DOI: 10.4274/npa.y6036

Devinime İlişkin Kortikal Potansiyellerin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Orta Evre Alzheimer Hastalığı'nı Değerlendirmede Nöropsikolojik Testler ile Korelasyonu

Correlation with Neuropsychological Tests and Movement Related Cortical Potentials in Assesing Mild Cognitive İmpairment and Middle Stage Alzheimer's Disease

Muzaffer MUTLUER[1], Figen GÜNEY[2], Süleyman İLHAN[,2]

[1]Karaman Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Karaman, Türkiye

[2]Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer Hastalığı (AH) önemli bir toplum sorunu haline gelmiştir. AH, erken dönemde tanı konulduğunda seyrinin yavaşlatılabildiği, kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Hafif bilişsel bozukluk (HBB) bellek ve diğer kognitif yetilerin etkilenebildiği normal yaşlanma ile demans arasındaki ara bölge olarak tanımlanan klinik tablodur. HBB yılda ortalama %15 oranında farklı türlerdeki demans sendromuna dönüşebilen aktif bir süreçtir. Günümüzde HBB ve AH'nın tanısında, klinik izleminde ve HBB'den AH'ye ilerleyen klinik süreçte elektrofizyolojik incelemelerin kullanımı yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin yanında sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmada Devinime İlişkin Kortikal Potansiyellerin (DİP) yukarıda bahsedilen durumlarda kullanılabilecek elektrofizyolojik bir test olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada Mini mental durum testi, Sözel bellek süreçleri testi, Saat çizme testi, Geriatrik depresyon ölçeği, Stroop testi, İşlevsel faaliyetler anketi, Benton yüz tanıma testi, Global yıkım ölçeğinden oluşan nöropsikoljik test bataryası kullanılarak NINCDS-ADRA ve DSM-IV tanı kriterlerine göre AH tanısı konulan 20 hastada ve Petersen kriterlerine göre HBB tanısı konulan 20 hastada DİP kayıtlaması yapılmıştır. Elde edilen potansiyellerin latans ve amplitüd değerleri, 25 normal kontrol olgusunun latans ve amplitüd değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: AH, HBB ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DİP dalgası AH grubunda HBB grubuna göre, HBB grubunda da kontrol grubuna göre daha geç ortaya çıkmıştır. AH grubunda motor potansiyel (MP) amplitüdü HBB ve kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

Sonuç: DİP'in AH tanısında ve klinik izleminde kullanılabileceği gibi HBB'nin AH'ye ilerlemesini de gösterebilecek elektrofizyolojik test olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. *(Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 9-14)*

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, devinime ilişkin kortikal potansiyel

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia, has become an important public health issue. There is no definite cure for AD, however, early diagnosis can slow the course of the disease. Mild cognitive impairment (MCI) is a clinical entity defined as the transition between dementia and normal aging in which memory and other cognitive abilities can be affected. MCI is an active process that can convert to different forms of dementia at a rate of approximately 15% per year. Currently, the use of electrophysiological techniques in diagnosing and clinical monitoring of MCI and AD, and during the clinical course of progression from MCI to AD, is limited as compared with structural and functional imaging techniques. In the current study, we aimed to demonstrate that the movement-related cortical potential (MRCP) test is an electrophysiological test that can be used in the above-mentioned conditions.

Methods: In the current study, MRCPs were recorded in 20 patients diagnosed with AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria and, 20 patients diagnosed with MCI according to the Petersen criteria, by using a neuropsychological battery, including the mini-mental state examination, verbal memory processes test, clock-drawing test, geriatric depression scale, Stroop test, functional activities questionnaire, Benton facial recognition test, and the global deterioration scale. Latency and amplitude values of the MRCPs in patients were compared with latency and amplitude values of the MRCPs in 25 normal control cases.

Results: Comparison of the AD, MCI and control groups revealed that MRCP wave occurred later in the MCI group than in the control group, and occurred later in the AD group than in the MCI group. Motor potential (MP) amplitude in the AD group was lower as compared with the MCI and control groups.

Conclusion: In conclusion, the MRCP test can be used as an electrophysiological test in the diagnosis and monitoring of AD as well as in the monitoring of the clinical course of progression from MCI to AD. *(Archives of Neuropsychiatry 2013; 50: 9-14)*

Key words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, movement-related cortical potentials

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Yazışma Adresi/Correspondence Address: Dr. Muzaffer Mutluer, Karaman Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Karaman, Türkiye
Gsm: +90 533 499 69 77 E-posta: muzaffermutluer81@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 17.02.2011 **Kabul tarihi/Accepted:** 08.03.2012

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © *Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.*

Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 9-14
Archives of Neuropsychiatry 2013; 50: 9-14

Giriş

Alzheimer Hastalığı (AH) bellekte, mental işlevlerde ve edinilmiş entelektüel becerilerde ilerleyici bir çöküntü ile giden, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıklara ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklara neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık demans nedeni olan AH tüm demansların %50-70'ini oluşturmaktadır (1).

AH'de ilk belirtiler sinsi olarak başlar, hastalığın başlama zamanını kesin olarak bilmek mümkün değildir. İlk belirtiler silik ve belirsiz olup belirtiler başlamadan progresif yıkım senelerce sürer. Klasik olarak AH altı evreye ayrılır: 1. Presemptomatik dönem, 2. Preklinik dönem, 3. Çok erken (olası) Alzheimer Hastalığı, 4. Hafif dönem, 5. Orta dönem, 6. Ağır dönem.

Çok erken dönem (olası AH) silik de olsa kognitif bozukluk belirtilerinin görülmeye başladığı evredir. Hafif derecede unutkanlık, yeni şeyler öğrenme ve yeni bellek oluşturmada zorluk görülür. Bu nedenle bu dönemde hastalar aynı soruyu tekrar tekrar sorarlar. İş yaşamını devam ettirmekle birlikte performansı düşer. Karar verme yeteneğinde bozulma, yoğunlaşma zorluğu vardır. Anksiyete belirgindir. Bu durum hastanın yakınları tarafından fark edilmeyip gözden kaçabilir. Bu dönemdeki hastaların bir bölümü 'Hafif Bilişsel Bozukluk'' tanımlaması içine girerler (1,2). Orta dönem Alzheimer Hastalığı, belirtilerin belirginleştiği evredir. Toplum içinde günlük yaşam aktivitelerini yapabilmek için başkasının yardımına ihtiyaç gösterirler. Uygun destek görmeyen bu kişilerde kızgınlık ve şüphecilik gibi ruhsal reaksiyon sıktır. Uzak bellekte bozulma vardır. İyi bildiği çevrelerde bile kaybolabilirler. Sosyal karar verme yetenekleri bozulur. Hesap yapma bozulur (1,3).

AH tanısında ve izleminde elektrofizyolojik incelemelerin kullanımı yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının yanında sınırlı kalır. Elektrofizyolojik testler kognitif fonksiyon sırasında beynin fizyolojisini inceleme olanağı sağlar ve beyin bölgelerinin görev alma sırasını gösterir (4). Elektrofizyolojik testlerin geliştirilmesi ve yapılarının daha iyi anlaşılması ile AH tanısında, prognozun tayininde ve tedavisi için geliştirilen ilaçların etkilerinin araştırılmasında kolaylık sağlanabilir. AH tanısı ve izleminde kullanılan bu elektrofizyolojik yöntemlerden hiçbiri devinimin aktivasyon süresi hakkında bir bilgi vermez. DİP kendiliğinden istemli bir EEG aktivitesi olup hafıza sürecinden çok motor hazırlık sürecini yansıtan elektronegatif potansiyellerdir. DİP istemli bir hareketin başlatılması, sürdürülmesi ve hareketin hemen sonrasında saçlı deriden geri averajlama tekniği ile kayıtlanır. DİP hareket ile ilişkili nöral mekanizmaları araştırmak, motor sistemin karmaşık bağlantılarını aydınlatabilmek amacı ile başta hareket bozuklukları olmak üzere kognitif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarda kullanım olanağı bulabilmektedir (5).

AH' de elektrofizyolojik olarak yapılan ilk DİP çalışmalarında AH' nın erken ve orta döneminde motor ve kontralateral rolandik korteks performanslarının etkilenmediği ancak frontolateral, sentromedial ve ipsilateral rolandik kortekslerin etkilendiği gösterilmiştir (6).

Yöntem

Bu çalışmaya 20 "Hafif Bilişsel Bozukluk" tanılı olgu, 20 "Orta Evre Alzheimer Hastalığı" tanılı olgu alındı. Kontrol grubu olarak da yaş eşleştirmesi yapılan, herhangi bir demansiyel yakınması ve bulgusu olmayan 25 sağlıklı birey alındı (Tablo 1). Alzheimer grubunun yaş ortalaması 72,60 olup alt ve üst sınır yaşları ise sırası ile 60 ve 86 idi. HBB grubunun yaş ortalaması 71,25 olup alt ve üst sınır yaşları ise sırası ile 61 ve 81 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 68,48 olup alt ve üst sınır yaşları ise sırası ile 59 ve 86 idi. HBB ve Alzheimer grubunda hastalık süreleri yıl olarak değerlendirmeye alındı. HBB için ortalama 2,8 yıl idi ve en düşük ve en yüksek hastalık süresi sırası ile 1 ve 7 yıl idi. Alzheimer için ortalama 4,85 yıl idi ve en düşük ve en yüksek hastalık süresi sırası ile 2 ve 8 yıl idi.

Hastalara nörokognitif testlerden sırası ile:

1.Mini mental durum testi (7),
2.Sözel bellek süreçleri testi (8) ,
3.Saat çizme testi (9),
4.Geriatrik depresyon ölçeği (10,11) ,
5.Stroop testi(12,13),
6.İşlevsel faaliyetler anketi (14) ,
7.Benton yüz tanıma (15) ,
8.Global yıkım ölçeği (16) uygulandı.

NINCDS-ADRA ve DSM-IV tanı kriterlerine göre olası AH tanısı ve Petersen kriterlerine göre HBB tanısı konuldu (17,18,19).

DİP kayıtlamaları, motor potansiyelin (MP) daha iyi elde edildiği kontrlateral motor korteksten olacak şekilde, uluslar arası 10-20 sistemine göre saçlı deri üzerinden C3 ve C4 noktasına yerleştirilen Ag-AgCl yüzeyel disk elektrotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Uyarılmış potansiyeller ve EMG dalga kayıtlamaları üst ve alt frekansı sırasıyla 0,1-50 Hz şeklinde "band-pass" filtresi ile gerçekleştirildi. Elektrot empedansları 5 kiloohm (kΩ) altında olacak şekilde ayarlandı ve kulak memelerine yerleştirilen elektrot referans elektrot olarak kullanıldı. Toprak elektrot ise Fpz noktasına bir yüzeyel disk elektrot kullanılarak bağlandı. DİP dalga formunu tetiklemek için olgunun yaklaşık 5 saniye aralıklarla ve kendi isteği ile sağ elinde tuttuğu kalemin butonuna başparmağı ile basıp bırakması söylendi. Benzer işlem olgunun sağ elinde sayı saymayı takiben, sol elinde ve sol elinde sayı saymayı takiben olmak üzere toplam 4 kayıt alındı. EMG kayıtlamaları için sağ veya sol tenar bölgeye (fleksör pollicis brevis kası yerleşim bölgesine) iki yüzeyel disk elektrot bağlandı. Her defasında 50 tetikleme yapılarak en az iki DİP kayıt trasesi elde edildi. Analiz zamanı devinimin başlamasından 1600 msn öncesinden başlamak üzere geri averajlama yöntemi ile toplam 2 saniye olacak şekilde ayarlandı.

Kayıtlama işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen DİP dalga traseleri tek tek analiz edildi. İlk olarak kortikal negativitenin başlangıç noktası (N0) latansı (milisaniye: msn) ölçüldü. Daha sonra motor potansiyel (M1) olarak belirlenen EMG aktivitesinden hemen önceki dalganın en yüksek tepe noktasının amplitüdü mikrovolt (μV) olarak ve EMG aktivitesinden ne kadar önce oluştuğu msn olarak ölçüldü. M1'den hemen önce ortaya çıkan (Negatif Slop: NS) yükseklik (N1) amplitüdü μV birimi ile ölçüldü. Erken faz ölçümleri için N1 tepe noktasından 500 ve 650 msn önceki noktaların amplitüdleri de (sırası ile N500 ve N 650) μV olarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 programı kullanıldı. İkili grupların analizinde bağımsız gruplarda T-testi, üç grubun karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular

1. AH grubunda tüm tetiklemeler ile ortaya çıkan DİP kayıtlarında BP (N0) latansı HBB ve kontrol grubuna göre daha geç çıkmıştır. Bu latans gecikmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). HBB grubunda da tüm tetiklemeler ile ortaya çıkan DİP kayıtlarında N0 latansı kontrol grubuna göre daha geç ortaya çıkmıştır. DİP trasesindeki bu latans gecikmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 2, Grafik 1).

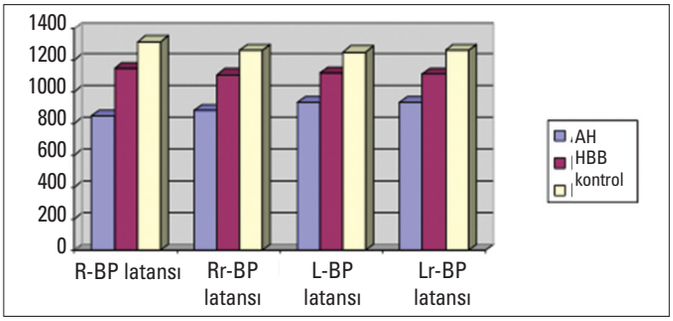
2. AH grubunda tüm tetiklemelerde MP amplitüdü kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. amplitüd düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). AH grubunda sadece sağ el rastgele tetikleme ile oluşan DİP analizinde MP amplitüdündeki düşme HBB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Sağ el ritmik ve sol el rastgele tetikleme ile oluşan DİP analizinde MP amplitüdü düşük bulunuş ancak istatistiksel anlama ulaşmamıştır. HBB grubunda tüm tetiklemelerde MP amplitüdü kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 3, Grafik 2).

3. AH grubu ile HBB grubunda yapılan nöropsikolojik testler ile DİP parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

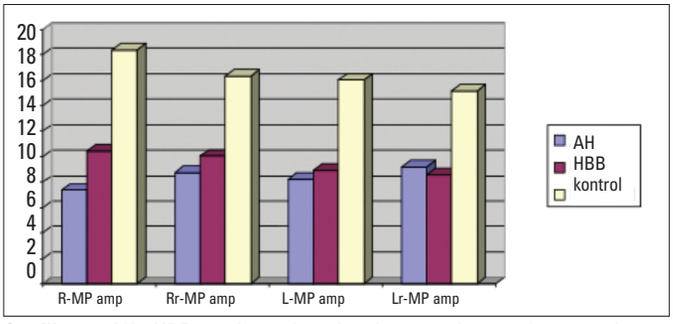
Tartışma

Yaşam koşullarının düzeltilmesi, çeşitli hastalıkların tedavisi veya kontrol edilebilir hale getirilmesi ile insan ömrü uzamıştır. Bu durum yaşlılıkla ilgili hastalıkların prevalansında artışa neden olmaktadır. Yaşlı popülasyonun arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık problemidir. AH entelektüel gerileme ile birlikte çeşitli nöropsikiyatrik davranışsal rahatsızlıklara ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklara neden olan progressif nörodejeneratif bir hastalıktır. AH kesin tedavisi olmayan erken dönemde tanı konulduğunda seyrinin yavaşlatılabildiği bir hastalıktır. Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) normal yaşlanma ile demans arasında kalan geçiş dönemi olarak kabul görmektedir. HBB ölçülebilir bilişsel bozulmanın olduğu ancak günlük yaşam aktivitelerinin korunduğu klinik durumdur.

Günümüzde HBB ve AH tanısında, HBB'nin AH'ye ilerlemesinde fonksiyonel ve yapısal görüntüleme yöntemleri, amiloid görüntülemesi, BOS ve serum biyo-işaretleyicileri, genetik belirteçlerin kullanımı pahalı ve ulaşılması zor incelemelerdir. Karas ve arkadaşları "Voxel Based Morphometry" yöntemi ile Alzheimer Hastalığı' na dönüşen Amnestik HBB olgularında sol lateral temporal lob ve sol parietal korteks, medial temporal lobda atrofi tespit etmişlerdir (20). Fleisher ve arkadaşları HBB'den AH'ye dönüşümü öngörmek açısından volumetrik MRG sonuçlarını klinik ölçeklerle karşılaştırmışlardır (21). Jack ve arkadaşları PET ile amiloid plak yoğunluğunu ve lokalizasyonunu belirleyen çalışma yapmışladır (22). Bu çalışmada amiloid işaretleyici "Pittsburgh Compound B" (PiB) ile işaretlenen plakları var olan HBB'si olan olguların plak yükü olmayan olgulara göre daha fazla AH'ye ilerlediği saptanmıştır (22). Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukta proton manyetik rezonans spektroskopi (H-MRS) ile yapılan çalışmada bellek şikayeti olan risk altındaki kişilerde metabolik değişiklikler olduğunu ve bu kişilerin tanı ve takibinde MRS faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (23). HBB olan olguları normal yaşlılardan ayırmada ve HBB'nin AH'ye dönüşümü tahmin etmede BOS Amiloid β1-42, total tau (t-tau) konsantrasyonları incelenmiş. Artmış t-tau ve azalmış Amiloid β1-42 kombinasyonun AH'ye dönüşüm riskini belirlediği bildirilmiştir (24). AH tanılı hastalarda ε4 aleli demansı olmayanlara göre daha fazla bulunmuş yine ε4 aleli pozitif HBB'lu hastalarda ε4 aleli negatiflere göre daha



Grafik 1. AH, HBB ve kontrol grubunda sağ el rastgele (R), sağ el sayı saydırılırken (Rr), sol el rastgele (L), sol el sayı saydırılırken (Lr) tetikleme ile oluşan N0 (BP) latansının dağılımı



Grafik 2. AH, HBB ve kontrol grubunda sağ el rastgele, sağ el sayı saydırılırken, sol el rastgele, sol el sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan MP amplitüdü dağılımı

Tablo 1. Açık alan testinde zaman ve davranış ölçütleri

Parametre	Kontrol	HBB	Alzheimer
Olgu Sayısı	25	20	20
Cinsiyet(K/E)	10/15	8/12	4/16
Yaş	68,48±7,47	71,25±6,58	72,60±6,69
Hastalık süresi(yıl)	-	2,80±1,44	4,85±1,53

Tablo 2. AH, HBB ve kontrol grubunda sağ el rastgele, sağ el sayı saydırılırken, sol rastgele, sol el sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan N0 latans (msn) değerleri

	AH	HBB	Kontrol
R-BP (msn)	-849,1±131,54●	-1149,9±126,28	-1315,6±103,16▲
Rr-BP (msn)	-880,1±101,75●	-1107,5±162,3	-1259,2±98,36▲
L-BP (msn)	-933,3±129,8●	-1118,7±123,2	-1251,12±108,68▲
Lr-BP (msn)	-931,8±114,79●	-1113,6±129,89	-1260±109,05▲

●AH grubunun HBB grubu ile karşılaştırıldığında p<0,05
▲AH ve HBB grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p<0,05

fazla kognitif bozuma gösterdiği bulunmuştur (25). Teng ve arkadaşları HBB'deki nöropsikiyatrik belirtilerin AH'ye ilerlemeyi öngördürücü olduğunu belirtmişlerdir (26).

HBB ve AH tanısında elektrofizyolojik incelemelere daha az başvurulsa da, bu incelemelere kognitif fonksiyon sırasında beynin fizyolojisini inceleme olanağı sağlarlar ve beyin bölgelerinin görev alma sırasını gösterirler. Bu elektrofizyolojik testlerin iyi anlaşılması ile HBB ve AH tanısında, HBB'nin AH'ye ilerlemesini göstermede, tedavi için geliştirilen ilaçların etkilerinin araştırılmasında kulanım olanağı bulabilir. Bu amaçla olaya ilişkin potansiyeller (P300) ve EEG gibi elektrofizyolojik incelemeler kullanılabilmektedir ancak bu yöntemlerin hepsi hareketin aktivasyon süresi hakkında yetersiz kalmaktadır. Devinime ilişkin kortikal potansiyeller (DİP) bu amaçla kullanılabilecek olay ilişkili kortikal potansiyel olabilir. AH' de DİP ilk kez Babiloni ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (6). Bu çalışmada AH' de erken ve orta dönemde motor ve kontralateral rolandik korteks performanslarının etkilenmediği ancak frontolateral, sentromedial ve ipsilateral rolandik kortekslerin etkilendiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda DİP' in AH' nin erken dönemlerinden itibaren özellikle hareketin başlangıcından sorumlu suplemanter motor alan ve senserimotor korteksin etkilendiği görülmüştür.

AH hastalarında DİP'i Yılmaz'da kullanmıştır (28). Yılmaz'ın çalışmasında AH'li hastalarda DİP'te başlangıç latansında gecikme, MP ve erken faz amplitüdlerinde düşme tespit edilmiştir. Hastalara verdiği kolinerjik tedavi ile kortikal negativitenin daha erken ortaya çıktığı ve M1- N1 amplitüdlerinde artma olduğunu saptamıştır. Bunun sonucu olarak da DİP'in AH'nin tanı aşamasında ve klinik izleminde elektrofizyolojik yöntem olarak kullanılabileceğini, AH'de kolinerjik tedavinin DİP dalgasının başlangıç sürecine ve hazırlık dönemine etkisi olduğunu belirtmiştir (28). Yine Yılmaz çalışmasında AH' de DİP jeneratörleri olan suplementer motor alan ve sensorimotor alana ulaşan nöronal girdilerin anormal olduğunu belirtmiştir. Bunun sonucu olarak ta AH' de hareket hazırlığı sırasında frontal motor ağdaki bozulmanın motor ön hazırlığın kaybıyla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (27,28).

Literatürde DİP'in AH' de kullanılmasına karşın bizim çalışmamız olan DİP'in; HBB' li olgulardaki kullanımı ve değeri, HBB'nin AH'ye ilerlemesini göstermedeki yerini içeren çalışmaya rastlanmamıştır.

DİP, istemli bir hareket hazırlığının başlatılması, sürdürülmesi ve hareketin hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan elektronegatif potansiyellerdir. DİP oluşumunda primer motor korteks, superior parietal korteks, sensorimotor bölge, SMA ve subkortikal yapıların rolü olduğu belirtilmektedir.

Biz bu çalışmada AH, HBB ve kontrol olgularında DİP kayıtlamaları yaptık. Bu kayıtlardaki DİP parametrelerini birbirleri ile karşılaştırarak HBB ve AH tanısında bu parametrelerin yerini ve HBB'li olguların AH'ye dönüşümünü göstermedeki etkilerini araştırdık. Yine HBB ve AH'li hastalara nöropsikolojik testler uygulayarak bu testlerin DİP parametreleri ile korelasyonuna baktık. Yaşlılarda yapılan DİP çalışmalarında amplitüdlerde düşme saptanmış, frontal lob disfonksiyonlu hastalarda da DİP latansında kısalma olduğu bildirilmiştir (29). DİP çalışmalarının çoğu Parkinson hastalarında yapılmış ve özellikle erken faz amplitüdlerinde düşme olduğu gösterilmiştir (30,31). Parkinson hastalarında yapılan bazı çalışmalarda da DİP latansında kısalma dikkati çekmiştir (32). Yılmaz'ın Alzheimer Hastalarında yaptığı DİP kayıtlamasında DİP dalgası daha geç ortaya çıkmış, motor potansiyel ve erken faz amplitüdleri daha düşük bulunmuştur. Hastalara verilen kolinerjik tedavi ile DİP latanslarında düzelme, motor potansiyel, erken ve geç faz amplitüdlerinde artış gözlemiştir (5). Biz bu çalışmada AH' de HBB ve kontrol gruplarına göre tüm tetiklemelerde DİP başlangıç latansını geç bulduk. Sağ el ritmik tetikleme ile oluşan DİP kayıtlamalarında başlangıç latansı ortalama AH' de 849 msn, HBB' de 1149 msn ve kontrol grubunda 1315 msn olarak elde ettik. Benzer latans gecikmesi sağ el rastgele, sol el ritmik ve sol el rastgele tetiklemeler ile de elde edilmiştir. Yani bir anlamda AH'de kortikal negativitenin HBB ve kontrol grubundan daha geç ortaya çıktığını saptadık. HBB grubunda da latans gecikmesi kontrol

Tablo 3. AH, HBB ve kontrol grubunun sağ el rastgele, sağ el sayı saydırılırken, sol rastgele, sol el sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan MP amplitüd (μV) değerleri

	AH	HBB	Kontrol
R-MP	7,359±3,1822▪	10,451±2,7895	18,3816±5,1142●
Rr-MP	8,752±2,699	10,055±2,867	16,362±5,265●
L-MP	8,222±2,674	8,933±3,861	16,031±4,830●
Lr-MP	9,2205±2,7958	8,6025±3,3257	15,1516±5,226●

●AH, HBB grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p<0,05
▪AH grubu HBB grubu ile karşılaştırıldığında p<0,05

Tablo 4. AH, HBB ve kontrol grubunun mini mental durum testi değerleri

	AH	HBB	Kontrol
Mini mental durum testi	14,75±2,67●	23,80±2,65▪	28,36±1,55

▪HBB grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında p<0,05
●AH grubu ile HBB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında p<0,05

Tablo 5. AH ve HBB grubunun nöropsikolojik test değerleri

	AH	HBB	Kontrol
Saat Çizme	1,15±0,88	3,10±1,12	<0,05
Global Yıkım Ölçeği	4,65±0,67	2,20±0,41	<0,05
İşlevsel faaliyetler anketi	18,85±4,34	1,15±1,18	<0,05
Benton yüz tanıma	11,90±3,24	17,95±2,26	<0,05
Stroop testi	208,70±58,76	72,75±36,10	<0,05
Sözel bellek süreçleri testi-anlık hatırlama	1,90±1,17	3,55±1,43	<0,05
Sözel bellek süreçleri testi-uzun süreli hatırlama	5,65±1,09	9,80±1,77	<0,05
Sözel bellek süreçleri testi-toplam hatırlama	7,65±1,09	12,75±1,33	<0,05
Geriatrik depresyon ölçeği	5,75±2,05	5,90±3,37	0,986

grubuna göre geç elde edildi. Bu durum bize DİP analizinde başlangıç latansında gecikmenin HBB'den AH'ye geçişi gösterebileceğini düşündürmektedir.

Deecke ve Kornhuber küçük ve zor bulunan bir hedefe yönelik devinimlerin tetiklenmesiyle elde edilen DİP MP amplitüdlerinin yüksek, kolay devinimlerin tetiklemesi ile düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (28). Seren'in çalışmasında da işitme engelli çocuklarda MP, normal işitmesi olan çocuklardakine göre düşük amplitüdlü elde edilmiştir (33). Bu durum normal işitmeli çocuklara göre görsel hedefin işitme engellilerde, işitmenin görsel kompanzasyonu nedeniyle kolaylaştırılmış olabileceği ihtimaliyle açıklanmaya çalışılmıştır. Akça'nın çalışmasında ise bu bilgiye ters çıkan Multipl Skleroz'lu hastalarda rastgele sol tetikleme ile elde edilen DİP'te MP amplitüdü basit matematik işlemi ardından tetikleme ile elde edilene göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç basit matematik işlemini takiben tetiklemenin zor bir tetikleme varsayılmasının yanlışlığı ile açıklanmıştır (34). Bu çalışmada hareketin gerçekleşmesi ile ilgili süreci yansıtan motor potansiyel (MP) amplitüdleri AH'lerde düşük bulunmuştur. AH ile HBB karşılaştırıldığında sadece sağ el rastgele devinim ile oluşan DİP analizinde MP amplitüdü istatistiksel anlama ulaşmıştır. AH ve HBB grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MP amplitüdünde düşme anlamlı bulunmuştur. AH grubunda sağ rastgele tetikleme ile oluşan MP amplitüdü 7,3±3,1,sağ el ritmik tetikleme ile oluşan MP amplitüdü 8,7±2,6,sol el rastgele tetikleme ile oluşan MP amplitüdü 8,2±2,6, sol el ritmik tetikleme ile oluşan MP amplitüdü 9,2±2,7 olarak bulundu. Bu sonuçlar Deecke ve Kornhuber küçük ve zor bulunan bir hedefe yönelik devinimlerin tetiklenmesiyle elde edilen DİP MP amplitüdlerinin yüksek olması tezi ile örtüşmektedir. MP amplitüdünde düşme AH'de istemli hareketin gerçekleşmesi sürecinde de yetersizlik olduğunu, kontralateral primer motor alan yanında kontralateral sensorimotor korteksin de etkilendiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada DİP analizi N1 amplitüdleri karşılaştırıldığında AH'de HBB ve kontrol grubuna göre, HBB' de kontrol grubuna göre amplitüd düşmeleri olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da M1 amplitüd ölçümünün NI amplitüd ölçümüne göre daha hassas olduğunu göstermiştir. HBB'den AH'ye ilerledikçe M1 ve N1 amplitüd düşmesi, HBB klinik takibi ve AH' ye dönüşümü gösterebileceği düşünülebilir.

Mini mental durum testi (MMDT) başta demansiyel sendrom olmak üzere tüm bilişsel bozukluklarda yaygın olarak kullanılan bir testtir. Ancak bilişsel bir bozuklukta tek başına ölçüt olarak alınamaz ve demansta tanısal olarak kullanılamaz. MMDT demansın progresyon hızını, fonksiyonel bozukluk alanlarını gösterebilir, tanıya destek olabilir ve tedavide kullanılan ajanların etkisini monitörize edebilir. Çalışmamızda MMDT skorunu ortalama AH'de 14, HBB'de 23 ve kontrol grubunda 28 bulduk. Yine AH'li hastalara yapılan saat çizme testinde HBB göre toplam puanda düşme saptandı.

AH'de kognisyonla, hem temporal hem de frontal lob hasarı arasında korelasyon vardır. AH'de PET ve SPECT çalışmalarında her iki posterior parietal ve temporal kortekslerde kan akımı ve glukoz kullanımının azaldığı, hastalığın ileriki safhalarında ise bu anormalliğe frontal korteksin katıldığı gösterilmiştir. AH'de yapılan çalışmalarda nöropsikolojik test skorlarında kontrollere göre önemli derecede düşüklük elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda bütün nöropsikolojik testlerde HBB'den AH'ye geçtikçe test skorlarında anlamlı düşme tespit edilmiştir.

Prefrontal korteks düşünme, davranış, kişilik, dikkat, bellek ve öğrenme ile ilişkilidir. Amnestik HBB bellek dışı bilişsel işlevlerin (yürütücü fonksiyonlar, dikkat) bozulmadığı, demansın olmadığı klinik durumdur. HBB'li hastalara yapılan otopside frontal kortekste nörofibriler yumakların olmadığı, sadece senil plakların olduğu gösterilmiştir . AH'de patolojik değişiklikler orta temporal lob, limbik bölge ve temporal-parietal bütünleştirici bölgelerde daha yoğundur. Bizim çalışmamızda dikkat, düşünme, planlama, karar verme gibi frontal fonksiyonları gösteren nöropsikolojik testler hem HBB'li olgularda hem de AH'li olgularda bozulmuş olarak tespit edildi. Ayrıca AH'li hastalarda bu bozulma HBB'ye göre daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum HBB'li hastalarda yürütücü fonksiyonların klinik olarak bozulmamasına karşın elektrofizyolojik ve nöropsikolojik olarak bozulduğunu göstermektedir. Bu sonuç bize frontal lobun AH gelişmeden de etkilenebileceğini göstermiştir.

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda DİP kayıtlamalarının birçok parametresinde özellikle başlangıç latansında ki gecikme ve MP amplitüd ölçümlerinde ki düşme HBB'den AH'ye ilerlemeyi öngördürmektedir. DİP latansında ve amplitüdündeki değişme AH'de hastalığın erken döneminde frontal loba yansıdığını göstermektedir. Henüz bilişsel olarak etkilenmemiş HBB'li olgularda nöropsikolojik ve elektrofizyolojik olarak frontal fonksiyon bozukluğunun varlığını tespit edilebileceğini düşünüyoruz. Ucuz ve invaziv olmayan DİP kayıtlamasının AH ve HBB tanı aşamasında ve klinik izleminde kullanılabileceğini; ayrıca HBB'nin AH'ye ilerlemesini öngörmede de kullanılabilecek elektrofizyolojik bir test olabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Selekler K. (ed.) Modern Tıp Seminerleri:26 Alzheimer ve Diğer Demanslar. Ankara, Güneş Kitapevi 2003
2. Topçuoğlu E.S, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. Turkish Journal of Geriatrics 1998; 1:63-67.
3. Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları. Turkiye Klinikleri J Neurol 2003; 1:1-–5.
4. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. EÜ Basımevi, İzmir, 1994;22-35.
5. Yener G.G, Yılmaz M. Alzheimer Hastalığında Harekete İlişkin Kortikal Potansiyeller. Uzmanlık Tezi, 2003. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
6. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Del Percio C, De Pino G, Maestrini S, Priori A, Tisei P, Zanetti O, Rossini PM. Movement-Related Electroencephalographic Reactivity in Alzheimer Disease. Neuroimage 2000; 12:139-146.
7. Ertan T, Eker E, Güngen C. The Standardized Mini Mental State Examination for illiterate Turkish elderly population, 2nd International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Mental and Behavioral Disorders, Bursa,1999;22-24 Ekim.

8. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi (bir ön çalışma). Nöropsikiyatri Arşivi 1992; 29:196-206.
9. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklem üzerindeki norm belirleme ve geçerlilik-güvenirlilik çalışmaları. Turkish Journal of Geriatrics 2006; 9:136–142.
10. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res 1983; 17:37–49.
11. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. Nöropsikiyatri Arşivi 1997; 34:62-71.
12. Stroop JR. Studies of interferencein serial verbal reactions. Journal of Experimental Psycology 1935; 18:643-662.
13. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, Ufuk Matbaası, İstanbul 1997.
14. Selekler K, Cangöz B, Karakoç E. İşlevsel Faaliyetler Anketi'nin 50 yaş ve üzeri grupta Türk Kültürü İçin Uyarlama ve Norm Belirleme Çalışması. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 10:102-107.
15. Keskinkılıç C. Benton yüz tanıma testinin Türk toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu. Yüksek lisans tezi. İstanbul 1998.
16. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assesment of primary degenerative dementia Am J Psychiatry 1982; 139:1136-1139.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition text revision (DSM IV TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical daignosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ARDRA work group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34:939-944.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RC, Tangalos EG, Kökmen E. Mild Cognitive İmpairment: Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56:303-308.
20. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. NeuroImage 2004; 23:708-716.
21. Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, Jack CR, Aisen PS, Thal LJ. Hafif bilişsel bozuklukta volumetrik MRG'ye karşı klinik Alzheimer Hastalığı belirleyicileri. American Acedemy of Neurology 2008; 3:55-63.
22. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. Ann Neurol 2004; 55:306–319.
23. Azevedo D, Tatsch M, Hototian SR, Bazzarella MC, Castro CC, Bottino CMC. Alzheimer hastalığı ve demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukta proton spektroskopi: Toplum temelli bir çalışma. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25:491-500.
24. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow –up study. Lancet Neurol 2006; 5:228-234.
25. Petersen RC. Mild Cognitive İmpairment. Continuum. Dementia 2004;10:9-28.
26. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24:253-259.
27. Yener G, Yılmaz M, Oğuz M, Kurt P. Alzheimer's Disease Patients Generate Late and Generate Late and Reduced Cortical Activity For Movement Preparation. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 2010; 27:150-159.
28. Yılmaz M, Yener G, Oğuz M, Akdal G. Movement Related Cortical Potentials Are Correlated To Neuropsychological Tests In Early Alzheimer's Disease. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 2007; 24:307-313.
29. Feve A, Bathien N, Rondot P. Abnormal movement related potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry 1994; 57:100-104.
30. Deecke L,Englitz HG, Kornhuber HH, Scmidt G. Cerebral potantials preceding voluntary movement in patients with bilateral or unilateral parkinsonian akinesia.In: Desmedt JE ed. Progress in Clinical Neurophysiolgy. Karger, Basel 1977; 151-153.
31. Sarsu S. Parkinson Hastalığında Harekete İlişkin Kortikal Potansiyeller. Uzmanlık Tezi, 2000, İzmir.
32. Özkaynak S, Aktekin B, Yaltkaya K. Parkinson Hastalığında Devinime İlişkin Potansiyeller ve L-Dopa. Türk Nöroloji Dergisi 1998; 3:122-126.
33. Seren B.B. İşitme engellilerde görsel duyarlılığın uyandırılmış ve olaya bağlı uyandırılmış potansiyeller ile incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2008, KONYA
34. Akça A.H. Multipl Sklerozda devinime ilişkin kortikal potansiyeller. Uzmanlık Tezi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2008, Konya