective memory using immersive virtual reality: the effects of delay and task type on everyday prospective memory. *Memory*, 29(4), 486-506.

- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Voshaar, R. C. O., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P. ve ark. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing research reviews*, 22, 39-57.
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A. ve Tsao, J. W. (2018). Alzheimer disease. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
- Kvavilashvili, L., Niedźwieńska, A., Gilbert, S. J. ve Markostamou, I. (2020). Deficits in spontaneous cognition as an early marker of Alzheimer's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(4), 285-301.
- Kwak, Y., Peltier, S., Bohnen, N. I., Müller, M. L., Dayalu, P. ve Seidler, R. D. (2010). Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 143.
- Lamichhane, B., McDaniel, M. A., Waldum, E. R. ve Braver, T. S. (2018). Age-related changes in neural mechanisms of prospective memory. *Cognitive, Affective ve Behavioral Neuroscience*, 18(5), 982-999.
- Lancaster, C., McDaniel, M. A., Tabet, N. ve Rusted, J. (2020). Prospective Memory: Age related change is influenced by APOE genotype. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(5), 710-728.
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P. ve ark. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Archives of neurology*, 69(5), 623-629.
- Langbaum, J. B., Hendrix, S. B., Ayutyanont, N., Chen, K., Fleisher, A. S., Shah, R. C. ve ark. (2014). An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 666-674.
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P. ve Passingham, R. E. (2004). Attention to intention. *science*, 303(5661), 1208-1210.
- Lau, H., Rogers, R. D. ve Passingham, R. E. (2006). Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface. *Neuroimage*, 29(2), 446-451.
- Lazarou, I., Moraitou, D., Papatheodorou, M., Vavouras, I., Lokantidou, C., Agogiatou, C. ve ark. (2021). Adaptation and Validation of the Memory Alteration Test (M@ T) in Greek Middle-Aged, Older, and Older-Old Population with Subjective Cognitive

- Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 84(3), 1219-1232.
- Lee, S., Ong, B., Pike, K., ve Kinsella, G. (2017). Prospective memory and subjective memory decline: A neuropsychological indicator of memory difficulties in community-dwelling older people. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40, 1-15.
- Lee, S., Ong, B., Pike, K. E., Mullaly, E., Rand, E., Storey, E. ve ark. (2016). The contribution of prospective memory performance to the neuropsychological assessment of mild cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(1), 131-149.
- Leech, R. ve Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12-32.
- Li, X., Uemura, K., Hashimoto, T., Nasser-Ghodsi, N., Arimon, M., Lill, C. M. ve ark. (2013). Neuronal activity and secreted amyloid β lead to altered amyloid β precursor protein and presenilin 1 interactions. *Neurobiology of disease*, 50, 127-134.
- Li, M., Zheng, G., Zheng, Y., Xiong, Z., Xia, R., Zhou, W. ve ark. (2017). Alterations in resting-state functional connectivity of the default mode network in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study. *BMC medical imaging*, 17(1), 1-8.
- Lim, H. K., Nebes, R., Snitz, B., Cohen, A., Mathis, C., Price, J. ve ark. (2014). Regional amyloid burden and intrinsic connectivity networks in cognitively normal elderly subjects. *Brain*, 137(12), 3327-3338.
- Lin, C., Ly, M., Karim, H. T., Wei, W., Snitz, B. E., Klunk, W. E. ve Aizenstein, H. J. (2020). The effect of amyloid deposition on longitudinal resting-state functional connectivity in cognitively normal older adults. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 1-10.
- Lo, R. Y. ve Jagust, W. J. (2013). Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathological progression. *Alzheimer disease and associated disorders*, 27(4).
- Loewenstein, D. A. ve Acevedo, A. (2004). *The prospective memory test: Administration and scoring manual*. Miami, FL: University of Miami School of Medicine.
- López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Martín-Buro, M. C., Walter, S., Delgado, M. L. ve ark. (2017). Functional connectivity disruption in subjective cognitive decline and

- mild cognitive impairment: a common pattern of alterations. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 109.
- Lu, Q. ve Wood, J. G. (1993). Functional studies of Alzheimer's disease tau protein. *Journal of Neuroscience*, 13(2), 508-515.
- Mancho-Fora, N., Montalà-Flaquer, M., Farràs-Permanyer, L., Zarabozo-Hurtado, D., Gallardo-Moreno, G. B., Gudayol-Farré, E. ve ark. (2020). Network change point detection in resting-state functional connectivity dynamics of mild cognitive impairment patients. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 20(3), 200-212.
- Massa, F., Grisanti, S., Brugnolo, A., Doglione, E., Orso, B., Morbelli, S. ve ark. (2020). The role of anterior prefrontal cortex in prospective memory: an exploratory FDG-PET study in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 96, 117-127.
- Maylor, E. A. (1990). Age and prospective memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 42(3), 471-493.
- Mayeux, R. ve Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006239.
- McDaniel, M. A. ve Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 14(7), S127-S144.
- McDaniel, M. A., LaMontagne, P., Beck, S. M., Scullin, M. K. ve Braver, T. S. (2013). Dissociable neural routes to successful prospective memory. *Psychological science*, 24(9), 1791-1800.
- McDaniel, M. A., Shelton, J. T., Breneiser, J. E., Moynan, S. ve Balota, D. A. (2011). Focal and nonfocal prospective memory performance in very mild dementia: a signature decline. *Neuropsychology*, 25(3), 387.
- McDaniel, M. A., Umanath, S., Einstein, G. O. ve Waldum, E. R. (2015). Dual pathways to prospective remembering. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 392.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H. ve ark. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

- Meacham, J. A. ve Singer, J. (1977). Incentive effects in prospective remembering. *The Journal of Psychology*, 97(2), 191-197.
- Menon, V. ve Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure and function*, 214(5), 655-667.
- Mioni, G., Stablum, F. ve Rendell, P. G. (2012). Using Virtual Week to assess prospective memory in younger and older adults. İçinde B. K. Wiederhold ve G. Riva (Ed.) *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine: Advanced Technologies in the Behavioral, Social and Neurosciences*, 118-123.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. ve Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1078-1085.
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H. ve ark. (2006). [11C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67(3), 446-452.
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M. ve Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451.
- Mormino, E. C., Papp, K. V., Rentz, D. M., Donohue, M. C., Amariglio, R., Quiroz, Y. T. ve ark. (2017). Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid β . *Alzheimer's & Dementia*, 13(9), 1004-1012.
- Mormino, E. C., Smiljic, A., Hayenga, A. O., H. Onami, S., Greicius, M. D., Rabinovici, G. D. ve ark. (2011). Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cerebral cortex*, 21(10), 2399-2407.
- Mutlu, J., Landeau, B., Gaubert, M., de La Sayette, V., Desgranges, B. ve Chételat, G. (2017). Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain*, 140(12), 3317-3328.
- Myers, N., Pasquini, L., Göttler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M. ve ark. (2014). Within-patient correspondence of amyloid- β and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 137(7), 2052-2064.

- Niedźwieńska, A. ve Kvavilashvili, L. (2018). Reduced mind-wandering in mild cognitive impairment: Testing the spontaneous retrieval deficit hypothesis. *Neuropsychology*, 32(6), 711.
- Niedźwieńska, A., Kvavilashvili, L., Ashaye, K. ve Neckar, J. (2017). Spontaneous retrieval deficits in amnesic mild cognitive impairment: A case of focal event-based prospective memory. *Neuropsychology*, 31(7), 735.
- Nutter-Upham, K. E., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Roth, R. M., Wishart, H. A., Pare, N. ve Flashman, L. A. (2008). Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(3), 229-241.
- Oh, H., Madison, C., Baker, S., Rabinovici, G. ve Jagust, W. (2016). Dynamic relationships between age, amyloid- β deposition, and glucose metabolism link to the regional vulnerability to Alzheimer's disease. *Brain*, 139(8), 2275-2289.
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Yamadori, A., Frith, C. D. ve Burgess, P. W. (2007). Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time-and event-based prospective memory. *International Journal of Psychophysiology*, 64(3), 233-246.
- Okuda, J., Gilbert, S. J., Burgess, P. W., Frith, C. D. ve Simons, J. S. (2011). Looking to the future: Automatic regulation of attention between current performance and future plans. *Neuropsychologia*, 49(8), 2258-2271.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V. ve Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of general psychiatry*, 63(5), 530-538.
- Pagni, C., Frosini, D., Ceravolo, R., Giunti, G., Unti, E., Poletti, M. ve ark. (2011). Event-based prospective memory in newly diagnosed, drug-naïve Parkinson's disease patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 1158-1162.
- Pakyürek, G. (2018). *Sigara Kullanımı ve Sigarayla İlişkili İpuçlarının Sanal Hafta Görevindeki İleriye Dönük Bellek Performansına Etkilerinin İncelenmesi: Stratejik İzlemenin, Geriye Dönük Belleğin ve Çalışma Belleğinin Rolü*, Doktora Tezi, Ankara, 2018.
- Palmqvist, S., Mattsson, N., Hansson, O. ve Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*, 139(4), 1226-1236.

- Palmqvist, S., Schöll, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H. ve ark. (2017). Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nature communications*, 8(1), 1-13.
- Palop, J. J. ve Mucke, L. (2010). Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature neuroscience*, 13(7), 812-818.
- Pasquini, L., Benson, G., Grothe, M. J., Utz, L., Myers, N. E., Yakushev, I. Ve ark. (2017). Individual correspondence of amyloid- β and intrinsic connectivity in the posterior default mode network across stages of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 763-773.
- Peer, M., Salomon, R., Goldberg, I., Blanke, O. ve Arzy, S. (2015). Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 11072–11077.
- Pennington, C., Ball, H. ve Swirski, M. (2019). Functional cognitive disorder: diagnostic challenges and future directions. *Diagnostics*, 9(4), 131.
- Pereira, D. R. (2018). Prospective memory: A narrative review on theoretical models, methodological approaches, and main findings. *Psicologia*, 32(1), 29-48.
- Peters-Founshtein, G., Peer, M., Rein, Y., Kahana Merhavi, S., Meiner, Z. ve Arzy, S. (2018). Mental-orientation: A new approach to assessing patients across the Alzheimer's disease spectrum. *Neuropsychology*, 32(6), 690.
- Polcher, A., Frommann, I., Koppara, A., Wolfsgrubner, S., Jessen, F. ve Wagner, M. (2017). Face-name associative recognition deficits in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 1185-1196.
- Rabin, L. A., Barr, W. B. ve Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 33–65. doi: 10.1016/j.acn.2004.02.005.
- Rabin, L. A., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J. ve Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 868–893. doi: 10.1080/09602011.2014.915855.

- Rabin, L. A., Paolillo, E. ve Barr, W. B. (2016). Stability in test-usage practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada over a 10-year period: A follow-up survey of INS and NAN members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(3), 206–230. doi: 10.1093/arclin/acw007.
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M. ve ark. (2015). Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S63-S86.
- Radford, K. A., Lah, S., Say, M. J. ve Miller, L. A. (2011). Validation of a new measure of prospective memory: The Royal Prince Alfred Prospective Memory Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(1), 127–140. doi: 10.1080/13854046.2010.529463.
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1668), 20140172.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. ve Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Rami, L., Mollica, M. A., García-Sánchez, C., Saldaña, J., Sanchez, B., Sala, I. ve ark. (2014). The subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q): a validation study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 453-466.
- Ranasinghe, K. G., Hinkley, L. B., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Dowling, A. F., Honma, ve ark. (2014). Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum. *NeuroImage. Clinical*, 5, 385–395.
- Raskin, S. A. (2009). Memory for intentions screening test: Psychometric properties and clinical evidence. *Brain impairment*, 10(1), 23-33.
- Raskin, S. A., Buckheit, C. A. ve Waxman, A. (2012). Effect of type of cue, type of response, time delay and two different ongoing tasks on prospective memory functioning after acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(1), 40-64.
- Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R. ve ark. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0561-5>

- Rendell, P.G., Craik, F. I.M. (2000). Virtual Week and Actual Week: Age-related Differences in Prospective Memory. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 43-62.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K. ve ark. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776-2783.
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L. ve ark. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of neurology*, 67(3), 353-364.
- Reynolds, J. R., West, R. ve Braver, T. (2009). Distinct neural circuits support transient and sustained processes in prospective memory and working memory. *Cerebral cortex*, 19(5), 1208-1221.
- Ringman, J. M., Elashoff, D., Geschwind, D. H., Welsh, B. T., Gylys, K. H., Lee, C. ve ark. (2012). Plasma signaling proteins in persons at genetic risk for Alzheimer disease: influence of APOE genotype. *Archives of neurology*, 69(6), 757-764.
- Rolstad, S., Nordlund, A., Eckerström, C., Gustavsson, M. H., Zetterberg, H. ve Wallin, A. (2009a). Biomarkers in relation to cognitive reserve in patients with mild cognitive impairment—proof of concept. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 27(2), 194-200.
- Rolstad, S., Nordlund, A., Eckerström, C., Gustavsson, M. H., Zetterberg, H., & Wallin, A. (2009b). Cognitive reserve in relation to abeta42 in patients converting from MCI to dementia—a follow-up report. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(2), 110-115.
- Rose, N. S., Rendell, P. G., McDaniel, M. A., Aberle, I. ve Kliegel, M. (2010). Age and individual differences in prospective memory during a "Virtual Week": The roles of working memory, vigilance, task regularity, and cue focality. *Psychology and Aging*, 25(3), 595–605.
- Rummel, J., Danner, D. ve Kuhlmann, B. G. (2019). The short version of the Metacognitive Prospective Memory Inventory (MPMI-s): factor structure, reliability, validity, and reference data. *Measurement instruments for the social sciences*, 1(1), 1-8.
- Rusted, J., Ruest, T., and Gray, M. A. (2011). Acute effects of nicotine administration during prospective memory, an event related fMRI study. *Neuropsychologia* 49, 2362–2368.

- Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D. ve ark. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 67(5), 834-842.
- Schultz, A. P., Chhatwal, J. P., Hedden, T., Mormino, E. C., Hanseeuw, B. J., Sepulcre, J. ve ark. (2017). Phases of hyperconnectivity and hypoconnectivity in the default mode and salience networks track with amyloid and tau in clinically normal individuals. *Journal of Neuroscience*, 37(16), 4323-4331.
- Scullin, M. K., McDaniel, M. A. ve Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence from prospective memory with contextual variability. *Cognitive psychology*, 67(1-2), 55-71.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H. ve ark. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
- Seibert, T. M., Murphy, E. A., Kaestner, E. J. ve Brewer, J. B. (2012). Interregional correlations in Parkinson disease and Parkinson-related dementia with resting functional MR imaging. *Radiology*, 263(1), 226.
- Selkoe, D. J. (1991). Amyloid protein and Alzheimer's disease. *Scientific American*, 265(5), 68-79.
- Selkoe, D. J. ve Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595-608.
- Selkoe, D. J. ve Wolfe, M. S. (2007). Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell*, 131(2), 215-221.
- Sharma, N., Murari, G., Vandermorris, S., Verhoeff, N. P. L., Herrmann, N., Chen, J. J. ve ark. (2021). Functional connectivity between the posterior default mode network and parahippocampal gyrus is disrupted in older adults with subjective cognitive decline and correlates with subjective memory ability. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(1), 435-445.
- Sheline, Y. I., Morris, J. C., Snyder, A. Z., Price, J. L., Yan, Z., D'Angelo, G. ve ark. (2010). APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A β 42. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(50), 17035-17040. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010>

- Sheline, Y. I. ve Raichle, M. E. (2013). Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 74(5), 340-347.
- Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S. ve Mintun, M. A. (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biological psychiatry*, 67(6), 584-587.
- Shelton, J. T. ve Scullin, M. K. (2017). The dynamic interplay between bottom-up and top-down processes supporting prospective remembering. *Current Directions in Psychological Science*, 26(4), 352-358.
- Schmitter-Edgecombe, M., Woo, E. ve Greeley, D. R. (2009). Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(2), 168-77.
- Serra, L., Mancini, M., Cercignani, M., Di Domenico, C., Spanò, B., Giulietti, G. ve ark. (2017). Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(1), 421-430.
- Simons, J. S., Schölvinck, M. L., Gilbert, S. J., Frith, C. D. ve Burgess, P. W. (2006). Differential components of prospective memory?: Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*, 44(8), 1388-1397.
- Smith, R. E. (2008). Connecting the past and the future: Attention, memory, and delayed intentions. İçinde M. Kliegel, M. A. McDaniel ve G. O. Einstein (Eds.), *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates; 29–52.
- Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R. ve Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The neuroradiology journal*, 30(4), 305-317.
- Smith, G., Della Sala, S., Logie, R. H. ve Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311–321.
- Smith, R. E., Hunt, R. R., McVay, J. C. ve McConnell, M. D. (2007). The cost of event-based prospective memory: salient target events. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 33(4), 734.

- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, M. C., Moghekar, A. R., O'Brien, R. J. ve ark. (2016). Hypothetical preclinical Alzheimer disease groups and longitudinal cognitive change. *JAMA neurology*, 73(6), 698-705.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, J., Wang, M. C., Moghekar, A. ve ark. (2017). Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 60, 164-172.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M. ve ark. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Spíndola, L. ve Brucki, S.M.D. (2011). Prospective memory in Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(2), 64-68.
- Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H. ve Reed Murtagh, F. (1995). An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 8(6), 429-431.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Stern, Y., Tang, M. X., Denaro, J. ve Mayeux, R. (1995). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(5), 590-595.
- Stern, Y., Varangis, E. ve Habeck, C. (2021). A framework for identification of a resting-bold connectome associated with cognitive reserve. *Neuroimage*, 232, 117875.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Studart Neto, A. ve Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?. *Dementia & Neuropsychologia*, 10, 170-177.

- Sugden, N., Thomas, M. ve Kiernan, M. (2021). A scoping review of the utility of self-report and informant-report prospective memory measures. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-31.
- Tam, A., Dansereau, C., Badhwar, A., Orban, P., Belleville, S., Chertkow, H. ve Tam (2015). Common effects of amnesic mild cognitive impairment on resting-state connectivity across four independent studies. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 242.
- Tam, J.W. ve Schmitter-Edgecombe, M. (2013). Event-based prospective memory and everyday forgetting in healthy older adults and individuals with mild cognitive impairment, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(3), 279-290.
- Thinakaran, G. ve Koo, E. H. (2008). Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *Journal of Biological Chemistry*, 283(44), 29615-29619.
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A. ve Brodaty, H. (2010). Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 318-325.
- Thompson, C. L., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A. ve Brodaty, H. (2015). How valid are subjective ratings of prospective memory in mild cognitive impairment and early dementia?. *Gerontology*, 61(3), 251-257.
- Thompson, C. L., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., Kochan, N. A., Sachdev, P. ve ark. (2017). Prospective memory function and cue salience in mild cognitive impairment: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(10), 941-953.
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H. ve Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton facial recognition test and judgment of line orientation test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 31(2), 219-233.
- Troyer, A.K. ve Murphy, K.J. (2007). Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event-based prospective memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 365–369.
- Tucker, A. M. ve Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354-360.

- Uttl, B. ve Kibreab, M. (2011). Self-report measures of prospective memory are reliable but not valid. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, 65(1), 57.
- Valenzuela, M. J. ve Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*, 36(4), 441-454.
- Van den Berg, E., Kant, N. ve Postma, A. (2012). Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(4), 706-716.
- Van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., ve ark. (1991). Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*, 20(Supplement_2), S13-S20.
- Van Loenhoud, A. C., van der Flier, W. M., Wink, A. M., Dicks, E., Groot, C., Twisk, J. ve ark. (2019). Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: a paradoxical relationship. *Neurology*, 93(4), e334-e346.
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Kantarci, K. ve ark. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*, 138(3), 761-771.
- Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDonald, B. C., MaGee, T. R., Farlow, M. R. ve ark. (2013). Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 35(4), 751-760.
- Waiter, G. D., Fox, H. C., Murray, A. D., Starr, J. M., Staff, R. T., Bourne, V. J. ve ark. (2008). Is retaining the youthful functional anatomy underlying speed of information processing a signature of successful cognitive ageing? An event-related fMRI study of inspection time performance. *Neuroimage*, 41(2), 581-595.
- Walsh, S. P., Raman, R., Jones, K. B., Aisen, P. S. ve Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. (2006). ADCS prevention instrument project: the mail-in cognitive function screening instrument (MCFSI). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20, S170-S178.
- Wechsler, D. A. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised manual. New York: Psychological Corporation.

- Wechsler, D. A. (1987). Wechsler Memory Scale—Revised manual. New York: Psychological Corporation.
- Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y. ve Kirschner, M. W. (1975). A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(5), 1858-1862.
- WHO (2 Eylül 2021) *Dementia: Key Facts*. Erişim 27 Haziran 2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=Alzheimer's%20disease%20is%20the%20most,dependency%20among%20older%20people%20globally>.
- Wilson, B. A., Cockburn, J. ve Baddeley, A. D. (1985). In St. Edmunds, B. (Ed.), *The Rivermead Behavioural Memory Test*. U.K.: Thames Valley Test Company.
- Wilson, B. A., Evans, J. J., Emslie, H., Foley, J., Shiel, A., Watson, P. ve ark. (2005). The cambridge prospective memory test. London: Harcourt Assessment.
- Wilson, B. A., Greenfield, E., Clare, L., et al. (2008). *Rivermead Behavioural Memory Test—Third Edition (RBMT-3)*. San Antonio, TX: Pearson/PsychCorp.
- Wilson, B. A., Greenfield, E., Clare, L., Baddeley, A., Cockburn, J., Watson, P. ve Crawford, J. (2008). *The Rivermead Behavioural Memory Test – Third edition*. London: Pearson.
- Wirth, M., Villeneuve, S., La Joie, R., Marks, S. M. ve Jagust, W. J. (2014). Gene–environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and beta-amyloid burden. *Journal of Neuroscience*, 34(25), 8612-8617.
- Wolk, D. A., Dickerson, B. C., Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, Weiner, M., Aiello, M., Aisen, P. ve ark. (2010). Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional–executive network function in Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(22), 10256-10261.
- Yasuno, F., Kazui, H., Morita, N., Kajimoto, K., Ihara, M., Taguchi, A. ve ark. (2015). Low amyloid- β deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 919-926.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. ve ark. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.

- Yıldız, S. (2011). *Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın Türk Popülasyonu için Adaptasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yokes, M., Emre, M., Harmanci, H., Gurvit, H., Hanagasi, H., Sahin, H. ve ark. (2005). The apolipoprotein E (APOE) genotype in a Turkish population with Alzheimer's disease. *Balkan J Med Genet*, 8(1-2), 57-63.
- Yoshida, H., Terada, S., Honda, H., Kishimoto, Y., Takeda, N., Oshima, E. ve ark. (2012). Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *International Psychogeriatrics*, 24(1), 28-37.
- Zhang, Z., Cui, L., Huang, Y., Chen, Y., Li, Y. ve Guo, Q. (2021). Changes of regional neural activity homogeneity in preclinical Alzheimer's disease: compensation and dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 739.
- Zhou, T., Broster, L.S., Jiang, Y., Bao, F., Wang, H. ve Li, J. (2012). Deficits in retrospective and prospective components underlying prospective memory tasks in amnesic mild cognitive impairment. *Behavioral and Brain Functions*, 8:39.
- Zhou, B., Yao, H., Wang, P., Zhang, Z., Zhan, Y., Ma, J. ve ark. (2015). Aberrant functional connectivity architecture in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a whole-brain, data-driven analysis. *BioMed research international*, 2015.

FORMLAR

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

"Hafif Kognitif Bozuklukta ve Subjektif Kognitif Bozuklukta Prospektif Bellek" başlıklı bu çalışmada, çeşitli bilişsel şikayetleri olan insanların, gelecek zaman için yapılması planlanan ve vakti geldiğinde yapılması hatırlanıp faaliyete dökülen olaylarla ilgili bellekleri incelenmektedir. İleriye yönelik (prospektif) bu belleğe ilişkin ölçümler ile, kişilerin beyin yapısı ve işlevselliği, çeşitli nöropsikolojik değerlendirmeleri ve biyoişaretleyici değerleri arasındaki ilişki araştırılacaktır.

Bu sebeple, gönüllü katılımcılara bellek, dikkat, yürütücü işlevler gibi bilişsel süreçleri değerlendirmeye yönelik bir takım nöropsikolojik testler uygulanacaktır. İleriye yönelik belleğe ilişkin değerlendirme bilgisayar üzerinde uygulanan bir testin yanı sıra, bazı görevler verilerek gerçekleştirilecektir. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazı aracılığıyla beyin yapısı ve işlevselliği ile ilgili bir kayıt yapılacaktır. Araştırmada kağıt-kalem kullanılarak uygulanacak nöropsikolojik testler yaklaşık 90 dakika, bilgisayar üzerinde gerçekleştirilecek olan uygulamalar yaklaşık 90 dakika ve MR çekimi ise yaklaşık olarak 30 dakika sürecektir. Yapılacak olan uygulamaların 3 ayrı oturumda, size uygun olacak bir zamanda yapılması planlanmaktadır.

Çalışma kapsamında katılımcıların, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış ve Hareket Bozuklukları Kliniği'ne yapılan başvuru sonrasındaki teşhis, tedavi ve klinikte yürütülmüş araştırmalar sürecinde daha önceden toplanmış olan nöropsikolojik ölçümleri, MRG ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyoişaretleyici değerlerine ilişkin verileri değerlendirme sürecine dahil edilecektir.

Bilişsel becerilere ilişkin değerlendirmeler, sözel olarak, kağıt-kalem kullanılarak veya bilgisayar uygulaması aracılığıyla yapılan ölçümleri içerir. Bu ölçümler, herhangi bir girişimsel müdahale içermemekte ve katılımcılar için sağlığa zararlı bir durum ve risk teşkil etmemektedir.

MRG, büyük mıknatıslarla oluşturulan güçlü manyetik alan içinde radyo dalgaları kullanılarak belirli anatomik yapıları, diğer yapılardan net olarak ayırt etmek, sağlıklı ve hastalıklı dokular arasındaki farklılıkları saptamak ve tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. MR cihazı, silindirik biçiminde bir yapıda olup, kayıt sırasında mümkün olduğunca hareketsiz olarak bu cihazın içinde yatar vaziyette bulunmayı gerektirmektedir. MR cihazının insan vücuduna ve sağlığına bilinen bir olumsuz etkisi yoktur. Tedbir amacıyla hamile bayanların girmesi istenmemektedir. MR cihazı yüksek bir manyetik alan oluşturduğu için bu tetkik sırasında kalp pili,

işitme cihazı, damar stenti, anevrizma klipsi, kredi ve diğer banka kartları ile cep telefonu gibi manyetik ortamdan etkilenen cihazlarla girilmesi yasaktır. Ayrıca kapalı alanda bulunma korkusu olan kişiler de MR çekimine alınmamaktadır. Bu araştırmada da, katılımcıların ve eşyalarının korunması adına alınmayacaklardır.

Bu araştırmaya, 40 yaş ve üzeri, en az ilkokul mezunu, HKB-hafif kognitif bozukluk tanısı (HKB grubu için) ve subjektif bellek şikayetleri dışında herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığa sahip olmayan toplamda 60 gönüllü katılımcı alınması planlanmaktadır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına ve istediğiniz anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilme hakkına sahipsiniz. Araştırmacı tarafından gerek görüldüğü takdirde araştırma dışı bırakılmanız söz konusu olabilir.

Katılımınız sayesinde elde edilen veriler tarafımızdan değerlendirilip araştırmada kullanılacaktır. Size ait tüm bilgiler her koşulda gizli tutulacaktır. Sadece araştırmanın izleyicileri ve resmi makamlar gerektiğinde bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait bilgilere ulaşabilirsiniz. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, durum size bildirilecektir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Sizden ya da bağlı bulunduğunuz kurumdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun çıkması durumunda gönüllünün ya da yakınının bilgi almak için ilişki kuracağı kişilere ait iletişim bilgileri aşağıda belirtilmiştir.

Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT

Gülcan ÖZTÜRK

Telefon:

Telefon:

E-posta:

E-posta:

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Prof. Dr. İ. Hakan Gürvit gözetiminde Gülcan Öztürk tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış ve Hareket Bozuklukları Kliniği'nde bilimsel bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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

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

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Hakan Gürvit'i, (0212) 414 20 00 – 31291 numaralı telefon ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa Fatih/İstanbul adresinden; Gülcan Öztürk'ü 0532 264 2010 numaralı telefon ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Çapa Fatih/İstanbul adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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

Gönüllünün;

Adı ve soyadı :

Tarih :

Telefon no :

İmza :

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının;

Adı ve soyadı :

İmza :

Gerekliyse rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kişinin;

Adı ve soyadı :

Tarih :

Görevi :

İmza :



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA VE SUBJEKTİF KOGNİTİF BOZUKLUKTA PROSPEKTİF BELLEK

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
9	acikerisim.gelisim.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1