



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YAŞLANMADA VE NÖRODEJENERASYONDA İŞLEVSEL
BAĞLANTISALLIĞIN, EMOSYONEL YÜZ İFADELERİ UYARANI VE
EEG OLAYA-İLİŞKİN KOHERANS YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**

SAMET HAKAN UZUNLAR

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN

İSTANBUL-2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : SAMET HAKAN UZUNLAR
Tez Başlığı : Yaşlanmada ve Nörodejenerasyonda İşlevsel Bağlantısallığın,
Emosyonel Yüz İfadeleri Uyarımı ve EEG Olaya-İlişkin
Koherans Yöntemi İle İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 03.01.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Prof.Dr. Bahar GÜNTEKİN	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof. Dr. Canan BAŞAR EROĞLU	İzmir Ekonomi Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Samet Hakan Uzunlar

ÖNSÖZ

Bu çalışmada koheransı temel göndermeleri ile açıklamaya çalıştım. EEG’de kullanılan başka işlevsel bağlantısallık yöntemlerine kimi yönlerden değinirken, akışı bozmamak adına görece az tuttum ancak koherans bulgularını tamamlayacak ölçüde yer vermeye çalıştım. Metindeki göndermeler iki amaçla bol tutulmuştur. İlk amaç deney bulgularını yorumlamaktır. İkinci amaç ise yaşlılardaki koherans çalışmalarını derlemektir. Bu nedenle, işbu çalışmada yalnızca olaya-ilişkin teta yanıtları çalışılmış olmasına karşın dinlenim durumuna ya da uyarılmış yanıtla da değinilmiştir. Yazıdaki Öz Türkçe sözcükler Dil Devrimini sürdürmek adına özenle yeğlenmiştir.

Bu cümleleri biraz da ileride okuduğumda çıkardığım dersleri anmak adına kendime not amaçlı yazıyorum. Yaşamın akışı, gelecekle ilgili ek tasarımlarım ve COVID-19 salgını gibi olağan dışı olaylar, ilk tez konum olan elektronörömodülasyonu bir süre rafa kaldırmama neden oldu. Bu tez konusu ise EEG’nin temellerini çok daha iyi kavramama aracı oldu. İşlevsel bağlantısallığa olan ilgim arttı. Sinir sisteminin çalışma ilkelerine ilişkin kavrayışım zenginleşti. Psikolog kimliğim sinirbilim uğraşıma anlayış bakımından çokça katkı sağlamanın yanı sıra derin sorgulamalarla yer yer köstek de oldu. Sonuçta ise vardığım kanı, umduğum çıktılar elde ettiğimdir. Türk psikologlarının sinirbilim alan yazını ve yöntemlerine yönelik ilgilerinin ağırlık kazanması gerektiğine tüm varlığımla inanıyorum.

Metni yazmada hak ettiğinden uzun bir süre geçirdiğimi kendime itiraf etmeliyim. Özellikle kuramsal ve uygulamalı açıdan neredeyse adım gibi bildiğim başlıkları bile kendime çıkardığım güçlükler nedeniyle uzun süre sonlandırmadım. İçeriğe ilişkin yeterlilik kaygıları güderek sonuç odaklı davranmadım. Sonundaki kazanımlarımı süreçteki duygularıma kurban ettim. Başka görüntüleme yöntemlerini öğrenmek, istatistik ve yazılım becerilerimi ilerletmek gibi hedeflerimde yol kat ettim ancak zafere ulaşamadım. Süreçteki en net kazanımım akademik yaşama yönelik gözlem oldu.

Yazıda gösterdiğim emek ve özene benim olduğum denli okuyucunun da inanması dileğiyle.

Samet Hakan Uzunlar

Kasım 2021

TEŞEKKÜR

Ailem, Prof. Dr. Bahar Guntekin, laboratuvar arkadaşlarım ve dostlarım olmasaydı bu çalışmayı gerçekleştiremezdim.

Öncelikle, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uygar yaşamı öğreten ve varlığını sürekli duyumsadığım aileme; ülkelere ve örnek yurttaşlığa yakınsamamı sağlayan dostlarıma; yetersiz koşullar ve olanaklar ile bile üretmenin olanaklılığını gösteren Psikoloji Ağı'na ve takım arkadaşlarıma; bana her zaman örnek olan, dostluğunu esirgemeyen ve yeri geldiğinde güdülenmemi sağlayan Tuba AKTÜRK'e; başta Ebru YILDIRIM olmak üzere sinirbilime ilişkin ilgimi ve vizyonumu tazeleyen laboratuvar arkadaşlarıma; ilk günden beri bilimsel etkinliğe katılmama cömertçe yol açan, elektronörofizyoloji alanıyla ilgili tüm çabalarımda emeği ve önderliği bulunan, laboratuvardaki iş ortamında ve ikili ilişkide yüksek sabrı ile sevgisini eksik etmeyen, örnek bir araştırmacı ve bilim insanı olmanın incelikleriyle ilgili bana profil oluşturan Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN'e; özellikle kilit bir kitap önerisiyle beni bu alana yönlendiren, manevi varlığını her gün duyumsadığımız Prof. Dr. Erol BAŞAR'a; bu tezimi 218S314 kodlu bilimsel araştırma projesince destekleyen TÜBİTAK'a; 218S314 kodlu projeye emek veren araştırmacılara ve gönüllülük sağlayan katılımcılara; bilgisizliğimle açıkça yüzleştiren özverili lisans ve yüksek lisans öğretmenlerime; olguculuğu ve kuşkuculuğu savunan, anlamsızı anlamlı kılan bilimcilere; tüm bunlar ve gelecekteki her şey için Mustafa Kemal ATATÜRK'e en derin ve yürektekilerimi borç bilirim.

İTHAF



Abim Salih Seçkin Uzunlar'a

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
ÖNSÖZ.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İTHAF	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3.1. Araştırmanın Amacı	4
3.2. Araştırmanın Hipotezleri.....	5
3.3. Araştırmanın Sayıtları	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Nörobilişsel Bozukluklar.....	7
4.1.1. Hafif bilişsel bozukluk (HBB)	7
4.1.2. Alzheimer demans.....	8
4.1.3. Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk.....	9
4.1.4. Parkinson demans.....	10
4.2. Nörodejenerasyon.....	11
4.3. Beyin bağlantısallığı.....	12
4.4. EEG	12
4.4.1. Yerleştirme	13
4.4.2. Montaj	14
4.4.3. Gürültü kaynakları (Yapay imlemler).....	15
4.4.4. Sinyalin parametreleri	16
4.4.5. Salınımlar	17
4.5. EEG’de bağlantısallık	18
4.6. Koherans.....	19

4.6.1. Ortak referans	21
4.6.2. Oylumsal iletim	21
4.7. Yaşlanmada ve Nörobilişsel Bozulmada Salınımlar	23
4.7.1. Sağlıklı yaşlılarda bağlantısallık	24
4.7.1.1. Spontan EEG	24
4.7.1.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans	25
4.7.1.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular	25
4.7.2. Amnestik Hafif bilişsel bozukluk hastalarında bağlantısallık.....	26
4.7.2.1. Spontan EEG koheransı	26
4.7.2.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans	27
4.7.2.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular	27
4.7.3. Alzheimer demans hastalarında bağlantısallık.....	28
4.7.3.1. Spontan EEG koheransı	28
4.7.3.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans	29
4.7.3.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular	31
4.7.4. Parkinsonlu Hafif Bilişsel Bozukluk ve Parkinson demans hastlarında bağlantısallık.....	32
4.7.4.1. Spontan EEG koheransı	32
4.7.4.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans	33
4.7.4.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular	34
4.8. Yaşlılarda Yüz İfadesi Çalışmaları ve Salınımlar	34
4.9. Tüm-Beyin-Çalışması (TBC) ya da Salınımsal Sinir Toplulukları Kuramı ..	35
4.9.1. Tüm-Beyin-Çalışması kuramının temel ilkeleri.....	36
4.9.2. Salınımsal beyin dinamiğinin mekanizmaları	36
5. METOT VE MATERYAL.....	42
5.1. Araştırmanın Yeri ve Süresi	42
5.2. Katılımcılar.....	42
5.2.1. Kapsama ve Dışlanma Ölçütleri.....	43
5.2.1.1. Genel Kapsama Ölçütleri.....	43
5.2.1.2. Genel Dışlama Ölçütleri	43
5.2.1.3. Grupların Kapsama Ölçütleri.....	43
5.3. Deney Tasarımı	44

5.4. Uyarın Seti – Emosyonel Yüz İfadeleri.....	45
5.5. EEG Kaydı Parametreleri ve Özellikleri	45
5.6. EEG Verisinin Analizi	47
5.6.1. Ön-işleme Aşaması	47
5.6.2. Bağımsız Bileşen Analizi	47
5.6.3. Dilimleme ve Temizleme	47
5.6.4. Uzamsal Filtre	48
5.6.5. Çapraz-spektrumların Hesaplanması.....	49
5.6.6. Koherans Analizi.....	49
5.6.7. İstatistiksel Analiz.....	51
6. BULGULAR.....	52
6.1. Beyin Yarıküreleri İçindeki Teta Bandı Bağlantısallık Farkları	52
6.2. Beyin Yarıküreleri Arasındaki Teta Bandı Bağlantısallık Farkları.....	57
6.3. Teta Bandı Bulgularının Özet Tablosu.....	60
6.4. Teta Koherans Değerleri	68
7. TARTIŞMA	70
7.1. Hafif Bilişsel Bozuklukta Görece Az Kayıp	74
7.2. Parkinsonda HBB ve Demansın Farklılaşması	76
7.3. Beyin bağlantısallığı.....	78
7.4. Kısıtlılıklar	80
8. SONUÇ.....	83
9. KAYNAKLAR	84
10. EKLER.....	111
10.1.Gönüllü Bilgilendirme Formu	111
10.2.Standardize Mini Mental Test	113
11. ETİK KURUL ONAYI.....	114
12. ÖZGEÇMİŞ.....	117

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AD	Alzheimer Demans
aHBB	Amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk
ANOVA	Varyans analizi
CDR	Klinik Demans Değerlendirme
CSD	Akım Kaynağı Yoğunluğu
EEG	Elektroensefolografi, Beyin Çizgesi Yöntemi
FFT	Hızlı Fourier Dönüşümü
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
Hz	Hertz
ICA	Bağımsız Bileşen Analizi
kΩ	Kilo ohm
NPT	Nöropsikolojik Test
PD	Parkinson Demans
PH	Parkinson Hastalığı
PHBB	Parkinsonlu Hafif Bilişsel Bozukluk

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 6.1.1. Intra-hemisferik koheransların gruplara göre karşılaştırıldığı çizgi grafiği	52
Şekil 6.1.2. Konumların hemisferler bakımından farklılaşmasını gösteren çizgi grafiği	53
Şekil 6.1.3. Gruplara özgü elektrot çiftlerindeki bağlantısallığı gösteren çizgi grafiği	54
Şekil 6.1.4. Yüz ifadelerine özgü intra-hemisferik koheransları gösteren çizgi grafiği	55
Şekil 6.1.5. Kızgın yüz ifadesinde santral-temporal bölgelerin zaman-frekans grafiği	56
Şekil 6.2.1. Gruplar arasındaki inter-hemisferik koherans farklarını gösteren çizgi grafiği	57
Şekil 6.2.2. Yüz ifadelerine özgü inter-hemisferik grup farklarını gösteren çizgi grafiği	58
Şekil 6.2.3. Bölgelere göre gruplar arası inter-hemisferik farkları gösteren çizgi grafiği	59
Şekil 6.3.1. Kızgın yüzde tüm gruplardaki koheransları gösteren topografik ağ grafiği	61
Şekil 6.3.2. Frontal inter-hemisferik (F3-F4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği	62
Şekil 6.3.3. Santral inter-hemisferik (C3-C4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği	63
Şekil 6.3.4. Temporal inter-hemisferik (T7-T8) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği	64
Şekil 6.3.5. Temporoparietal inter-hemisf. (Tp7-Tp8) koheransın zaman-frekans grafiği	65
Şekil 6.3.6. Parietal inter-hemisferik (P3-P4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği	66
Şekil 6.3.7. Oksipital inter-hemisferik (O1-O2) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği	67

TABLolar LİSTESİ

Tablo 5.2.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 6.3.1. İstatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmaları gösteren özet bulgu tablosu	60
Tablo 6.4.1. Grupların inter-hemisferik koherans ortalamalarını gösteren çizelge...	68
Tablo 6.4.2. Grupların intra-hemisferik koherans ortalamalarını gösteren çizelge...	69



1. ÖZET

YAŞLANMADA VE NÖRODEJENERASYONDA İŞLEVSEL BAĞLANTISALLIĞIN, EMOSYONEL YÜZ İFADELERİ UYARANI VE EEG OLAYA-İLİŞKİN KOHERANS YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

Bilişsel kayıpların eşlik ettiği nörobilişsel bozukluklarda ve sağlıklı yaşlanmada yüz ifadesi tanımaya ilişkin bilişsel performans etkilenmektedir. Bunun yanı sıra, yüz ifadelerine verilen beyin yanıtları arasında, belirli lokalizasyonlarla karakterize güç ve faz kitlenmesi farkları bulunmaktadır. Kortikal yıkımlara ve sağlıklı değişimlere bağlı beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantısallık değişimlerinin izi koherans ile sürülmüştür. 108 kişilik örneklem, sağlıklı yaşlı (n = 25, SY), hafif bilişsel bozukluk (amnestik n=25, aHBB ve Parkinsonyen n=15, PHBB) ve demans (Alzheimer n=25, AD ve Parkinson n=16, PD) içerikli 5 gruptan oluşmaktadır. Kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadesi uyarani sunulurken, 32-kanallı EEG kaydedilmiştir. Veri ICA ve CSD kullanılarak artifakt, ortak referans ve oylumsal iletim etkilerinden arındırılmıştır. Uyarani sonrası açığa çıkan (50-400 ms) teta yanıtlarının koheransın-büyüküğünün-karesi değerleri hesaplanmış ve Fisher'in-Z-değerine dönüştürülmüştür. Etkileşimler; F3, F4, C3, C4, T7, T8, Tp7, Tp8, P3, P4, O1, O2 kanallarının inter-hemisferik ve intra-hemisferik (Frontal ve santral merkezli) çiftleri kullanılarak, tekrarlı-ölçümler ANOVA modelleri ile karşılaştırılmıştır. İnter-hemisferik karşılaştırmalarda; genel grup farkı yoktur, sağ yarımküre soldan yüksek, frontal-temporoparietal ve santral-okspital bağlar frontal-okspitalden yüksek, kızgın yüz nötrden yüksek (özellikle santral-okspitalde) bağlantısallığa sahiptir. İnter-hemisferik karşılaştırmalarda; sağlıklılar Parkinson gruplarından yüksek, aHBB grubu demanslardan ve Parkinson gruplarından yüksek, kızgın yüz ifadesinde SY ve aHBB grupları AD, PHBB ve PD gruplarından yüksek, mutlu yüz ifadesinde ise aHBB grubu PD'den yüksek bağlantısallığa sahiptir. Emosyonel içerikli yüz işlemlenmesine yönelik işlevsel bağlantısallık amnestik tip hafif bilişsel bozuklukta korunmaktadır ve telafi mekanizması savıyla uyumludur. Alzheimer demans ve Parkinson gruplarında ise inter-hemisferik bağlarda düşmektedir. Parkinson gruplarındaki düşüş özellikle oksipital ağırlıklıdır ve bulgular korteks-altı yapıların bozunumunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: EEG, emosyonel yüz ifadeleri, işlevsel bağlantısallık, nörobilişsel bozukluklar, olaya-ilişkin koherans.

Çalışma TÜBİTAK tarafından Fransa-Türkiye İkili İş Birliği kapsamında yürütölen 218S314 kodlu bilimsel araştırma projesince desteklenmiştir.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN AGING AND NEURODEGENERATION BY EMOTIONAL FACE STIMULI AND EEG EVENT-RELATED COHERENCE

Cognitive performance of facial expression recognition is affected in aging and neurocognitive disorders accompanied by cognitive deficits. The present study aims to compare the elderly with or without different cognitive impairments with event-related EEG coherence in emotional facial expressions. 25 healthy elderly controls (HC), 25 amnesic mild cognitive impairment patients (MCI), 25 patients with Alzheimer's disease (AD), 15 patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PDMCI), and 16 patients with Parkinson's disease dementia (PDD) were included in the study. EEG was recorded while angry, happy, and neutral facial expressions were presented. The artifacts were rejected by using Independent-Component-Analysis and Current-Source-Density. Magnitude-squared coherence values of theta (4-7Hz, 50-400ms) responses were calculated. Inter-hemispheric and intra-hemispheric (frontal and central centered) pairs of F3, F4, C3, C4, T7, T8, Tp7, Tp8, P3, P4, O1, O2 channels were used. Two separate inter and intra hemispheric repeated-measures-ANOVA models were used for group comparisons. In intra-hemispheric comparisons; there was no general group difference, the right hemisphere was higher from the left, the frontal-temporoparietal and central-occipital pairs were higher from the frontal-occipital pair, and the angry face was higher from the neutral (especially central-occipital). In inter-hemispheric comparisons; healthy individuals were higher from Parkinson's groups, aHBB group was higher from dementias and Parkinson's groups, SY and aHBB groups were higher from AD, PHBB and PD groups under angry facial expression, and aHBB group was higher from PD under happy facial expression. Functional connectivity for emotional face processing was partially preserved in amnesic-type mild cognitive impairment, and this finding is consistent with the compensatory mechanism argument. The inter-hemispheric functional connectivity of Alzheimer's dementia and Parkinson's groups were decreased. The decline in Parkinson's groups was predominantly occipital-dominated, and the findings indicate degradation of subcortical structures.

Keywords: EEG, emotional facial expressions, event-related coherence, functional connectivity, neurocognitive disorders.

This thesis was supported by TUBITAK as part of the scientific research project coded 218S314 carried out within the scope of the France-Turkey Bilateral Cooperation.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan sinir sisteminin merkezi ve çevresel öğelerinin makro düzeyde ele alındığı bilişsel sinirbilim alanında, kortikal etkinliğin kaydedilmesi ve çözümlenmesi önemli bir çalışma alanıdır. Nörogörüntüleme yöntemleri aracılığıyla toplanan verinin, ileri analiz yöntemleri aracılığıyla yorumlanması; sinir sisteminin sağlıklı gelişimi ve bozukluklarına ilişkin bilgi birikiminin artmasını sağlamaktadır. Nörogörüntüleme temelli araştırmalardan elde edilen bilgilerin yaşlanmaya ilişkin anlayışı artıracığı ve tedavi olanaklarını artıracığı düşünülmektedir.

İyileşen sağlık hizmetleriyle birlikte genç yaşta ölümler azalmaktadır ve dünya nüfusuyla birlikte yaş ortalaması artmaktadır (231). Bununla birlikte yaşlılarda en sık görülen nörobilişsel bozulma sendromudur. Dünya genelinde yaşam beklentisinin artması, yaşlanmaya (65 yaş ve üzeri) bağlı hastalıkların ve sağlıklı yaşlanmanın araştırılmasının önem kazanmasına neden olmuştur. Bir nörodejeneratif demans türü olan Alzheimer, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyadaki 6'ncı en sık ölüm nedenidir (164). Türkiye'nin 2050 yılında, dünyada en çok Alzheimer hastasının görüleceği ülkelerde dördüncü sırada yer alacağı öngörülmektedir (240). Bu veriler ışığında; bozulma paternlerinin ayrıştırılabilmesi, risk faktörlerinin saptanması ve beyin rezervinin korunabilmesi açılarından önemli görülmektedir.

Doğumla birlikte başlayan yaşlanma; hücre düzeyinden sistemler düzeyine işlevsel ve yapısal değişimlerin gerçekleştiği doğal bir süreçtir. Sağlıklı yaşlanma, kişinin bilişsel becerilerinde yaş alma süreciyle birlikte kayıplar görülmesine karşın toplum normlarında seyretmesini tanımlamaktadır. Öte yandan, ilerleyen yaşla birlikte pek çok etmene bağlı olarak nörolojik ve bilişsel bozukluklar görülebilmektedir. Yaşa bağlı olarak doğal seyirde nöroplastisite kapsamında görülen kortikal yeniden düzenlenim (İng. cortical reorganization) olası işlev kayıplarını bir noktada karşılayabilmektedir (86). Yaşlanmayla birlikte değişik düzeylerde ve beyin bölgelerinde görülebilen nörobilişsel bozulmalar ise sinir sistemindeki değişimlere çeşitlilik katmaktadır.

Görsel uyaranlar aracılığıyla uyarana ilişkin beyin bölgelerinin etkinleştirilmesi, sağlıklı durumdan sağlıksız duruma doğru dönüşümü gösterebilmektedir. Afektif içerikli görseller gösterildiğinde beyin yanıtına bağlı hem beyindeki kan akışındaki

değişimler hem de beyin etkinliğinin elektromanyetik yansımaları, buna örnek verilebilmektedir (274).

Sağlıklı ve patolojik yaşlanmada görülen kortikal değişimlerin bir göstergesi bağlantısallıktır. Karşılıklı iletişimi gösteren işlevsel bağlantısallık ölçüleri aracılığıyla kortikal işlevlerdeki bozulmalar nesnel olarak gösterilebilmektedir. EEG koheransı ise bilişsel sinirbilim alanında uzun süredir kullanılan bayağı bir işlevsel bağlantısallık ölçüsüdür. Koherans dinlenim durumunda ölçülebileceği gibi uyaran sunumu koşulunda da ölçülebilmektedir. Belirtmek gerekir ki, uyaran sunumu sonrasında birden çok beyin bölgesi ve işlevi birlikte etkinlik göstermektedir. Görsel uyaran gösterildiğinde içsel dikkat (İng. endogenous attention) ve duygulanımla ilgili kortikal bölgeler etkinleşmektedir. Özellikle uyarının türüyle (modalite, İng. modality) ilişkili kortikal bölge (birincil duyu korteksi), çağrışım bölgeleri (asosiyasyon, İng. association) ve sonunda çok-türlü çağrışım bölgeleri sürece katılmaktadır (multimodal asosiyasyon, İng. multi-modal association). Görsel uyaran ve onun duygusal (emosyonel, İng. emotional) içeriği, korteks altı (İng. subcortical) yapılar ile yüksek düzenlenime sahip kortikal yapıların bütünleşik etkileşimini zorunlu kılmaktadır (Örneğin, amigdala, prefrontal korteks). Dolayısıyla, bu afektif içeriğin işlenmesi sırasında uzak ve yakın beyin bölgeleri arasında işlevsel bağlantısallıkta artış görülmektedir (254). Duygusal içeriğe sahip görsel uyarılarda (79) ve yüz algılamada (233) açığa çıkan, uzak beyin bölgeleri arasındaki koherans artışı hem farklı memeli türlerinde hem de değişik frekans bantlarında kanıtlanmıştır. Beyin dinamiği zaman ve frekans düzlemlerinde ele alındığında frekans bantlarının belirli işlevlerde öne çıktığı görülmektedir. Özellikle teta frekans bandında (θ : 4 – 7 Hz) gözlenen koheransın duygulanımsal (afektif, İng. affective) süreçlerde önemli rol oynadığına işaret eden bulgular bulunmaktadır (112).

3.1. Araştırmanın Amacı

Çalışmada yaşlanma ile seyredilebilen nörobilişsel bozulmaların beyindeki işlevsel bağlantısallıkta yarattığı değişimin elektriksel görüngülerinin açığa çıkarılması amaçlanmıştır. Patolojilere bağlı görülen neokortikal beyin bölgeleri arasındaki iletişim farkları elektromanyetik kuvvetin izlenmesi aracılığıyla incelenmiştir. Elektrik alan farklarının sayısallaştırıldığı EEG yöntemi ile sinyaller

kaydedilmiştir. Sinyaller arasındaki ilişkiler EEG koherans yöntemi ile somutlaştırılmıştır.

Bu araştırmada işlevsel bağlantısallıkta görülen yaşlanmaya ve nörobilişsel bozulmalara bağlı değişimler, 5 farklı deney grubu kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bunlar sağlıklı yaşlı, amnestik hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer demans, Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk ve Parkinson demans gruplarıdır. Deney düzeni kızgın, mutlu ve ifadesiz olmak üzere 3 farklı yüz ifadesinin gösterildiği sırada EEG kaydını içermektedir.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Sağlıklı yaşlılar, hafif bilişsel bozukluk (HBB) grupları ve bunama (demans) grupları arasında, bilişsel yıkıma bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesi beklenmektedir. Bunun yanı sıra, korteks altı yapıların bozulmasıyla ayrışan Parkinsonlu HBB (PHBB) ve demans (PD) gruplarının, doğrudan korteks yapılarının tutulduğu amnestik HBB (aHBB) ve Alzheimer demans (AD) gruplarından özellikle posteriyor bölgelerdeki değişimler bakımından ayrışacağı öngörülmektedir. Bu anlamda, yönsüz olarak tanımlanmış araştırma önsavları (hipotez, İng. hypothesis) şunlardır;

- H1 Önsavı: Sağlıklı yaşlı, aHBB, PHBB, AD ve PD grupları arasında işlevsel bağlantısallık bakımından fark vardır.
- H2 Önsavı: aHBB ve AD grupları ile PHBB ve PD grupları arasında arka beyin bölgelerindeki işlevsel bağlantısallık bakımından fark vardır.
- H0 Önsavı: Sağlıklı yaşlı, aHBB, PHBB, AD ve PD grupları arasında işlevsel bağlantısallık bakımından fark yoktur.

3.3. Araştırmanın Sayıltıları

Araştırmanın amacında, hipotezlerinde, yöntemlerinde, bulgularının değerlendirilmesinde ve sonuçlarının yorumlanmasında temel alınan kuramsal gerekçelendirme aşağıda yer alan sayıltılara (İng, assumption) dayanmaktadır:

- Tüm-Beyin-Çalışması kuramı, davranışı yordayan beyin dinamiğini elektronörofizyoloji verileri ile geçerli düzeyde açıklamaktadır (33). EEG'nin geçerliğine ilişkin alt sayıltılar, kuramın açıklandığı ilgili başlık altında göndermeleriyle tanımlanmıştır.

- İnsan yüzü uyarını hem bilişsel hem de duygusal olmak üzere farklı beyin bölgelerini etkinleştirmektedir (43,46) ve teta frekans bandı etkinin gözlenmesinde değerlendirilebilecek etkili bir sinyal parametresidir (107,108).
- Deneysel paradigmasında kullanılan Ekman ve Friesen'in (1976) yüz ifadeleri görsel uyaran seti (91), bilişsel ve duygusal beyin ağlarını uyarmada yeterlidir (108).
- EEG verisinin gürültüden arındırılması için kullanılan Bağımsız Bileşen Çözümlemesi (ICA) ve oylumsal iletim etkisinden arındırılması için uygulanan Laplacian dönüşüm temelli Akım Kaynağı Yoğunluğu (CSD) filtresi EEG sinyalinin elektrofizyolojik temsil gücünü korumaktadır (148,185).
- Büyüklüğün-karesinin hesaplanmasına dayanan (İng. magnitude-squared coherence) EEG olaya-ilişkin koherans değeri, işlevsel bağlantısallığı gösteren etkin bir yöntemdir (194).
- Tekrarlı Ölçümler ANOVA testi, EEG koherans verisinin araştırma kümeleri arasında fark bakımından karşılaştırmasında kullanılacak geçerli bir istatistiksel araçtır (141).

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Nörobilişsel Bozukluklar

Nörobilişsel bozukluklar ilerleyici olabileceği gibi geri dönüşlü ya da geri dönüşsüz nitelikte olabilmek üzere türlü nedenlerle baş gösterebilmektedir. DSM'in 5'inci sürümüne göre Alzheimer hastalığı, frontotemporal lob yozlaşması, Lewy cisimciği hastalığı, damar hastalığı, çarpmaya bağlı beyin yaralanması, madde/ilaç kullanımının yol açtığı nedenler, HIV enfeksiyonu, Prion hastalığı, Huntington hastalığı, başka sağlık nedenleri ya da bunların çoklu birleşimi nedeniyle nörobilişsel bozukluk belirtileri görülebilmektedir. Nörobilişsel bozukluklar yeğin (ağır, İng. major) ya da yeğni (hafif, ağır olmayan, İng. minor) olmak üzere belirtilerin yarattığı işlev yitimi göre iki kümede ele alınmaktadır (15).

Yeğin bozulmalar bunama (bunaklık, demans, İng. dementia) anlamına gelmektedir. Kişinin günlük yaşam, iş, toplumsal ilişkiler ve psikolojik durumundaki işlevselliğinin yitirilmesini belirtmektedir. Yeğni bozulmalar ise sayılan yönlerden kişinin işlevsizliğine neden olmayan ancak bilişsel alanlarında belirgin yitimlerin görüldüğü tanılardır. Yeğni durumların ayırıcı tanısında nöropsikolojik ölçerlerden (İng. test) yararlanılmaktadır. Nöropsikolojik testlerdeki norm verilerinden 1 ve/veya 1,5 standart sapma şaşması ile var olan yitim kanıtlanmaktadır.

4.1.1. Hafif bilişsel bozukluk (HBB)

Hafif Bilişsel Bozukluk ya da Hafif Kognitif Bozukluk ya da Yeğni Bilişsel Bozukluk (İng. Mild Cognitive Impairment) kişinin geçmiş bilişsel durumuna göre nesnel ölçütlerle gösterilebilir yitim yaşadığı ancak bunama düzeyinde bozulmaların görülmemesi dolayısıyla bireysel ve toplumsal işlevselliğini koruduğu bir nörobilişsel tanıdır (10). Hastalık bir ya da birden çok bilişsel alandaki kaybın nöropsikolojik test skorlarından yararlanılarak nesnel olarak kanıtlanması ile Öznel Bilişsel Bozukluktan (ÖBB) ayrılmaktadır (75). Kişinin geçmiş kişisel bilişsel kapasitesine ve rezervine ilişkin yeterli veri bulunmayan kişiler için karşılaştırma ölçütü, yaşı ve eğitim düzeyi gibi değişkenlerle temsil ettiği toplumsal kesimin norm verisidir.

HBB, adlandırmanın da ilk kez kullanıldığı Global Bozulma Ölçeği'nde (İng. Global Deterioration Scale, GDS), 3.evreyle (Hafif, yeğni) temsil edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerindeki Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği'nin (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA)

öne sürdüğü ölçütler; kişinin bilişsel sorununa ilişkin öznel yakınmasının bulunması, en az bir ya da daha çok bilişsel alandaki yitimin/yitimlerin nesnel ölçerler aracılığıyla norm ortalamasından olumsuz yönde 1,5 standart sapma ile gösterilmesi, yitimlerin sonradan ortaya çıkmış olması ve kişinin hem bireysel hem de toplumsal işlevselliğinin korunmasıdır. HBB; Bellek Yitimli (amnestik, İng. Amnestic), Çoğul Alanlı (İng. multi-domain) ve Bellek-Yitimli-Olmayan-Tek-Alanlı (İng. non-amnestic one-domain) olmak üzere üç alt türde kategorilenmektedir. Bellek dışında ya da belleğe eşlik eden bozulma alanları dikkat (uyanıklık, yoğulum), dil (lisan), görsel-uzamsal beceriler ve yürütücü işlevler olarak başlıca sıralanabilmektedir.

Alt türler ölüm oranı bakımından karşılaştırıldığında bellek-yitimli hafif bilişsel bozukluk hastaları (amnestik HBB, aHBB) en yüksek orana sahiptir ve APOE-ε4 alelinin varlığı ile ilişkisi gösterilmiştir (136). Bellek-yitimli HBB (aHBB) hastalarında, bozulmanın Alzheimer türü bunamaya dönüşme olasılığı, toplumda ve klinik gözlemlerde değişkenlik göstermekle birlikte %5.4 ile %16.5 arasındadır (280)*.

4.1.2. Alzheimer demans

Tanımlaması Alois Alzheimer tarafından yapılan Alzheimer hastalığı (AH) (11), vasküler demansla birlikte yaşlı toplumunda en sık görülen bunama türüdür. Bunama, dünya genelinde sağlıklı yaşlanmanın önündeki en ciddi engellerden birisi olarak görülmektedir. Yaşlanmayla birlikte merkezi sinir sistemi (MSS) etkinliklerinde görülen değişimlerin sonucu olarak belirli düzeyde performans kayıpları kesin olmamakla beklenmektedir. Öte yandan, kişinin bilişsel becerilerinde bireysel ve toplumsal işlevselliğinin yitirmesine neden olacak düzeydeki kayıplar bozukluk kabul edilmektedir. Alzheimer kaynaklı demansın öncü belirtisi ise bellek yakınmalarıdır (188).

Sinaptik bağlantıların yitilmesi ve doğrudan sinir hücrelerinin ölümüyle; başlıca limbik yapıların temporal ve frontal loblarla bağlantısı bozulmaktadır. Bu bozulmaların amiloid beta-peptit kaynaklı plakların ve tau-proteini kaynaklı nörofibriller yumakların geliştirdiği yangından kaynaklandığı[†] güçlü bir hipotezdir

* Bununla birlikte HBB tanısı almak, damar bozuklukları gibi birlikte seyreden hastalıklar da göz önünde bulundurulduğunda bunamaya varan bir hastalık seyrini yüksek ve anlamlı düzeyde açıklamaktadır (230).

[†] Alzheimer hastalığında ve bunamaya neden olabilen Parkinson hastalığının patogenezi birden çok nedene işaret etmektedir. Hastalığın nedeni (etiyojisi) tam olarak bilinmemekle birlikte apolipoprotein E (apoE) alelleri, amiloid prekürsör protein (APP) ve presenilin 1/2 (PS1, PS2) genleri gibi kalıtsal

(116,120,191). Bu doku bilimi bulguları hem AH'ye özgü olmadığı hem de yalnızca ölüm sonrası incelenebildiği için tanıda nöropsikolojik testlerin ve nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir (166,188). Türkiye'deki yaşlı örneklemeyle yapılmış çalışmalarda Alzheimer tipi demansın görülme sıklığı %8.4 (55 yaş) ile % 11 (70 yaş) arasında bulunmuştur (18,115).

Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar Enstitüsü & İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (İng. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS; & Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA) (188) ve Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (American Psychiatric Association - Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) (15,118); AH'nin tanısında bilişsel bozulmalara ve sinir sistemi bozulmalarına* ilişkin somut bulguları kabul etmektedir. Anısal ve anlamsal bellekteki (İng. episodic and semantic) bozulmalarla öne çıkabileceği gibi, görsel-uzamsal ve çeşitli hatırlama skorlarında düşüşle karakterize bir nöropsikolojik tablo gözlenmektedir. Bellek işlevlerinin yanı sıra başka bilişsel işlevlerdeki bozulmalar da ayrıca eşlik etmektedir (63). Bu bozulmaların somut göstergesi nöropsikolojik test puanlarının norm değerlerini olumsuz yönde (1,5 standart sapma eşiğini) geçmesidir.

4.1.3. Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk

Parkinson hastalığı (PH) dopaminerjik döngüde (nigrositriatal yolak) yaşanan işlev bozukluğuyla ilişkili olarak çeşitli subkortikal merkezlerde yıkımın eşlik ettiği, James Parkinson tarafından 1817'de tanımlanmış, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (218). Substantia nigra bazal gangliyasında yer alan substantia nigra pars compacta (SNpc) bileşeninde yer alan dopamin bileşiği üretici sinir hücrelerinin işlevlerinin bozulması[†] hastalığın ana nedenidir (92). Hastalık hem devinimle ilişkili (İng. motor) hem de devinimle ilişkisiz (İng. non-motor) belirtiler ile seyretmektedir.

yatkınlıklar gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çeşitli serbest radikallerin (267) ve prion'ların neden olduğuna ilişkin hipotezler bulunmaktadır (170).

* Radyolojik görüntülerde temporal ve parietal bölgelerde atrofi, metabolik değişim ve dejenerasyon işaretleri tanıda belirleyici rol oynamaktadır (188).

[†] Dopaminerjik hücrelerdeki yozlaşma sonucu dopamin üretimi bozulmaktadır ve başat bir nörotransmitter olması nedeniyle nigrositriatal yolakla ilişkili tüm işlevlerde etkilenme görülmektedir. Hastalığın oluşma nedeni tam netlik kazanmasa da, tau proteini ve alfa sinüklein patolojilerinin rolleri yüksek oranda açıklayıcıdır (100); bununla birlikte kalıtsallıkla (283), yangıyla (186) ve oksidatif hasar yaratan serbest radikallerle ilişkisi (267) dikkat çekmektedir.

Dinlenme sırasında istenç dışı titremeler (İng. tremor), istençli devinimin yavaşlaması (İng. bradykinesia) ya da yitilmesi (İng. akinesia), kas katılığı (İng. rigidity) gibi belirtilerin yanı sıra, devinimle ilişkisiz bilişsel etkilenmeler görülmektedir (138). Klinik bulgular frontal işlevlerde bozulmaya işaret etmektedir. Ruhsal çökkünlük, duyarsızlık/duygusuzluk (İng. apathy), varsanılar ve sanrılar gibi ruhsal sıkıntıların yanı sıra uyku sorunları da görülmektedir.

Beyin etkinliğinde genel yavaşlama ve bilişsel yitimler, devinimle ilgili yitimlerle birlikte seyretmektedir (265). Dopaminerjik sistem ve bunun prefrontal korteksle olan bağlantılarından kaynaklanan çalışma belleği bozulmaları öne çıkmaktadır. Dikkat (1), öğrenme ve hatırlama (76), figür kopyalama (283) ve çeşitli yürütücü işlev bozuklukları henüz bunamamış Parkinson tanılı hastalarda görülmektedir (187). Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar nedeniyle oluşan bunama sendromu ise Parkinson hastalarında %83 gibi yüksek bir oranda görülmektedir (125) ve PHBB tanısı Parkinson demans için risk oluşturmaktadır (139).

Parkinsonlu Hafif Bilişsel Bozukluk (PHBB)*, bunama gibi işlev kaybı yaratmayan ancak belirgin bilişsel yitimi olan ve Parkinson tanısı almış kişileri tanımlamaktadır. Tanıda, yalnız HBB tanısında olduğu üzere en az bir bilişsel alanda normun 1,5 standart sapma dışına çıkması aranmaktadır (16,71). Hafif Bilişsel Bozukluğu bulunan Parkinson hastalarının beyinlerindeki işlevsel ağlar karşılaştırıldığında; olağan-durum ile subkortikal ağları arasındaki, ve ayrıca görsel ve işitsel ağlar ile duyu-motor ağı arasındaki dinamik bağlantısallıkta sağlıklı kontrollere göre kayıp görülmüştür (85). HBB'li PD hastalarının fronto-parietal ağ özelinde bilateral prefrontal korteks bağlantısallıkları sağlıklılara göre düşüktür (12). Bu bulgular bir yönden, HBB ve ilerleyen aşamada görülebilen bunama sendromunun Parkinson hastalığının organik seyrinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

4.1.4. Parkinson demans

20 yıllık boylamsal izlemi yapılmış Parkinson hastalarının %74'ünde ölüm ve %83'ünde yaşamlarının bir döneminden itibaren bunama görülmüştür (125). Dopaminerjik yolağın işlevinin bozulmasıyla, doğrudan dejenerasyona uğramayan ancak yetersiz dopamin düzeyi nedeniyle işlevini sürdüremeyen korteks alanları

* Parkinsonda HBB'nin üç alt türü de görülebilmektedir (139).

çeşitlilik göstermektedir. Motor ve parietal etkilenmeye bağlı olarak görsel-uzamsal becerilerde (3) ve frontal etkilenmeye bağlı olarak yürütücü işlevlerde bozulmalar görülmektedir*.

4.2. Nörodejenerasyon

Bunama (Demans, İng. dementia) ve bunama öncesi görülen belirtiler klinik görüşme, nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme yöntemleri ile ayrıştırılabilmektedir. Bilişsel işlevlerin davranışsal bulgularıyla karakterize edilebilen çeşitli nörolojik bozukluklar bulunmaktadır. Beyin rezervinin ve bununla birlikte bilişsel rezervin git gide yitirildiği nörodejeneratif hastalıklarda, bozunuma uğrayan bölgelerin ötesinde geniş çaplı kortikal değişimler gözlenmektedir. Nörodejenerasyonun belirgin nöron kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle protein katlanmalarındaki biçimsel bozulmalar, oksidatif stres, mitokondride zedelenmeler, fibriler oluşumlar, metabolik etkinlikte bozulmalar; tüm bunlara eşlik eder biçimde, aksonal ve dentritik taşıyımındaki yetersizlikler ve sinaps kayıpları nöronların ölmesiyle sonuçlanmaktadır†.

Alzheimer türü demansta kortikal atrofi nedeniyle beyin kütlelerinde düşüş ve temporal-parietal bölgelerdeki yıkım sonucunda ventriküllerde genişleme meydana gelmektedir. Amiloid plaklar‡ beyin kabuğunda geniş yayılım gösterebilirken, nörofibriler yumaklar özellikle hipokampus bileşenleriyle ilişkili limbik bölgelerde (hipokampal ve parahipokampal) görülmektedir. Parkinson türü demansta ise öncelikle subkortikal beyin bölgeleri etkilenmektedir. Özellikle dopaminerjik sistemden beslenen beyin bölgelerinin tutulumuyla, dopamin ilişkili tüm yapılar etkilenmektedir.

Doğrudan bozunuma uğrayan yapılar ve bu yapıların ilişkili uzantılarının yanı sıra bu yapılardan olumsuz yönde etkilenen ağ bileşenleri, merkezi sinir sisteminde

* Bilişsel etkilenmenin görüldüğü Parkinson hastalarında frontal ve striatal işlevlerdeki tutulumun; yalnızca motor bölgelerin etkilenmesiyle kısıtlı olmadığı, ağırlıklı olarak dopamin sistemiyle ilgili olduğu bulunmuştur (172).

† Bununla birlikte, sinir hücrelerinin normal (Tr. düzgülü) işleyişinin aksamasıyla ve olağan-dışı madde birikimleri sonucunda nöroinflamasyon yanıtı ortaya çıkmaktadır. Glial hücrelerce nöroinflamator (siniryanığı, İng. neuroinflammation) yanıtın oluşması bir yandan bozunuma uğramış dokunun olumsuz etmenlerden arındırılması sürecini başlatırken öte yandan sağlıklı sinir hücrelerinin de yıkımına neden olabilmektedir (55,244).

‡ Hücre içinde uygunsuz Tau protein katlanmaları sonucu oluşan nörofibriler yumakların ve hücre dışında amiloid beta peptitlerinin uygunsuz kümelenmeleri sonucu oluşan amiloid plakların, beyin bölgelerinde yıkıma neden olduğu ya da yıkımla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

geri dönüşün bir değişim yaratmaktadır. Farklı bunama türlerinin ortak görüngüleri ele alındığında, sinaptik bağlantıların yitilmesi ve nöronlar arası iletişimin bozulmasıyla birlikte MSS işlevlerinin geri dönüşsüz biçimde etkilendiği görülmektedir. İşlev yitimleri belirli özelleşmiş beyin bölgelerinin yıkımıyla görülebileceği gibi, bu özgül bölgelerin yıkımına ikincil olarak işleyişi değişen ağ yapısıyla da görülebilmektedir.

4.3. Beyin bağlantısallığı

Bağlantısallık sinir sistemindeki en az iki kaynağın birbirleriyle ya da ortak başka bir kaynakla olan ilişkilerine işaret etmektedir. Ele alınan veriler, iki ayrı beyin bölgesi üzerine yerleştirilmiş elektrottan yani kanaldan alınmış elektrofizyolojik kayıtlar olarak kabul edilebilir. Anatomik yapıların birbiriyle kurdukları bağlantıya yapısal bağlantısallık denmektedir. Yapısal bir bağı olsun ya da olmasın istatistiksel ölçüler ile ilişki gösteren bölgeler ise işlevsel bağlantısallık (İng. functional connectivity) ile tanımlanmaktadır. İşlevsel bağlantısallık, bölgeler arasındaki iletişimin yönü ya da nedenselliğiyle ilgili yoruma açık bilgiler sunmamaktadır. Kaynaklardan gelen sinyallerin nicel parametreleri arasındaki benzerliklerine dayanmaktadır. Verilerden nedensel etkileşim çıkararak ve iletişimin yönünün belirlenebildiği yöntemler ise etkin bağlantısallık (İng. effective connectivity) olarak tanımlanmaktadır.

4.4. EEG

Beyin çizgesi yöntemi (Elektroensefalografi, EEG), hedef bölgelere yerleştirilen elektrotlar ve bu elektrotlardan gelen genlik değerlerinin yükseltici (amplifikatör) aracılığıyla sayısallaştırılarak kaydedildiği bir nörogörüntüleme yöntemidir. EEG düzeneğinde referans kanallar ile hedef kanallar arasındaki voltaj farkı kaydedilmektedir. Bu yolla, var olan etkinliğin yanı sıra uyaran sonrası gerçekleşen etkinleşme de zamansal kayıp yaşanmadan gözlemlenebilmektedir. EEG ilk dönemlerde (20'nci yüzyılın başlarında) ve 1970-1980 yılları arasında kimilerince bir tür gürültü olarak yorumlanmıştır. Öte yandan, sinir dokusunun elektriksel etkinliğinin beyin etkinliği ile doğrudan ilişkili olduğu ve dolayısıyla bir gürültü olmadığı 1929 yılında Hans Berger tarafından* gösterilmiştir (119). 1980 sonrasında başka bilim

* Elektriksel yük farkı üzerinden hücre etkinliğinin araştırılması ise Hans Berger'in çalışmalarından önceye tarihlenebilmektedir. Örneğin, Emil du Bois-Remond 1848 yılında kurbağa beynindeki elektrik

alanlarında kullanılan sinyal analizi yöntemlerinin EEG sinyali üzerinde değerlendirilmesi ile ilgi artmıştır ve sinir sistemi etkinliğinin gösterilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

EEG, öbür nörogörüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında zamansal çözünürlüğü en yüksek yöntemdir. Buna karşılık uzamsal çözünürlüğü* düşüktür. Elektrotlar, uzamsal olarak denk geldikleri kortikal bölgeleri temsil etmektedir. Öte yandan, korteksin girintileri (Lat. sulcus) ve çıkıntıları (Lat. Gyrus) bireyler arasında küçük de olsa değişmektedir. Bunun yanı sıra elektrotların saçlı deriye yerleştirilmeleri sürecinde insan kaynaklı hatalar görülebilmektedir. Tüm bu olası temsil risklerine karşın elektrotların hedeflenen bölgeleri temsil ettikleri bilinmektedir.†

Beyin Çizgesi Yöntemi, sinir gözelerinin aksiyon potansiyeli sonrasında oluşan geniş çaplı iyon değişiminin saçlı deri üzerinde yer alan elektrotlar aracılığı ile kaydedilmesine dayanmaktadır. Aksiyon potansiyeli ile hücreler arası alandaki iyon yüklenmesi, oylumsal iletim (İng. volüme conduciton) etkisi ile elektrotlara dek yayılmaktadır. Bununla birlikte, EEG en çok, beyin kabuğunda geniş yayılım gösteren aksonların post-sinaptik potansiyellerine (İng. postsynaptic potential, PSP) duyarlıdır. Öte yandan, beyin kabuğunun 2, 3 ve 5. katmanlarında bulunan piramidal hücre dentriklerinin eşzamanlı etkinliğini de içermektedir.

4.4.1. Yerleştirme

EEG elektrotları temsil ettikleri beyin bölgelerine (frontal, parietal vb.) ve yarımküresine (sol, sağ) göre adlandırılmaktadır. Tek sayılar sol yarımküreyi (Fp1, F3, P7, O1), çift sayılar ise sağ yarımküreyi (Fp2, F4, P8, O2) ve “z” ile bitenler orta hattı

akımını saptamıştır (53). 1870 yılında Gustav Fritsch ve Eduard Hitzig beyin dokusunun elektrik ile uyarılmasının uzuvları kıpırdattığını yayımlamışlardır (97). Richard Caton ise maymun, kedi ve tavşan gibi çeşitli memelilerin beyindeki elektrik potansiyellerini gözlemlemiştir ve 1875 yılında, beyin dokusundan kaydettiği kortikal etkinliği bulguladığını açıklamıştır (69,70). Hatta, ilk kez Hans Berger tarafından “alfa” olarak adlandırılan 10-30 Hertz bandı, 1927 yılında “ritim A” (10-50 Hz) olarak anılmıştır (130). 1927 tarihli çalışmada, istemli dirsek eklemi hareketi sırasında çevresel sinir gözesinden kayıt yapılmış olsa da merkezi sinir sistemine ilişkin isabetli çıkarımlara yer verilmiştir. Ritim A'nın ritim B'den (150-180 Hz) farkı, daha üst merkezlerden kaynaklandığı öne sürülerek açıklanmıştır.

* Uzamsal çözünürlük, kaydedilen etkinliğin dokunun konumu bakımından iyi ayrıştırılamamasını ifade etmektedir.

† Uzamsal çözünürlüğün artırılması için farklı yöntemler kullanılabilir. Yerleştirmelerin kesinliğinin artırılması amacıyla üç boyutlu yapısal nörogörüntüleme verileri kullanılmaktadır ve elektrotlar navigasyonlu işaretleme yazılımları aracılığıyla yerleştirilmektedir. Bir başka yöntem ise kanal (sensör, elektrot) sayısını artırmaktır. Güncel çalışmalarda 16, 32, 64, 128 ve 256 adet kanal içeren EEG kayıtları kullanılabilir.

(Fpz, Fz, Pz, Oz) temsil etmektedir. Elektrotların saçlı deri üzerinde yerleştirilecekleri konumlar uluslararası sistemler* aracılığıyla standardize edilmiştir. Tüm elektrot konumlarının belirleneceği ana hatlar, insanlar arası sabitlik gösteren bir takım belirgin kafatası yapılarını† referans almaktadır.

4.4.2. Montaj

EEG kanalları, iki kaynak arasındaki elektriksel potansiyel (voltaj) farkını göstermektedir. Dolayısıyla, hangi elektrot değerleri arasındaki farkın alınacağı belirlenmesi gerekmektedir. Bu aşamaya montaj denmektedir. Ortak bir elektrodu ya da değeri referans alan montajlara tek kutuplu (monopolar), her elektrodun farklı bir elektrodu referans aldığı montajlara çift kutuplu (bipolar) denmektedir‡.

Saçlı deri üzerine yerleştirilen pasif EEG elektrotlarının denk geldiği hedef yüzeydeki organik ve inorganik maddelerin özdirenç karakterine bağlı olarak değişken empedans değerleri okunmaktadır. Empedans, alternatif akımın dokudan akışı sırasında dirence§ bağlı karşılaşılan engellenmeyi ohm birimiyle gösteren ölçüdür. Sonuç olarak sağlıklı kayıt alabilmek için “deri direnci” olarak nitelenebilecek empedans değerinin düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla elektrot yüzeylerinin denk geldiği deri yüzeyleri belirli gereçler ile temizlenmektedir. Yaygın yordamda; saçlı deri, elektrot yerleştirmesi öncesinde alkolü çözelti ile yağ tabakasından arındırılmaya çalışılmaktadır ve ardından, derinin üst tabakasını aşındıracak ve kararsızlık yaratabilecek girintili yüzey yapısında pürüzsüz iletkenlik sağlayabilen kremli sıvılar

* Yerleştirilecekleri noktalar ve aralarındaki uzaklıklar yüzdelik oranlarla belirlenmektedir. Örneğin, Uluslararası 10-20 Sistemi, elektrotlar arasındaki uzaklıkların baş çevresine oranla yüzdelik paylarını ifade etmektedir (%10 ya da %20).

† “Nasion” burun kemiğinin üst sınırı olan birleşme noktasıdır (frontonasal suture). “Inion”, oksipital kemiğin en sivri noktası olan çıkıntıdır (external occipital protuberance). “Tragus” dış kulak kanallarının dışında ve girişinde yer alan kıkırdak çıkıntılarıdır. Bu dört noktanın kesiştiği saçlı deri bölgesi “Cz” olarak adlandırılmaktadır (İng. central zero).

‡ Bipolar montajlar, bölgesel değişimleri görece yalıtılmış biçimde değerlendirebileceği için klinik uygulamalarda daha çok kullanılmaktadır. Monopolar montajlar ise ortak bir tek değeri içermeleri nedeniyle istatistiksel analizlerde sağlıklı karşılaştırmaya olanak tanıdığı için araştırma amaçlı daha çok kullanılmaktadır.

§ Saçlı deri yüzeyinin her bölgesindeki ölü deri, yağ ve kir gibi bileşiklerin oranı değişmektedir. Elektrot ile deri yüzeyi arasına saç telleri (Keratin içeriği nedeniyle yalıtkan karakterdedir) denk gelebilmektedir ya da araya sıkışabilmektedir. Maddelerin öz dirençleri bileşik içeriklerine göre sabittir ancak alternatif akıma özgü bir kavram olan empedansın değeri ise dirençlerin karmaşık düzlemde hesaplanması nedeniyle değişmektedir (Dolayısıyla, empedansı aynı olan maddelerin öz dirençleri farklı olabilir, denebilir.). Bu karmaşık özdirençin yüksek olması; artan dirence bağlı genel kararsızlığı artırarak, ilgili EEG kanalından kaydedilen değerlerin (Referans elektrotla arasındaki voltaj farklarının), gerçek değeri yansıtmamasına ve yüksek değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Empedansın yükselmesi, EEG sinyalinin genliğinin kaçınılmaz olarak düşmesiyle sonuçlanmaktadır.

kullanılmaktadır. Empedans değeri, kiloohm ($k\Omega$) cinsinden nicelenmektedir. 10 $k\Omega$ 'un altındaki değerler genelde kabul edilebilirdir ancak empedansın 5 $k\Omega$ 'un altına olması önerilmektedir. 100 Ω 'un altındaki değerler ise şant (İng. shunt) ya da tuz köprüsü nedeniyle kısa devre olduğuna işaret etmektedir ve kabul edilmemektedir (103,150).

4.4.3. Gürültü kaynakları (Yapay imlemler)

Beyin etkinliği kaydedilirken birden çok kaynağın neden olduğu, gürültü niteliğinde türlü karışımlar görülebilmektedir (243). Alanyazında artefakt (yapay imlem, İng. artifact, artefact) olarak anılmaktadırlar. Bu karışımlar, hedeflenen beyin bölgelerinden kaynaklanan sinyallerin silikleşmesine ya da yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla olası gürültü kaynaklarının; öncelikle bilinmesi, kayıt aşamasındaki etkisinin azaltılması ve gerekiyorsa veri çözümleme aşamasında arındırılması gerekmektedir. Teknik gereçlerden kaynaklanabilecek gürültülere bu çalışmanın kapsamını aşacağı için değinilmeyecektir.

Sinyale “fizyolojik” ve “fizyolojik-olmayan” olmak üzere iki ayrı kümede ele alınabilecek kaynaklardan gürültüler karışmaktadır. Eğer kayıt bir insandan alınıyorsa, kişinin biyolojik varlığından doğan çeşitli elektrik etkinlikler EEG kanallarına yansımaktadır. Bunların bir bölümü beyinle-ilişkili bir bölümü ise beyinle-ilişkisizdir. Beyinle-ilişkili durumlar, doğrudan sinir sistemindeki ciddi değişimleri yansıtması nedeniyle olağan-dışı sinyal paternleri ile ayırmsanabilmektedir. Bu gürültüler kayıt aşamasında gözlemlendiğinde, çalışmanın konusuna bağlı olarak, o katılımcılar çalışmadan dışlanabilmektedir. Beyinle-ilişkisiz durumlar* öbür fizyolojik sistemlerden kaynaklanmaktadır.

Fizyolojik-olmayan gürültüler ise düzenekten/gereçlerden kaynaklananlar, elektromanyetik sinyaller ve şehir şebekesi olarak dizilebilir. Elektromanyetik gürültü

* Örneğin, gözün korneası (Artı yüklüdür) ve retinası (Eksi yüklüdür) arasındaki elektron kutuplaşması gözün hareket etmesiyle ya da kapanıp açılmasıyla birlikte çevre elektrotlarda voltaj farkı oluşmaktadır (Bu anlamda göz bir dipol'dür, çiftucay'dır). Dolayısıyla kişinin gözünü sağa ya da sola devindirmesi şakaklara yakın kanalları (T7 ya da T8 gibi), yukarı ya da aşağı hareket ettirmesi alın bölgesindeki kanalları etkilemektedir. Kişi gözünü kırptığında yani göz kapağı açılıp kapandığında, göz yuvarı istemsizce yukarı yönde devinmektedir. Bell fenomeni adıyla bilinen bu durumda da alın bölgesindeki kanallar etkilenmektedir (Fp1 ya da Fp2 gibi). Bunların dışında kişinin kıpırdaması, bedeninin çeşitli bölgelerinde kas etkinliğine neden olmakta ve oluşan elektrik alan kanallarca kaydedilmektedir (Yutkunması, konuşması, dişlerini sıkması hatta parmaklar dahil olmak üzere herhangi bir uzvunu ya da eklemine kıpırdatması yeterlidir).

kaynaklarının elenmesi için çekimlerin yalıtılmış odada (İng. isolated room) gerçekleştirilmesi en iyi seçenektir*.

Tüm bu nedenlerden kayıt sırasında kişinin olabildiğince sabit durması, konuşmaması, gözlerini hareket ettirmemesi istenmektedir. Ayrıca, düzeneğin dışı elektrikli aygıtlar kayıt sırasında odada bulundurulmamaktadır, EEG düzeneğinin bileşenleri sağlıklı çalışma bakımından denetlenmektedir (Kablolar, yükseltici vb.) ve kayıt sonrasında gürültü temizliği yapılmaktadır. Yapay imlemlerin çıkarılması (İng. artefact rejection) aşamasında hem göz devinimleri gibi beyinle-ilişkisiz bölümler hem de şehir şebekesi gibi sabit bantlı fizyolojik-olmayan bölümler saptanarak veriden dışlanmaktadır.

4.4.4. Sinyalin parametreleri

EEG sinyalleri birim zamandaki genliklerin zaman düzleminde (tek boyutlu) sinüs denklemi aracılığıyla temsiliyle[†] elde edilmektedir (Denklem 1). EEG sinyalleri sabit ritmik özellik göstermemesi nedeniyle deterministik değildir ve tümüyle sinüzoidal değildir. Öte yandan sayısal sinyal üretilirken, deterministik ve periyodik özellikleriyle bilinen sinüs dalgası kullanılır. Karmaşık dalgalar (salınımlar), farklı parametrelerdeki sinüs biçimli dalgaların zaman boyunca üst üste toplanmasıyla (İng. superposition) temsil edilmektedir. Periyot (T), fonksiyonun/sinyalin kendini yinelediği süredir. Frekans (f) bir fonksiyonun bir saniyedeki döngü (çevrim, cycle) sayısıdır ve birimi hertzdir (Hz). Frekans ve periyot arasındaki ilişki ters yönlüdür ve

* Yalıtılmış oda, ses ve ışığın yanı sıra bir Faraday kafesiyle çevrenmesi nedeniyle elektromanyetik kalkan işlevi görmektedir. Bununla birlikte elektrik ya da manyetik güçle çalışan aygıtlar kayıt düzeneğinin yakınında tutulmamalıdır/çalıştırılmamalıdır. Prizlerden yayılan şehir şebekesi gürültüsünün ise kıtalar arasında fark etmekle birlikte 50 ya da 60 Hz'lik bir sabit salınımla izi sürülebilmektedir.

† Korteks gibi hedef bir bölgeden gelen sinyaller (doğal kaynaktan), sonsuz değer aralığında sürekli değişim gösterebilmeleri nedeniyle analog sinyallerdir. Belirli bir sayısal biçime dönüştürülmüş sinyaller ise sayısal sinyallerdir (Dijital sinyal). Örneğin, EEG elektrotlarından alınan girdiler, sürekli-zaman sinyalinin (İng. continuous time signal) örnekleme ile ayrık-zamanlı biçimde kaydedildiği ve sonradan interpolasyon (Tr. aradeğerleme) ile yeniden oluşturulduğu sayısal bir sinyaldir. Örnekleme hızı (İng. sampling rate) bir saniyede girdilen örneklem sıklığını ifade etmektedir. Yapılacak analizlerde çalışılacak frekans bandı, örnekleme hızına uygun olmalıdır. Aksi takdirde yeniden yaratılan sayısal sinyal, temsil etmesi gereken gerçek analog sinyali temsil edememektedir. Eksik örnekleme (İng. aliasing) yapılmaması yani kayıp olmaması için, Nyquist kuramına bağlı olarak, analiz yapılacak frekansın en az iki katı sıklıkta örnekleme yapılmaktadır (Örneğin, 500 Hz için saniyede en az 1000 kezdir).

“ $T = 1 / f$ ” denkleminde açıklanabilir*. Faz[†] (evre, İng. phase), sinyalin başladığı noktanın orijine açısıdır. Genlik (İng. amplitude), artı ve eksi yönde salınan sinyalin birim zamandaki yüküdür. EEG’de iki kaynak arasındaki voltaj farkında bakılması nedeniyle, milivolt (mV) düzeyinde değerlerle temsil edilmektedir.

Denklem 1. Zamanın bir fonksiyonu olarak sinüs dalgasının denklemi

$$y(t) = A \sin(\omega t + \varphi) + B = A \sin(2\pi f t + \varphi) + B$$

Eşitliklerde; y dikey eksenindeki noktayı, t zamanı ya da yatay eksenindeki noktayı, A genliğin salt değerini, ω (omega) açısal frekansı, φ (phi) fazı, f frekansı, B ise dikey ötelemeyi anlatmaktadır.

4.4.5. Salınımlar

EEG sinyali farklı zaman anlarında farklı frekanslarda güç değişimleri ile seyretmektedir. Bu karmaşık sinyal çeşitli frekans bantlarındaki sinüs biçimli dalgaların oluşturduğu bir bileşimdir ve belirli frekans aralıklarına filtrelenerek (ya da dönüşüme uğratarak) onu oluşturan salınımlara ayrıştırılabilmektedir. Salınımlar (Osilasyonlar, İng. Oscillations) elektro-nöro-fizyolojik sinyallerin sistem kuramı çerçevesinde ya da başka kuramlarla ilişkilerin anlaşılmasında kilit rol oynamaktadır (41). Salınımların nörolojik yapıların işlevlerini yansıttığı ve bu yapıların evrimsel süreç boyunca belirli frekans bantlarındaki iletişimlerini filogenetik olarak korudukları bilinmektedir[‡]. Bu anlamda, beyin etkinliği ile duygu, düşünce ve davranış arasındaki ilişkinin salınımlarla araştırılması güncelliğini korumaktadır ve giderek önem kazanmaktadır.

Salınımlar farklı frekans bantlarında gözlenebilmektedir. Saniyede 1 kezden az döngü (<1 Hz) ve saniyede 300 kezden çok döngü yapmak üzere (>300 Hz) geniş bir aralıkta tanımlanabilen salınımlar, alt ve üst eşik değerlere göre kümelendirilmekte ve adlandırılmaktadır. Alanyazında en sık araştırılan salınımlar; 0-4 Hz aralığında delta, 4-7 Hz aralığında teta (İng. theta), 8-13 Hz aralığında alfa (İng. alpha), 13-30 Hz

* Dalga denklemi gereğince dalga boyu ile genlik ters orantılıdır, ($v = f\lambda$).

[†] Sinyalin herhangi bir noktası; bir döngünün 360 derece (2π) olduğu kabulünden yola çıkılarak, kutupsal koordinat sisteminde (bir daire üzerinde) seyrettiği açı ile radyan (rad) birimiyle gösterilebilir. Açısal frekans (ω) ise sinyalin (yani fonksiyonun) birim zamanda döngüde tamamladığı açıdır. Dolayısıyla $\omega=2\pi/T$ denkleminde açıklanabilir ve birimi radyan/saniyedir.

[‡] Örneğin belirtmek gerekir ki evrimsel süreçte beyin oylumu ve kabuk yüzey alanı değişmesine karşın bazı frekanslar sabit kalmaktadır (61).

aralığında beta ve 30 ve üstü Hz aralığında gama (İng. gamma) olarak sıralanabilmektedir.

4-7 Hertzlik aralık ilk kez 1944 yılında Walter ve Dovey çifti tarafından “teta” olarak adlandırılmıştır (277). Hipokampüsün, teta bandı etkinliğinde çekirdek ve yürütücü rol aldığı kabul edilmektedir (151). Teta bandı, özellikle beyne dağılık yerleşim gösteren duyum ve algı bileşenlerine ilişkin beyin bölgeleri arasındaki eşgüdümlülüğün sağlanmasında öne çıkmaktadır*. Alanyazında başlıca yer tutan P300 olaya-ilişkin potansiyelinin de ana yürütücüleri delta ve teta salınımlarıdır (111). Bu nedenlerden; teta bandı yanıtları bilişsel-emosyonel süreçlerin beyin bölgeleri arasındaki işlevsellik düzeyinde araştırılması için kullanılabilir önemli bir araçtır.

4.5. EEG’de bağlantısallık

Elektrofizyolojik sinyallerin işlenmesinde temel sinyal analizi yöntemleri kullanılmaktadır. Zaman boyunca kesikli biçimde ele edilen veriler, matematiksel dönüşümler aracılığıyla sürekli bir sinyal olarak temsil edilmektedir ve parametrelerine ayrıştırılabilmektedir. Bağlantısallık çıkarımının yapılabildiği yöntemler, kullanılan sinyal parametrelerine göre çeşitlilik göstermektedir†. Zaman alanında ve frekans alanında kullanılan hesaplama yöntemlerinin yanı sıra verinin zaman-frekans düzleminde tanımlandığı ve çıkarıma olanak tanıyan yöntemler bulunmaktadır.

Şimdiye dek öne sürülen bağlantısallık (beyinde senkronizasyon) yöntemlerinin yüzün üstünde olabileceği düşünülmektedir (81). Wang ise EEG çalışmalarında kullanılan bağlantısallık yöntemlerini 42 ayrı başlıkta‡ ele almaktadır (278). Öte yandan bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (K). Literatürde, genlik ve faz üzerinden yapılan çıkarsamaların beyin ağlarını doğru temsil etmediğine ilişkin çeşitli tartışmalar da bulunmaktadır (96).

* Bununla birlikte duygulanım, motor işleme, dikkatin yönetilmesi, bellek ve yönelim gibi başat işlevlerde ciddi varlık göstermektedir. Özellikle beyin bölgeleri arasında (Örneğin ağ bileşenleri arasında) veri iletiminin ve etkileşimin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

† Beyin bölgelerinin bağlantısallığı “kaynak uzayında” (İng. source space) ve “algılayıcı uzayında” (İng. sensor space) çözümlenebilmektedir. Kaynak uzayında yapılan çözümlenmelerde, sensörlerden alınan veriler uzamsal olarak denk geldikleri kortikal bölgeler için kestirimsel olarak dönüşüme uğratılmaktadır (LORETA). Ayrıca, bağlantısallığın hesaplanmasında parametrik-olmayan (Fourier decomposition, Wavelet dönüşümü, Hilbert dönüşümü gibi) ve parametrik yöntemler (Otoregresif modeller) çeşitlilik göstermektedir.

‡ Yöntemlerin denklemlerinde ne denli benzerlik görülse de adlandırma bakımından farklılıklar görülebilmektedir.

4.6. Koherans

Koherans (eşevrelilik, faz uyumluluğu, tutarlılık), iki sinyal arasındaki doğrusal ilişkinin (linear correlation) frekansın fonksiyonu aracılığıyla hesaplanması yöntemidir (4,101). Bullock ve araştırma grubuna göre koherans, yüksek kortikal işlevlerin bir göstergesidir ve hatta omurgasızlarda görülmemektedir (58). Bu anlamda koherans, memelilerdeki* uzak beyin bölgelerinin iletişiminin incelenmesinde bir gösterge olarak ayrılmaktadır. Hatta bilinçlilik ve bilişsel işlevleri açıklamada işlevsel bir araca dönüşmektedir. Thatcher ve arkadaşları, kortiko-kortikal bölgeler arasındaki ortalama koheransın, bölgelere denk gelen kortikal yolakların yapısal bağlantısallığını gösterdiğini kanıtlamıştır (263). Klinikteki en yaygın kullanım alanı epilepside görülmüştür. Epilepti-form etkinliğin nöbet bölgesini saptanmasında ve öbür bölgelere sıçramasının takibinde 1972'den beri† kullanılmaktadır (57). Bunun dışında bipolar, şizofreni, ADHD, bunama türleri gibi çeşitli başlıklarda araştırma amaçlı geniş kullanıma sahiptir (42).

Koherans analizinde öncelikle her frekans için spektral ayrıştırma (izgesel ayrıştırma, tayf ayrışımı, İng. spectral decomposition) yapılmaktadır. Spektral ayrıştırma aşamasında “hızlı Fourier dönüşümü” yani FFT'nin yanı sıra “dalgacık dönüşümü” (Wavelet) de kullanılabilir (229). Hatta dalgacık dönüşümü ile edilen “wavelet koherans”, “FFT koheranstan” görece iyi sonuç vermektedir (160). Ardından elde edilen karmaşık düzlem değerlerinin, *Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı* (r) yöntemi temel alınarak ilişkileri hesaplanmaktadır (Bu anlamda koheransa her frekans bandından bakılabilmektedir). Zaman alanından frekans ya da zaman-frekans alanına dönüştürülmüş veri, karmaşık düzlemde‡ temsil edilmektedir. Koherans§ analizi alanyazında birden çok analiz yöntemiyle birlikte

* Koherans 1960'larda kedilerin hipokampal etkinlikleri ve davranış ilişkisini göstermek üzerine kullanılmıştır (4). Kedilerdeki koherans bulgularından hareketle ilk uyarılmış koherans çalışmaları Başar ve arkadaşları tarafından uzak bölgeler arasındaki bağlantısallığı gösteren bulguları da işaret ederek kullanılmıştır (38,39).

† Hatta günümüzde bu yöntem ile epilepsi hastalarının ağ yapıları ayrıştırılabilmektedir (249).

‡ Koherans katsayısı, karmaşık düzlemde olması nedeniyle gerçel ve sanal bileşenlerin bilgisini içermektedir (205).

§ Türkçedeki “koherans” teriminin İngilizce alanyazında iki ayrı tanımı bulunmaktadır. “Coherency” terimi sanal ve gerçel eksenin değerlerini içeren karmaşık katsayıyı tanımlamaktadır. “Coherence” terimi ise bu karmaşık katsayı aracılığıyla hesaplanan ve sayıl (İng. scalar) bir değer olan büyüklüğü (magnitüd, İng. magnitude) tanımlamaktadır. Bağlantısallık değeri olarak kullanılan “koherans” (Coherence), aynı zamanda “büyüklüğün karesi koherans” (İng. magnitude-squared coherence), “EEG Koherans” ya da “Spektral Koherans”§§§ olarak da anılmaktadır.

anılmaktadır ve farklı durumları açıklamaktadır. EEG koheransı, uyarılmış koherans ve olaya-ilişkin koherans birbirinden farklıdır. Uyarıcı sunulmaksızın dinlenme durumunda kaydedilen var olan beyin etkinliğine “EEG koheransı” (İng. EEG coherence), basit duyuşsal uyarıcı sunulduğunda açığa çıkana “uyarılmış koherans” (İng. evoked coherence), bilişsel-emosyonel işlevleri tetikleyen uyarıcı sunulduğunda açığa çıkana ise “olaya-ilişkin koherans”* (İng. event-related coherence) denmektedir (35,290).

Koherans değeri, güç spektrumları arasında zamana bağılı tutarlılığı göstermesi bakımından bir ölçüde bağlantısallığa ilişkin bilgi sunmaktadır. Değer normalize edilmek için sıfır ile bir arasında (0-1) ölçeklenmektedir. Koheransın artması, başka bir değışle yüksek koherans değeri (1'e yaklaşması) kaynaklar arasındaki iletişimin artışına; dolayısıyla, nöral bilgi işlemeleşmesinin varlığına işaret etmektedir (109). Koheransın azalması, başka bir değışle düşük koherans değeri (0'a yaklaşması) kaynaklar arasındaki iletişimin azalışına; dolayısıyla, bilgi aktırımının yokluğuna (İng. functional uncoupling) işaret etmektedir. Belirtmek gerekir ki koherans değeri hem doğrusal olmayan bir sistemden elde edilmesi hem de çeşitli dönüşümlere uğratılması nedeniyle genelde normal dağılım göstermemektedir. Alanyazına bakıldığında; son değerler, oldukları haliyle kullanılabilirdiği gibi, istatistiksel karşılaştırmalara olanak tanınması adına normalleştirilerek[†] de kullanılabilir.†

Kaynaklar arasındaki doğrusal bağlantının artması ya da azalması, kuramsal olarak birden çok neden ile açıklanabilir (59). X ve Y kaynakları arasındaki artmış koherans, X'in Y'ye olan etkisinden ya da karşıtı olasılıkla Y'nin X'e olan etkisinden ya da başka bir olasılıkla, hesapta yer almayan üçüncü bir merkez olan ancak hem X'i hem de Y'yi etkileyen Z'nin etkisinden kaynaklanabilir. Koherans sinyaller arasında yönlülük[‡] bilgisini içermemektedir, dolayısıyla kaynaklardan hangisinin ötekini etkilediği bilinmemektedir.

* Olaya-ilişkin koheransta, hem duyum ve algı hem de üst işlevlerin etkinleşmesi nedeniyle uyarılmış koheransa göre daha çok beyin bölgesi etkinleşmektedir. Olaya-ilişkin koherans, OİKoh (İng. ERCoh) biçiminde kısaltılabilir (13,77). Uyarıcılar arası koherans (İng. inter-trial coherence, ITC) ile karıştırılmaması için “olaya-ilişkin-kanallar-arası-koherans” (İng. event-related cross-channel coherence) olarak adlandırıldığı da görülmektedir (232).

† Düz Z değerinin (5,178) yanı sıra Fisher'in-Z-dönüşümü (44,215) ya da “arcsin(sqrt(x))” denklemi (51) karşılaşılan yöntemlerdendir.

‡ . Yönlülüğü açığa çıkarmak için Direct Transfer Function (DTF) gibi ek yöntemlere başvurulması gerekmektedir (149,167).

4.6.1. Ortak referans

Koherans gibi kanallar arası tutarlılığın ilişki üzerinden incelendiği yöntemlerde referanslama biçimi bir yanlılık nedenine dönüşebilmektedir. İki uçlu (İng. bipolar) montajda iki kanal karşılıklı farkı verdiği için, saçlı deride yer alan her elektrot çiftinin referansı değişmektedir. Dolayısıyla her fark görelili kılınmakta ve beyin bölgelerinin karşılaştırılabilmesi için gereken ortaklık ortadan kalkmaktadır. Tek uçlu (İng. monopolar) montajda ise eğer birden çok referans yer alıyorsa her küme arasında bu karşılaştırılabilirlik zedelenmektedir* ya da eğer ortak bir referans bulunuyorsa kanallar arasında görelili ortaklık doğması nedeniyle gerçekte bulunmayan bir ilişki ölçülmektedir.

Bu nedenlerle koherans ölçümünde ya tüm kanallar için ortak bir referansın belirlenmesi† ya da en iyi seçenek olarak, verinin referans değerlerden arındırılması önerilmektedir. Ortak referans tüm kanallar arasında ortaklık sağlayarak karşılaştırılabilirliği ne denli olanaklı kılarsa da bu durum koherans için bir düzeyde yapay ilişki çıkmasına neden olmaktadır. Hem, tüm kanallar aynı referansı içerdiği için aralarında gerçekte olmayan bir ilişki bulunmaktadır; hem referansa yakın olanlar ile olmayanlar arasında topolojiye bağlı fark görülmektedir; hem de veriler referans elektrodundan kaynaklanabilecek gürültüden etkilenmektedir. Dolayısıyla, en katı çözüm, tüm kanalların referans değerlerinden arındırılmasıdır. Veriye içkin referans elektrodunun hem görelili etkisinin hem de gürültüsünün azaltılması Laplacian operatörü ile olanaklıdır (128,220). Bu yolla, her kanal, çevresindeki kanallara göre değişimi üzerinden değer almaktadır. Veriye uğratılan Laplacian dönüşüm bir sonraki “Oylumsal iletim” başlığında ele alınacaktır.

4.6.2. Oylumsal iletim

EEG'nin uzamsal çözünürlüğü, kullanılan elektrot sayısına bağlı olarak artmakla birlikte, 19 kanal kullanıldığında yaklaşık 6-9 cm kabul edilmektedir (25). Hedef

* Bir örnekle betimlemek gerekirse, eğer kulaklara-bağlantılı referans kullanıldıysa (İng. linked-ear reference); sol beyin yarımküresi için sol kulaktan ve sağ yarımküre için sağ kulaktan alınmış referanslama, beyin yarımküreleri içindeki kanallar arasındaki tutarlılığın yarımküreler arasındaki kanalların tutarlılığından yüksek bulunmasıyla sonuçlanmaktadır. Bir yarımküredeki elektrotlar o yandaki kulağa göre ölçüm aldıkları için, aynı ana hat üzerinden değerlendirme yapmaktadır ve birbirleriyle az fark göstermektedirler ancak öbür yarımküredekilerin ana hattı farklı olduğu için, karşılaştırıldıklarında öbür yanlı aralarında yüksek fark göstermektedirler.

† Ortak referanslama kayıt öncesi montajda ya da kayıt sonrası yeniden değerlendirme ile gerçekleştirilebilecek bir çözümdür.

bölgenin altındaki yapıların etkinliğini elektroda yansımaları, referanslama türü, kafatası ve beyin zarlarının oluşturduğu katmanların yalıtıcılığı gibi nedenler uzamsal çözünürlüğü düşürmektedir (60). Elektrotların, temsil ettikleri (hedeflenen) beyin bölgelerinin dışında kalan kaynaklardan gelen sinyalleri de kaydetmesi ise en başat sinyal kaybı nedenidir. Korteks dışında bulunan göz aktivitesi ya da kas aktivitesi gibi kirlenmelerin yanı sıra korteksin altından yer alan derin beyin yapılarından kaynaklanan sinyal karışmaları bulunmaktadır. Limbik sistemin ve beyinsapı yapılarının aktivitesi sürekli olarak EEG elektrotlarınca kaydedilmektedir. Yavaş ve hızlı olmak üzere geniş frekans bandındaki bu sinyaller, sinir dokusunun yapısına ve kalınlığına bağlı olarak dokudan geçerken toplanmaktadır ve kortikal elektrotlara düşük frekanslarda yansımaktadır*. Beyin dokusunun hacimsel karakterine bağlı olarak yaşanan bu duruma, oylumsal iletim (hacimsel iletim, hacim iletimi, İng. volume conduction) etkisi denmektedir. Oylumsal iletim, dokuyu oluşturan hücrelerin elektrolit içermesinden ve doğal sonucu olarak iletkenlik özelliği kazanmasından kaynaklanmaktadır.

Oylumsal iletimin veri üzerindeki etkisini azaltmak ve kortikal bölgeleri temsiliyeti yüksek veri elde etmek amacıyla uzamsal filtre olarak Laplacian dönüşüm sıkça kullanılmaktadır. Akım kaynak yoğunluğu adıyla bilinen “yüzey Laplacian”ı[†] yönteminin EEG’nin uzamsal çözünürlüğünü 6-9 cm’den 2-3cm’e değin düşürdüğü kabul edilmektedir (60). F3-F4 ve P3-P4 gibi yakın elektrot bölgeleri arasında bile güvenilir sonuçlar vermektedir (20). Adını Pierre-Simon Laplace’tan alan Laplasyen operatörü (128), bağ interpolasyonu (İng. spline function) aracılığıyla küresel koordinat sisteminde işletilebilmektedir (220–222). Merkez kaynaktan, çevresinde yer alan kaynakların/elektrotların ortak etkisini çıkaran bu denklem sayesinde; oylumsal iletime bağlı sinyallerin etkisi azaltılabilmektedir (207,208). Bunun yanı sıra, tüm

* Bu yüksek delta frekans bandı aktivitesi, tüm EEG kanallarına zamansal fark olmaksızın aynı anda erişmektedir. Oylumsal etkinin varlığına karşın kabul edilebilir bağlantısallık karşılaştırmalarının yapılabilmesi amacıyla uzak beyin bölgeleri arasındaki koheransları hesaplamak, çok güvenilir olmayan ancak geçerli bir yöntemdir. Örneğin bir çalışmada birbirinden 18 cm’den uzak elektrotlar kullanılmıştır (195). Bunun dışında, etkinin ortadan kaldırılması için farklı uzamsal filtreler kullanılmaktadır (İng. spatial filters). Ayrıca, oylumsal iletime bağlı sinyallerin tüm elektrot kanallarına eş zamanlı ulaşması nedeniyle, bu zamansal kesinliği göz ardı eden hesap yöntemleri de bulunmaktadır. Örneğin, koheransın sanal bileşeni, oylumsal iletime görece daha duyarsızdır (205).

[†] Bu yöntem, kullanılan operatörün adını içerir biçimde “Laplasyen filtre” olarak anılabileceği gibi “yüzey Laplasyeni” (İng. surface Laplacian), “Laplasyen türetim” (İng. Laplacian derivation), “akım kaynağı yoğunluğu” (İng. current source density), “kafa derisi akım yoğunluğu” (İng. scalp current density) olarak da adlandırılmaktadır.

elektrot kanallarının ortak paylaştığı referans elektrodunun etkisi çıkarılmaktadır. Referans elektrodunun etkisinin tüm elektrotlarda eş düzeyde olması nedeniyle, korelasyonel hesaplarda ilişki değeri (Pearson's r) sahte biçimde yüksek çıkmaktadır (173) ve bağlantısallık analizlerinde ortak referans etkisinin ortadan kaldırılması gerekmektedir (İng. reference-free). Bu anlamda oylumsal iletim etkisinin yanı sıra referans etkisinin de arındırılması önemli bir kazanımdır.

4.7. Yaşlanmada ve Nörobilişsel Bozulmada Salınımlar

Merkezi sinir sisteminde yaşlanmayla değişen nörofizyolojik işleyiş elektronörofizyolojik bulgularla gösterilebilmektedir. Elektronörofizyoloji bulgularında hem potansiyel hem de osilasyon değişimleri görülmektedir (236).

Yaşlanmayla birlikte beyin bölgeleri arasındaki EEG güç farkları giderek azalmaktadır. Bu durum, yaş aldıkça beyin yanallaşmasının azalması ve bölgelere özgü işlevlerin performans kaybetmesi nedeniyle beynin geneline dağılmış ağ etkinliğinin artırılarak mevcut eksiğin kapatılmaya çalışılmasıyla açıklanmaktadır (183,234,236). Yaşa bağlı salınım değişimleri spontan EEG'de en belirgin olarak alfa bandında görülmektedir. İlerleyen yaşla birlikte alfa bandı aktivitesi azalırken*, delta ve teta bandında aktivite artışı görülmektedir (236). Bu bulgu, kortikal salınımların gelişimsel olarak yavaşlama eğiliminde olduğu yönünde yorumlanmaktadır (236).

Yaşlanmayla alfa bandında görülen belirgin düşüş eğilimi daha yavaş frekanslara genellenememektedir. Özellikle delta ve teta bandında yaşa bağlı düşüşü gösteren bulgular bulunmakla birlikte düşüşün ileri yaşlanmada genlikte düşüşle belirdiğini gösteren bir çalışma bulunmaktadır (121). Başka bir çalışmada ise sağlıklı yaşlılar teta gücü için cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında düşüş görece erkeklerde görülmüştür (284). Yap-yapma görevi içeren bilişsel paradigma göstermiştir ki orta çocukluktan erken ergenliğe geçişte, beyin bölgelerinin iç tutarlılığı (ITC) theta bandında artmakta, erken ergenlikten yaşlılığa doğru ise düşmektedir (216). Genlik, güç ve faz gibi sinyal özelliklerinin yanı sıra beyin bölgeleri arasındaki uyarılmış

* Spontan alfadaki bu düşüş topografik olarak arka bölgelerle (Temporal, parietal ve oksipital) karakterizedir (19) ve aktivite düşüşü, alfanın ilişkili olduğu talamo-kortikal ve kortiko-kortikal bağlantılardaki nöral değişimlerle açıklanmaktadır. Oksipital bölgedeki alfa güç düşüşü kolinerjik sistemin bozulmasıyla ilişkili görünmektedir, çünkü alfanın daha düşük frekanslı alt bandı dikkat süreçleriyle ilişkiliyken, yüksek frekanslı üst bandı görece özgül duyuşal işlemeyle ve semantik bilginin işlenmesiyle ilgilidir (151,161,162). Duyusal işlemlerle ilişkili alfanın görsel duyu bölgelerinde azalması ve kolinerjik bozunum birbiriyle paralel sonuçlar vermektedir.

koheransın da sinir yıkımına bağlı değişimi yansıtabildiği bilinmektedir (275). Erken dönem çalışmalarda Alzheimer türü demansta delta ve teta bandı aktivitenin arttığı, alfanın yavaşladığı ve beta aktivitesinin düştüğü sonucuna varılmıştır (284). Locatelli ve arkadaşları, klinik uygulamalarda EEG anormalliklerinin saptanmasında gücün, koheransa göre daha duyarlı olduğunu savunmaktadır ve teta gibi yavaş banttaki koheransın AD'de erken değil de ileri evrede ayırıcılaştığını belirtmektedir. (178). Öte yandan spontan koherans ile uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans farklı değerlendirilmelidir. Yalnızca dinlenim koheransı özelinde bile, gözler açıldığında koheransın HBB'nin saptanmasında daha ayırıcı olduğuna işaret eden bulgular bulunmaktadır (256).

Fotik uyarım (yalın duyuşal) sırasında uyarılmış yanıtların bunama ile değiştiği erken dönem çalışmalarda gösterilmiştir (88,225). Sağlıklı genç ve yaşlıların oddball bilişsel paradigmasıyla karşılaştırıldığı koherans çalışmalarında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yaşlıların alfa ve beta frekans bantlarındaki olaya-ilişkin koheransları gençlere göre düşüktür (129) ve aynı zamanda bu düşüş erken (80-140ms) ve geç (280-450ms) yanıtların ikisinde de geçerlidir* ancak teta frekans bandından anlamlı grup farkı bulunmamıştır.

Alanyazın tarandığında, teta bandı için yaşlanmaya yönelik genelleme yapılamamaktadır. Bulguların uyarın, koşul ve örneklem özellikleri üzerinden değerlendirilmesi önerilmektedir.

4.7.1. Sağlıklı yaşlılarda bağlantısallık

4.7.1.1. Spontan EEG

Sağlıklı yaşlanmada dinlenim aktivitesindeki yaşa bağlı değişimler, teta genliklerinin düştüğü (121) yönündedir ancak teta bandı gücünde düşüş gösteren bulgular olmakla birlikte (284) anlamsız çıkan sonuçlar da bulunmaktadır. EEG verileriyle de örtüşen bir MEG çalışması ile, teta bandı gücündeki posteriyor baskınlığın (özellikle 6-8 Hz bandında) çocukluktan yetişkinliğe doğru kaybedilerek tüm kortekse yayılım gösterdiği ancak oksipital baskınlığın da sürdüğü gösterilmiştir (228).

* Aynı araştırmada bu düşüşün frekanstan bağımsız olarak F3/4, C3/4 ve P3/4 elektrotlarında olduğu görülmüştür.

4.7.1.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans

Sağlıklı yaşlarda fotik uyarım sonrasında koherans dinlenim durumuna göre hem geniş bantta (delta, teta, alfa, beta) hem de 5 Hz'de (teta), inter ve intra hemisferik olarak artış göstermektedir (275,276). Ayrıca sağlıklı yaşlılar gençlerle karşılaştırıldığında 5 Hz fotik uyarım sırasında 5 Hz'teki koheranslar ve güçler arasında grup farkı görülmemektedir (158,159).

Sağlıklı yetişkinler üzerinde işitsel oddball paradigması ile yapılmış olaya-ilişkin koherans çalışmalarında hedef uyarının, hedef-olmayan uyarandan daha yüksek koheransa neden olduğu bulunmuştur (109). Hedef ile hedef-olmayan arasındaki bu fark, teta bandında sol hemisfere özgüdür (F3-P3) ve en yüksek frontal-temporal bölgeler arasında bulunmuştur. Dolayısıyla işitsel bilişsel uyarılarda sağlıklıların olaya-ilişkin koheransının, uyarılmış koheranslarından yüksek olduğu sonucuna varılmaktadır. Buna karşıt olarak, işitsel seyrek uyarın paradigmasında sağlıklı genç ve yaşlılar arasında teta bandı olaya-ilişkin koherans farkı göstermeyen bulgular da bulunmaktadır (129).

Aftanas ve arkadaşlarının film uyarını ile yaptığı genç çalışmasında teta bandında; pozitif filmlerde ciddi farklar görülmezken negatif içerikli filmlerde oksipital merkezli koherans sağ hemisfer baskınlığıyla artmaktadır (6). Sağlıklı gençlerde afektif IAPS (Hoşlanılacak, hoşlanılmayacak ve ifadesiz görselleri içermektedir) görsellerine verilen beyin yanıtlarında, sağ hemisferde frontal-parietal bağlantıda (uzak bölgeler arasında) koherans düşüşü görülmektedir (195). Sağlıklı yaşlılarda yüz ifadeleri kullanılan bir çalışmada; olumsuz duygulu yüz ifadelerinde, teta bandında frontal inter-hemisferik koheransın mutlu yüz ifadesine göre yer yer düşmesine karşın artış gösterdiği gösterilmiştir (295).

4.7.1.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular

Bellek yükünde olaya-ilişkin koherans incelendiğinde sağlıklı yaşlıların santral bölgelerinin sağ temporal ile olan bağlantısallığının alfa bandında soldan yüksek olduğu ve bu farkın Alzheimer grubunda görülmediği ve teta frekans bandında grup farkı olmadığı bulunmuştur (131).

Salt sağlıklı yaşlılarla (n=170, gözler kapalı spontan kayıt) yapılan graph temelli bir ağ çalışmasında genel bir hemisferik yanallaşma bulunmamıştır (270). İlgili araştırmada "küçük dünya" (KD, İng. small world) değeri, dikkat ağı (İng. attentional

network) ve olağan durum ağında (İng. default mode network) delta, teta ve gama bantları için sol yarımkürede; frontal ağda (İng. frontal network) ise alfa bandı için sağ yarımkürede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, teta frekans bandı ve dikkat ağı göz önünde bulundurulduğunda sol hemisfer baskınlığının bulunduğu varsısına götürmektedir. Sağlıklı yaşlılar ile bunayan yaşlılar karşılaştırıldığında; sağlıklılar delta ve teta bantlarında yüksek, alfa bandında ise düşük KD'ye sahip olduğunu gösteren bulgular çoğunluktadır (193,269,272). Özellikle delta ve gamada düşük KD ve alfada yüksek KD gibi karşıt sonuçlar da aynı grup tarafından bulunmuştur (193,271,273).

4.7.2. Amnestik Hafif bilişsel bozukluk hastalarında bağlantısallık

4.7.2.1. Spontan EEG koheransı

aHBB'de dinlenimde teta gücü artmaktadır ve bu artış Alzheimer türü bunamaya dönüşme ile yüksek oranda ilişkilidir (226). aHBB örneklemini üzerinde bağlantısallığa bakılan tüm dinlenim EEG'si çalışmaları ele alındığında; spektral koheransın yanı sıra eşleme olasılığı (İng. synchronization likelihood), koheransın sanal bölümü, faz eşlemesi, karşılıklı bilgi (İng. mutual information) gibi çeşitli yöntemlerin kullanıldığı ve birbirine karşıt bulguların elde edildiği görülmektedir (7,8,14,21–24,56,66,78,82,106,117,127,134,135,137,140,145–147,174,175,178,180,181,184,189,192,193,198,199,201,206,213,219,223,235,237,245,251,253,259,261,266,268,272,282,285,297).

Yarımküreler arası koheransı* araştıran Jiang, aHBB ve sağlıklı yaşlılar arasında fark bulgulamamıştır(145). Bian ve arkadaşları, aHBB hastalarında santral ve parietal bölgelerin yarımküreler arası teta koheransının sağlıklılara göre düşük olduğunu[†] ve yarımküreler içinde teta bandında anlamlı grup farkı olmadığını bulmuştur (52).

Dinlenim koşulunda gözlerin kapalı olduğu durumdan açık olduğu duruma geçişte kortikal koherans sağlıklılarda artış göstermektedir. Öte yandan aHBB hastalarında bu artış yalnızca alfa bandında görülmekle birlikte teta dahil[‡] diğer tüm

* F3-F4, C3-C4, P3-P4, T5-T6, O1-O2.

[†] Ayrıca, santral ve parietal inter-hemisferik koheranstaki bu düşüş ile bilişsel test skorları arasında doğru orantı vardır. Başka bir geçmiş çalışmada ise bilişsel kayıp ile P3-O1 çiftinin spontan EEG koheransındaki düşüş arasında ilişki bulunmuştur (284) ancak ilgili çalışmanın örneklem temsili ve analiz niteliği bulguları kuşkulu kılmaktadır.

[‡] Teta bandındaki düşüş özellikle C3-P3 ve F4-C4'de bulunmuştur.

bantlarda düşüş göstermektedir (256). Başka bir deyişle sağlıklılar gözlerini açtıklarında beyin kabuğundaki bağlantısallıkları artarken, bilişsel bozukluk görülen kişilerde azalmaktadır.

Hipokampal atrofi ve damar hasarının aHBB'deki etkisi incelendiğinde, hasarın düzeyiyle birlikte frontal-temporal bağlantısallığın delta, teta ve alfa bantlarında yükseldiği*, frontal-parietal ve temporal-parietal bağlarda ise değişmediği görülmüştür (200). Bununla birlikte, Rossini ve arkadaşları; AD'ye dönen aHBB hastalarının fronto-parietal koheranslarını karşılaştırmıştır ve grup farkı bulmazken, teta bandı dahil tüm bantlardaki düşüşün AD'ye dönüşü açıkladığını göstermiştir (235).

4.7.2.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans

aHBB hastalarında ve AD hastalarında olaya ilişkin teta yanıtlarındaki güç ve faz düşüşü basit dikkat ve bellek gibi (Ör. Seyrek uyaran, n-back, bellek yükü) paradigmalarda gösterilmiştir (80,83,84). Bu düşüş aHBB'nin yıllar içinde bilişsel yitim bakımından ilerleyişiyle birlikte belirginleşmektedir (196). Olaya ilişkin güç ve fazdaki düşüş yönündeki bulgular, koherans bulguları ile karşıtlık göstermektedir.

aHBB örneğinde çalışma belleği yükü üç ayrı düzeyde bakıldığında, koherans teta dahil tüm bantlarda sağlıklı yaşlılara göre yüksek bulunmuştur (145–147,297). Bu fark özellikle, beyin yarıküreleri arasında F3-F4, C3-C4, P3-P4, T5-T6 ve beyin yarıküreleri içinde F3-C3, C3-P3, T5-P3, F4-C4, C4-P4, P4-O2 elektrot çiftlerinde ve artan bellek yüküyle birlikte ise C3-T5, P3-T5, C4-P4 ve P4-T6 çiftlerinde bildirilmiştir†.

Kısmi yönlü koherans yöntemi ve renklerin ayrışmasına yönelik bilişsel bir paradigma kullanıldığında, aHBB hastalarında sağ prefrontal bölgeye olan bilgi akışında düşüş ve sol santral alanda anormal artış görülmüştür (287). İlgili araştırmada, grup fark etmeksizin frontal bölgeye bilgi akışının parietale göre yüksek olduğu ve aHBB grubunda sağ hemisfer anomalisinin görüldüğü raporlanmıştır.

4.7.2.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular

Dinlenme ve görsel bellek paradigmasında AD ve aHBB grupları karşılaştırıldığında alfa bandında koherans farkı görülmemiştir (127). Koheransın

* Hipokampal atrofide solda, serebrovasküler hasarda sağda artmaktadır.

† Öte yandan belirtmek gerekir ki ilgili çalışmada doğrudan uyaran sunumu sonrası olaya ilişkin bölüm dilimlenmemiştir ve tüm paradigma süreci 2 saniyelik süpürümlerle analiz edilmiştir.

sanal kısmıyla yapılan bir analizde gözler kapalı ve açık koşullarındaki dinlenme etkinliğinde AD, aHBB ve sağlıklı yaşlılarda fark bulunmuştur (201). Teta bandında AD ve aHBB grupları sağlıklılardan yüksek koheransa sahiptir ancak gözler açıkken aHBB'lerin koheransı AD'lerden yüksektir. Çalışma belleği yükü eşleme olasılıığı yöntemi ile karşılaştırıldığında teta bandında fark bulunmamıştır (223).

Depresyon ve HBB belirtileri bakımından benzerlik göstermektedir. Bilişsel bozulmanın ayırıcı sinyal özelliğini bulabilmek için alfa bandı koherans ile yapılan bir çalışmada, inter-hemisferik frontal alfa bandı koheransı (F3-F4 elektrot çiftinde) depresyonlu aHBB hastalarının, depresyonlu sağlıklı yaşlılardan ve AD grubundan daha düşük koheransa sahip olduğu bulunmuştur (56). Ayrıca aynı çalışmada, T3-T5 elektrot çiftinde AD grubunun koheransı depresyonu olan aHBBli ve sağlıklı yaşlı gruplarından düşük çıkmıştır.

4.7.3. Alzheimer demans hastalarında bağlantısallık

4.7.3.1. Spontan EEG koheransı

Yıllar içerisindeki güç değişimine bakılan çalışmalarda bilişsel kayıp yaşayan hastalarda (aHBB ve AD) karakterize biçimde teta bandında güç artışı (143) ve ortalama frekansta yükselme bulunmuştur (226). Sağlıklı yaşlılarla karşılaştırıldığında Alzheimer grubunda hızlı frekansların gücü azalmakta ve teta gücü artmaktadır (5,256). Bu bulguları destekler nitelikte, teta gücüyle bilişsel yitimin (yürütücü işlevler bakımından) ters yönlü ilişkide olduğu gösterilmiştir (169). Beyin etkinliğinin hızlı salınımlardan yavaş kayması kolinerjik sinir donatısındaki azalmayla açıklanmaktadır (68).

İnter-hemisferik koherans santral (C3-C4), parietal (P3-P4) ve oksipital (O1-O2) bölgelerde, bununla birlikte intra-hemisferik koherans temporal (T3-T5) bölgede düşüktür (5). Tetanın iki ayrı bantta incelendiğin bir çalışmada, teta-1 (4 – 5.5 Hz) bandında anlamlı sonuç bulunmazken, teta-2 (6 – 7.5) bandında inter-hemisferik F7-F8, C3-C4, P3-P4 çiftlerinde AD grubu sağlıklı yaşlılardan düşük bulunmuştur (276). Jiang ise inter-hemisferik koheransta grup farkı bulmamıştır ancak intra-hemisferik karşılaştırmalarda sağda P4-O2 ve solda T5-O1'de AD'de düşüş bulmuştur (144). Yalnızca 5 Hz koherans incelendiğinde; intra-hemisferik (275) ve inter-hemisferik (159) grup farkı gözlenmemiştir. Daha güncel bir çalışmada da global koheransta grup farkı görülmez iken, santral ve parietal bölgelerde teta ve alfa düşüşünün sağlıklı

grupla farklılaşmada öne çıktığı gösterilmiştir (242). Temporal, santral ve parietal çiftlerde teta wavelet koheransı düşmektedir (İlgili araştırmadaki birtakım çiftler: F3-T4, T3-C3, C3-P7/P3, C4-P8/4). Gözler açık koşulda ise sağlıklı yaşlıların teta koheransları gözler kapalı durumuna göre yükselirken; AD grubunda, özellikle C3-P3 ve F4-C4 çiftlerinde, sağlıklılara göre düşük kaldığı gösterilmiştir (256). Başka bir çalışmada, F7-F8 ve T5-T6 hariç tüm inter-hemisferik bölgelerde AD'de artış görülmüştür (178), öte yandan ilgili çalışmada AD grubunun temsili katılımcılar nedeniyle düşüktür (10 AD'nin 5'i olası aHBB'dir). Besthorn'un gerçekleştirdiği geniş örneklemlili (50 AD, 50 SY) bir çalışmada, AD hastalarının Fz, F4, Cz, C4 merkezlerinde (uzamsal ortalamaları alınmış) sağlıklılara göre düşük teta bandı koheransa sahip olduğu bulunmuştur (51). Korpus kallosum hacmindeki düşüş ile inter-hemisferik koheransın ilişkisine bakılan bir araştırmada (224); delta, teta, alfa ve beta bantlarında doğrusallık gösterilmiştir. Hacim düşüşüyle birlikte anterior teta koheransı da azalmaktadır.

AD, aHBB ve sağlıklı yaşlıların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada gözlerin açık ve kapalıyken farklı bağlantısallıkların sergilendiğini göstermiştir (201). Gözler kapalıyken işlevsel bağlantısallık sağlıklıdan, aHBB ve AD'ye doğru artma paterni göstermektedir (AD>aHBB>SY) ancak gözler açık olduğunda AD'li hastaların koheransları aHBB'li hastalara göre düşük kalmaktadır (aHBB>AD>SY).

4.7.3.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans

Bilişsel paradigmalarda AD grubunun olaya-ilişkin teta bandı yanıtları hem faz hem de güç bakımlarından sağlıklılara göre düşüş göstermektedir (64,84,292). Göreli teta gücü (İng. relative power) ise hem uyaran öncesinde hem de uyaran sonrasında yüksektir (126,127). Uyaran öncesi teta aktivitesinin gücü santral ve parietal bölgelerde sağlıklılara göre yüksektir (64), bununla birlikte hedef uyarana verilen yanıt ile hedef-olmayan uyarana verilen yanıt arasındaki fark yitirilmektedir ve güç sağlıklılara göre düşüktür.

Alzheimer demans örneklemlili içeren EEG koherans çalışmaları ağırlıklı olarak dinlenme durumu çalışmalarından oluşmakla birlikte (68), az da olsa uyaran koşulunda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir bölümü fotik uyarımı içeren uyarılmış başka bir bölümü ise bilişsel uyaran içeren olaya-ilişkin çalışmalardır (289).

Alzheimer hastalarına bayağı duyuşsal uyarın verildiğinde (uyarılmış yanıtlar) teta bandında parietal ve oksipital bölgelerde genlikte artış, delta bandında frontal-oksipital koheransta düşüş ve beta bandında frontal-temporal koheransta artış görölmektedir (114). Basit ışık gibi duyuşsal uyarın altında teta koheransı gruplar arasında fark göstermemektedir (44). Bilişsel uyarınlar verildiğinde ise (olaya ilişkin yanıtlar); teta faz kitlenmesi frontal bölgede düşüş (292), delta bandında genlikler santral ve parietal bölgelerde düşüş (65,288), koherans ise delta, teta ve alfa bantlarında düşüş (44,114) göstermektedir (289). Mevcut bulgular Alzheimer demansta birbirinden farklı beyin ağlarının bozulduğu (duyuşsal ve bilişsel) ve parietooksipital bölgelerdeki kayıpların ise öne çıktığı yönünde yorumlanmaktadır (44,289). Gamma gibi yüksek frekanslarda ise hem uyarılmış hem de olaya-ilişkin koheransta Alzheimer grubunda artış görölmektedir (40).

Literatürde uyarılmış koherans çalışmaları içinde fotik uyarımlar çoğunlukta dir (5, 10 ve 15 Hz'lik). 5 Hertzlik fotik uyarım sırasında teta frekans bandı koheransında, inter-hemisferik grup farkı çıkmaz iken Alzheimer grubu intra-hemisferik C4-P4 ve C3-O1 çiftlerinde sağlıklılara göre düşük yanıtla ra sahiptir (144). İnter-hemisferik farkın bulgulandığı başka bir çalışmada ise F7-F8, P3-P4, O1-O2 çiftlerinde düşüş görölmektedir (276). Öte yandan, AD grubu ile sağlıklı yaşlılar ve sağlıklı gençlerin birlikte karşılaştırıldığı fotik uyarım çalışmalarında hem güç (157) hem inter-hemisferik koherans bakımından teta bandında (5 Hz ve harmoniklerine bakılmıştır) gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (159,275). 5 Hz'lik uyarım sırasındaki yanıtla rdan dinlenim aktivitesi çıkarılarak bakılan deėiőimde (reactivity) anlamlı farklar saptanmıştır. Dinlenim durumuyla karőılaőtırılınca 5 Hz'lik fotik uyarım sırasında; F4-C4, F4-F8, C3-P3, C4-P4 (275) ve O1-O2 (276) çiftlerinde sağlıklılarda artış görölürken AD grubunda düşüş görölmektedir. 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, ve 24 Hz olmak üzere çeőtli fotik uyarım sıklıklarının kullanıldığı başka bir çalışmada ise uyarıma bağlı teta koheransı değişimleri frontal çiftlerde ve AD'de düşüş yönünde bulunmuőtır (73).

Güntekin ve arkadaşlarının seyrek uyarın paradigması (bilişsel uyarın) kullanarak gerçekteőtirdiėi çalışmadaki teta bandı koherans bulguları; AD grubu ile sağlıklı yaşlılar arasında grup farkı bulunduğu (AD < SY), hem ilaç kullanan hem de ilaç kullanmayan AD gruplarının sol frontal-parietal (F3-P3) bağlantıda düşüş

yaşadığı, inter-hemisferik karşılaştırmalarda grup farkı bulunmamakla birlikte F3–F4, C3–C4 bağlantıların yüksek olduğu biçiminde çıkmıştır (114). Aynı ekibin başka bir çalışmasında, hedef-uyarana verilen (yani olaya-ilişkin) beyin yanıtlarında hem ilaç kullanan hem de ilaç kullanmayan AD gruplarının koheranslarının sağlıklılardan %30-40 oranında düşük olduğu bulunmuştur (44) ancak aynı sonuç hedef-olmayan-uyarana verilen (yani uyarılmış) yanıtta bulunmamıştır.

Bellek yükünün (İng. working memory load) üç ayrı yoğunluk düzeyinde ele alındığı bir çalışmada AD grubunda sağlıklılara göre üst alfa bandı koheransında (Cz-T4) düşüş görülürken, teta dahil olmak üzere diğer bantlarda koherans farkı gözlenmemiştir (131). Belirtmek gerekir ki çalışmada parietal ve oksipital elektrotlar analize katılmamıştır.

Yarıyı kolinerjik ilaç kullanan AD hastalarına uygulanan bir öğrenme paradigmasında, sözcük kodlama (İng. encoding) sırasındaki teta koheransı bilişsel kayıp ile ilişkili bulunmuştur (102). Olaya-ilişkin teta koheransı, SMMT puanı azaldıkça önce yükselen ardından alçalan bir eğri çizmektedir ve bu örüntü aynı takımın başka bir çalışmasında da doğrusal ve doğrusal olmayan başka bağlantısallık yöntemleri ile gösterilmiştir (281).

Geri sayı saymalı bir bilişsel paradigmada ise gruplar arasında koherans farkı alfa ve beta bantlarında AD'de sağlıklılara göre yükselmiş bulunurken, teta bandında anlamlı fark bulgulanmamıştır (126).

4.7.3.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular

Dinlenim etkinliğinde teta bandında fark bulmayan eşleme olasılığı (İng. synchronisation likelihood) çalışmaları bulunmaktadır (73,253). Eşleme olasılığı yöntemi ile çalışma belleğinin çalışıldığı AD, aHBB ve sağlıklı yaşlı örneklemlerle bir araştırmada teta bandından yine anlamlı grup farkı bulunmamıştır (223).

Koheransa LORETA ile bakıldığında grup farkı bulunamamıştır (235). Alfa bandında oksipital (O1-O2) bölge AD'de sağlıklılara göre düşük bulunmuştur (14). Görsel bellek çalışmasında alfa bandına bakıldığında, güçte artış görülmekle birlikte koheransta gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (127).

Görsel uyaranların kullanıldığı ancak koherans dışı yöntemlerle incelenen gecikmeli eşleme (İng. lagged synchronization) ve (28) çokölçekli entorpi (İng. multiscale entropy) (286) gibi işlevsel bağlantısallık çalışmaları bulunmaktadır.

4.7.4. Parkinsonlu Hafif Bilişsel Bozukluk ve Parkinson demans hastalarında bağlantısallık

Parkinson hastalarında, Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk hastalarında ve Parkinsonlu demans hastalarında koheransın araştırıldığı çalışmaların sayıca düşük olması ve Parkinson patolojisi özelinde değerlendirilmesi gerekmesi nedenlerinden ötürü ilgili üç grubun bulguları bu tek başlık altında ele alınmıştır.

4.7.4.1. Spontan EEG koheransı

Parkinson hastalığı alan yazınında çalışmaların büyük çoğunluğu demans olmayan örnekleme ve dinlenim koşulunda gerçekleştirilmiştir. Bilişsel yıkımı bulunmayan Parkinson hastalarında teta bandı frontal inter-hemisferik (F3-F4) koheransın sağlıklılara göre yüksek olduğu bulunmuştur (67).

Parkinson hastası olan ve hafif bilişsel bozukluk tanısı almış kişilerle yapılan dinlenim EEGsi çalışmalarında (gözler kapalı koşulunda), PHBB hastalarının global teta güçlerinin (204) sağlıklı yaşlı ve AD gruplarından yüksek olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalığı olan kişilerdeki bilişsel kaybın artmasıyla birlikte (PHBB'den PD'ye) teta gücünde de artış (özellikle frontal bölgede) görülmektedir (72). Bunun birlikte Parkinson hastası ve Parkinsonlu demans gruplarının fazlarının sağlıklılardan yüksek olduğu gösterilmiştir (227). sLORETA çalışmasında ise sağlıklı katılımcılara göre, temporal lobda teta düşüşü gösterilmiştir (279) ancak esas ayırıcı frekans bantları daha çok gama ve beta olarak öne çıkmaktadır. Aynı çalışmada teta koheransının sol yarımkürede frontal ve santral çoğunlukta olmak üzere arttığı gösterilmiştir. Frontal-temporal ve santral-temporal çiftlerde de teta koheransı anlamlı düzeyde artmaktadır. Demansı bulunmayan 68 Parkinson hastasıyla gerçekleştirilen ve yürütücü işlevlerde bozulmanın incelendiği bir dinlenim koheransı çalışmasında, frontal-parietal alfa bandındaki düşüşün işlev yitiminde ayırıcı olduğu ancak teta bandında herhangi bir farkın olmadığı bulunmuştur (262).

Demanslı Parkinson hastalarını içeren dinlenim EEGsi çalışmalarında teta bandı koherans bulguları yüksek frekanslarla karşılaştırıldığında kısıtlıdır. Fonseca ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada, Parkinson hastalarının genel kortikal teta koheransının sağlıklı yaşlılardan ve Alzheimer demans hastalarından yüksek olduğu bulunmuştur (95). Fonseca grubunun Demanslı Parkinson hastalarının da katıldığı başka bir çalışmada (94), frontal beyin yarımküreleri arasındaki koherans karşılaştırmasında PD hastalarının AD hastalarından yüksek koheransa sahip olduğu

görülmüştür (F3-F4, PD < AD). Alfa ve beta bandı beyin yarımküresi içindeki koheransta (frontal-okspital) ise tetaya benzer biçimde PD grubunda artış görülmektedir. Öte yandan, her iki çalışmada da frontal-okspital teta koheransında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

HBB'li Parkinson grubun ağ yapısı sağlıklı yaşlılarla karşılaştırıldığında, bölgeler arasındaki sinyal iletiminin gücüne işaret eden işlevsel bütünleşmenin (İng. functional integration) düşük frekans bantlarında arttığı ve bölgesel bilgi aktarımına işaret eden işlevsel ayrışmanın (İng. segregation) ise düştüğü görülmüştür (219). Koheransın kullanılmadığı ancak faz-kitlenmesi-indeksi gibi farklı işlevsel bağlantısallık yöntemleri üzerinden graf yapısının karşılaştırıldığı çalışmalar, Parkinson hastalığının ve eşlik eden bilişsel kayıpların yarattığı değişimlerin teta bandı ile gözlenebildiğini göstermiştir (266).

4.7.4.2. Uyarılmış ve olaya-ilişkin koherans

Parkinson HBB grubu görsel seyrek uyaran paradigması kullanılarak sağlıklı yaşlılarla ve amnestik HBB grubu ile karşılaştırıldığında yanıtlardaki bozulma öne çıkmaktadır (291). HBB gruplarında güçte düşüş görülürken; yanıtların fazı ise amnestik grupta korunmakta ancak Parkinsonlu HBB grubunda kaybolmaktadır.

Demanssız Parkinson hastalarında yapılan fotik uyarımda delta, teta ve alfa bantlarında oksipital-frontal bağlantıda fark görülmüştür (212). Sol yarımkürede koheranslar yüksekten düşüğe dopaminerjik ilaçlı Parkinson, sağlıklı kontrol ve ilaçsız Parkinson olarak sıralanırken; sağ yarımkürede ise ilaçsız grup ilaçlı gruptan yüksek koheransa sahiptir. Yuvaraj ve arkadaşlarının demanssız Parkinson hastalarıyla yaptığı yüz ifadesi çalışmasında, mutlu yüz ile karşılaştırıldığında kızgın yüzde; sağlıklı katılımcılarda frontal inter-hemisferik koherans artarken Parkinson grubunda parietal inter-hemisferik koherans artmaktadır (294). Aynı grubun başka bir çalışmasında ise mutlu ve şaşırılmış yüz ifadelerinde anlamlı fark görülmezken; kızgın, üzgün, korkmuş ve iğrenmiş yüz ifadelerinde demanssız PD grubunun sağlıklılardan düşük inter-hemisferik koherans gösterdiği bulunmuştur (295). Bu durum frontal (F3-F4), temporal (T7-T8), parietal (P7-P8) ve oksipital (O1-O2) bölgeleri için de geçerlidir. Ayrıca ilgili çalışmada, her iki grup için de geçerli olmak üzere, dinlenme koheransları ile yüz ifadesi sunulduğundaki koheransları arasında hem fark hem de doğru yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Görsel yönlendirmeli bir motor paradigmada, hareket

öncesi bağlantısallıklarda (Kısmi yönlü koherans), oksipital bölgenin intra-hemisferik bağlantılarında ilaçsız Parkinson hastalarında düşüş olduğu ve ilacın (Levodopa) bu düşüşü anlamlı düzeyde sağlıklılara yaklaştırdığı gösterilmiştir (264).

4.7.4.3. Başka frekanslarda ve benzer yöntemlerdeki bulgular

Oylumsal iletim nedeniyle gürültülü kabul edilerek teta bandı koherans bulgularının sunulmadığı ancak daha yüksek frekans bantlarının sunulduğu bir çalışmada, alfa ve beta bantlarında PD hastalarının özellikle inter-hemisferik frontal ve temporal olmak üzere pek çok elektrot çiftindeki koheranslarının AD grubundan yüksek olduğu bulunmuştur (142). Bulgular, kontrol grubu da göz önünde bulundurulduğunda; bağlantısallığın AD'de düşüş gösterirken PD'de yükseliş gösterdiği yönündedir. Beta bandı özelinde belirtmek gerekir ki, frontal ve temporal bölgelere ilişkin koherans artışı erken-evre-demanssız Parkinson hastalarında da gözlenmektedir (123). Eşleme olasılılığı ile MEG sinyallerinin analiz edildiği bir çalışmada demanslı Parkinson hastalarının temporal inter-hemisferik koheranslarının demanssızlara göre düştüğü.(54), başka bir çalışmada ise Levodopa ilacının demanssız Parkinsonda tüm beyin bölgelerinin yakın çevreleriyle olan teta koheransını artırdığı* bulunmuştur (257).

4.8. Yaşlılarda Yüz İfadesi Çalışmaları ve Salınımlar

Sağlıklı gençler ve yaşlılar arasında yüz tanıma performansı bakımından fark görülmektedir, sağlıklı yaşlıların yüz tanıma becerileri daha kötüdür (9). aHKB'lerin kızgın, iğrenmiş ve korkmuş yüz ifadelerini tanımaları ve AD hastalarının ise kızgın, iğrenmiş ve şaşırılmış yüz ifadelerini tanımaları bozulmuştur ve ayrıca aHKB ve AD grupları arasında yüz tanıma puanları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (155). Parkinson demans hastalarında ise yüz tanıma hastalığın erken aşamalarında bozulmaya başlamaktadır ve bozulma en çok korkulu yüz ifadesinde görülmektedir. Maskeleye yöntemiyle elde edilen bulgular, yüz tanıma ile ilgili bozulmaların bilişsel kayıplarla zamansal paralellik içerdiğini ancak bilişsel beceri kayıplarından önce baş gösterdiğini işaret etmektedir (182). Öte yandan demanssız Parkinson hastalarıyla yapılan kimi çalışmalarda yüz ifadesi tanıma skorlarında sağlıklılarla aralarında fark bulunamamıştır (295).

* Sağlıklı grupta karşılaştırıldığında teta koheransı Parkinsonda yüksektir. İlaç daha da artırmaktadır.

Beyin yanıtlarına bakıldığında, bilişsel ve emosyonel paradigmalarda teta ve alfa bandı yanıtlarının arttığı görülmektedir (113). Yüz ifadeleri özelinde ise nötr (ifadesiz) içerikli yüz ifadelerinden olumsuz ve olumlu duygu içerikli olanlara doğru teta yanıtları ve beyin yarımküreleri arasındaki bağlantısallık artış göstermektedir (112). Teta bandının yükselişi; bellek yükü arttığında, hedef uyaranda, emosyonel içerikte, yüz ifadeleri özelinde tanidik kişiye ait olduğunda ya da korku, kızgınlık, mutluluk gibi duygusal ifadeler içerdiğinde, videolar özelinde ise olumlu duygusal içerikte artmaktadır; bununla birlikte nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara duyarlıdır (110). Genel olarak içeriğin uyarılmışlığa neden olması teta yanıtlarını artırmaktadır.

Sağlıklı yaşlıların emosyonel yüz ifadesi gördükleri sıradaki teta bandı yanıtları, sağlıklı gençlere göre özellikle frontal bölgede güç ve faz bakımından yüksektir (9). Sağlıklı yaşlılar ile AD hastalarının kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadelerindeki teta yanıtları karşılaştırıldığında, teta bandında güç ve faz bakımından anlamlı fark bulunamamıştır (113).

4.9. Tüm-Beyin-Çalışması (TBC) ya da Salınımsal Sinir Toplulukları Kuramı

Beyin dinamiğini ve nörofizyolojik süreçlerin biliş ile olan ilişkisini açıklamaya yönelik çeşitli kuramlar bulunmaktadır. Kuramların bir bölümü bilginini beyinde seri işlendiğini başka bir bölümü ise paralel işlendiğini öne sürmektedir (152). Bu bağlamda beyinin veriyi nasıl işlediğine ve yapıların işlevlerle olan ilişkisine görgül ve olgucu açıklamalar getirilebilmektedir. Erol Başar tarafından var olan elektronörofizyolojik ve yapısal sinirbilim bulgularıyla temellendirilen “Tüm-Beyin-Çalışması Kuramı”*, beyin yapılarının işlevler ile ilişkisini açıklamaya yönelik bir kavrayış sunmaktadır (33). Bilginin paralel olarak işlendiği savına dayanmasının yanı sıra beyin yapılarının tümleşik işleyişine aracılık eden öğelerin salınımlar olduğu savını benimsemektedir. Ayrıca kuram, merkezi sinir sistemindeki bilinç durumu/düzeyine ve dikkate bağlı değişimlerin elektronörofizyolojik bulgularıyla uyumludur. Bunun yanı sıra, evrimsel süreçle ilişkili türler arası bulgularla ve insandaki gelişim dönemlerindeki değişim bulgularıyla desteklenmektedir.

* Kuram, “Salınımsal Sinir Toplulukları Kuramı”, “Osilasyonel Nöral Topluluklar Kuramı” (152), “tüm-beyin-çalışması kuramı” (İng. the theory of the whole-brain-work) ya da “tüm-beyin-işlevi kuramı” gibi başka eş anlamlı tamlamalarla da alan yazında yer bulmaktadır.

4.9.1. Tüm-Beyin-Çalışması kuramının temel ilkeleri

Tüm-Beyin-Çalışması kuramı dört temel ilkeye ve dört düzeyde kümelenebilecek çeşitli sayıtlara dayanmaktadır (33,43). Bu sayıtlar, beyinin tekil işlevlerinin bir bütün olarak nasıl işlediğini temellendiren bulgulara atıfta qbulunmaktadır. Tüm-Beyin-Çalışması Kuramı, beyinin yapıları arasındaki iletişimde ana öge olarak salınımları kullandığını; bunun da ötesinde süper-sinerji, süper-bağlanma ve başka özgül işlevlerin karşılıklı etkileşimi gibi temel birtakım düzeneklerle çalıştığını öne sürmektedir.

1. Beynin güvenilir tepkileri salınımlardır^{*†}.
2. Her salınım birden çok işlevi temsil eder^{‡§}.
3. Beyinde seçici dağılmış koşut salınım dizgeleri (SDKSD) bulunmaktadır.
4. Seçici dağılmış koşut salınım dizgeleri bütünleşik işlerler.

Başar, salınımların beyinde bir takım mekanizmalara bağlı olarak görüldüğüne değinerek bunları 19 maddede ve üç düzeyde açıklamaktadır (33). Bu düzeyler, tek hücrede başlayarak sinir gözelerinin kümelenmelerine dek salınımların dinamiği (1.Düzye), sinir gözesi kümelerinin süper-bağlanmasından süper-sinerjisi (2.Düzye) ve bellek ile olan birlikteliktir (3.Düzye).

4.9.2. Salınımsal beyin dinamiğinin mekanizmaları

I. Düzey ya da Basamak A: Tek sinir gözesinden, sinir topluluklarının salınımsal devinimine

- 1) Beyindeki iletinin en temel ögesi sinir gözesidir (İng. neuron).

* Bu hipotez ve ilke, beyindeki etkinlik ve yanıtların elektronörofizyolojik görüngülerle değerlendirilebildiğini göstermektedir. EEG ile sayısallaştırılabilen bu görüngülerden birisi olan olaya ilişkin potansiyeller ise salınımların süper-pozisyon durumundaki birlikteliğinden oluşmaktadır (p300=teta+delta makalesi). Salınımlar, gerçekleşen uyarılma ya da ketlenmenin ötesinde gelecekte gerçekleşecek etkinliklerin de yordayıcısı olabilmektedir.

† EEG olayları, sinyal parametreleri aracılığıyla gerek tek hücre etkinliğini gerek sinir hücreleri topluluğunun etkinliğini hatta beyin yapıları arasındaki etkileşimi açıklamaktadır.

‡ Örneğin, alfa bandı etkinliği görsel sistemde ve işitsel sistemde ayrı bulgularla karakterizedir. Görsel sistemde 5-18 Hz bant aralığında oksipital ve sentro-parietal merkezli iken, işitsel sistemde 5-12 Hz bant aralığında fronto-santral merkezli karaktere sahiptir. Örneğin, gama bandındaki değişimler hem duyuşal işlemlerde bölgesel olarak hem de yüksek beyin işlevlerinde uzak beyin bölgeleri arasında görülebilmektedir

§ Her duyu modalitesi, deney koşulu, olay, beyin yapısı ve bölgesi, uyaran özellikleri gibi çeşitli parametreler bir değişken olarak ele alındığında farklı yorumlamalara olanak tanımaktadır. Sinir sisteminde görülen aşağıdan-yukarıya işleme, yukarıdan-aşağı işleme, seri işleme, paralel işleme, konverjans, diverjans gibi özellikler sinyal parametrelerindeki değişimlerle ilişkilendirilebilmektedir.

- 2) Sinir gözelerinin oluşturduğu sinir toplulukları ya da ağları yapıcı farklılık gösterse bile duyusal ya da bilişsel uyaran koşulunda uyarılabilmektedir*.
- 3) Tek sinir gözesinde gözlenen salınımsal olaylar[†], sinir topluluklarında gözlenen doğal frekansların nedenidir (177,248).
- 4) Karmaşık algılama ve işlemeyle ilişkin tüm süreçler, belirli özelliklerdeki sinir hücrelerine özgü etkinlikten değil, bu özgül hücrelerin dahil olduğu ancak başka sinir topluluklarının da birlikte katılımını gerektiren bir birliktelik işlevi gerektirmektedir[‡].
- 5) Sokolov'un özellik algılayıcılar ile ilgili bulguları ve eleştirileri göz önünde bulundurulduğunda; beynin bütünleştirici işlevi için, bu algılayıcılarla birlikte çalışan ancak seçici olarak dağılmış ve seçici olarak uyumlu (İng. coherent) sinir toplulukları gerekmektedir (47,48).
- 6) Beynin genellikle kendi içsel etkinliğinden (İng. activity) kaynaklanan kendine özgü bir yanıtlayabilirlik (yanıt verme yeteneği, İng. response susceptibilities) özelliği bulunmaktadır. Beyin iç ve dış uyaranlara elektriksel aktivitesini değiştirerek ancak öz içsel ritimleri aracılığıyla yanıt vermektedir[§].
- 7) Olaya ilişkin potansiteller ve uyarılmış potansiyeller ile süreğen EEG arasında ters yönlü bir ilişki vardır. Süreğen EEG'deki sinyalin genliği beynin yanıtlayabilirliğini kontrol eden bir parametre görevi görür (45).

* Uyarım ile etkinleşen bu sinir topluluklarının türü, salınımların başat belirleyici etmeni değildir (255). Beyin kabuğu, hipokampus ve beyincik gibi yapıların yapıcı birbirinden ayrı düzenlenişe sahip olmalarına karşın salınımları aynı frekans aralığında ayarlanmaktadır (İng. tuning) (90,177,247). Dolayısıyla bütün beyin ağları eş sinyal özellikleri üzerinden iletişim (29,31).

[†] Sinir topluluklarının etkinlikleri delta, teta, alfa, beta ve gama frekans bantlarında görülmektedir (37). Beyindeki bu frekanslar beynin gerçek yanıtlarıdır (37,47).

[‡] Örneğin, sinir topluluklarını oluşturan nöral elemanlardan bazıları "özellik algılayıcılar" (248), "yer hücreleri" (210), "zaman hücreleri" (239) ve "bellek hücreleri" (98) olarak ele alındığında, tüm bu özgül işlevlerdeki başat rol oynayan hücre tiplerinin ve hücre kümelerinin başka yapılarla eşgüdümü ve karşılıklı etkileşimi gerekmektedir. Öte yandan, Erol Başar ve takımı gerçekleştirdiği "büyükkanne deneyleri"nde (46); anlamsal ve epizodik karmaşık uyaranlar altında beyin yanıtlarının topografik olarak ve sinyal parametreleri bakımından değiştiği, dolayısıyla beyin kabuğundaki seçici olarak dağılmış sistemlerin katılımını göstermiştir (32). Bu bulgular, salt belli başlı hücrelerin karmaşık algıyı yaratmada yeterli olmadığını kanıtlamıştır. Bu bağlamda beyindeki bütünleştirici işlevine ilişkin açıklamada tek hücre düzeyi yetersiz kalmakta ve yerini sinir topluluklarına bırakmaktadır. Beyin işlevlerinin sinir toplulukları üzerinden yapılan bu açıklaması; kuramı, Sherrington'un "nöron doktrini"nden (171,246) ve Barlow'un "yeni algılama doktrini"nden (27) ayırmaktadır (45,48).

[§] Herhangi bir ek koşul olmaksızın gözlenen bu doğal ve içsel ritimlere dinlenme etkinliği ya da spontan aktivite denmektedir. Dolayısıyla, dinlenme durumunda gözlenmeyen bir frekans aralığı, uyaran durumunda çıkan uyarılmış yanıtta da gözlenmemektedir. Aynı biçimde, uyarılmış yanıtta görülmeyen frekans aralıklarının dinlenme durumunda gözlenmeyeceği kabul edilmektedir.

- 8) EEG sinyali yarı-belirlenimci (İng. quasi-deterministic) ve kaotik (karmakarışık) yapılıdır. Bu nedenle salt bir artalan gürültüsü olarak ele alınmamalıdır. EEG sinyalinin bu karakteristik özellikleri ve yanıtlayabilirlik özelliği birlikte değerlendirildiğinde salınımsal olayların beyinin en genel aktarım işlevi (İng. transfer function) olduğu sonucuna varılmaktadır (30).
- 9) Salınımsal sinir dokusu beyinin tümüne seçici olarak dağılmıştır ve duyuşsal-bilişsel uyarılarla uyarılabilir. Uyarı altında etkinleşen bu salınım üreten sinir dokuları, ayrı koşullarda ve görevlerde birbirinden ayrışan sinyal özellikleri gösterirler*. Frekans aralıkları ise birden çok beyin işlevinde ortakdır.
- 10) Uyarının karmaşıklığının artması veya uyarının belirginliğinin azalması, uyarılarla ilişkili salınımların ve salınım parametrelerinin artmasına neden olmaktadır. Uyarının her bir özelliğiyle sinir sisteminde oluşun ek işlem yükü, başka salınımsal sinir topluluklarının katılımını ya da var olanların işleyişinin değişmesini gerektirmektedir (36,37,45).

II. Düzey ya da Basamak B: Sinir topluluklarının üstün-görevdeşliği†

- 11) Sinir hücrelerinin ateşlenmelerinin zamansal uyumuna “bayağı bağlanma” (basit bağlanma, İng. simple binding) denir (90,105).
- 12) Sinir toplulukları/kümeleleri, tek sinir hücresindeki “ya hep ya hiç” ilkesine göre işlemezler. Birlikte bulunan hücreler, her birinin ateşlenme sıklığının (İng. frequency) farklı olması nedeniyle birbirinden ayrı frekans bantlarında salınırlar. Birden çok salınımın (sürücü güç ya da girdi olarak benimsendiğinde) eş uzayda çakışması sonucu oluşacak bileşke, “üst üste binme ilkesi/toplanırlık kuralı” (İng. superposition principle, additivity property) çerçevesinde değerlendirilir ve doğrusal birleşim olarak kabul edilir‡.

* Salınımsal etkinlik; artış/azalış (İng. enhancement of amplitude), ortaya çıkmanın gecikmesi (delay at latency), sönümleme (blocking or desynchronization), uzama (prolongation at duration), farklı salınımlar arasında tutarlılığın derecesi (degree of coherence) ve entropinin derecesi (degree of entropy) gibi parametrelerde değişim göstermektedir.

† Süper-sinerji, İng. super-synergy

‡ Dolayısıyla, bir işleve ilişkin sinyal(-ler), üst üste binen farklı salınımları içermektedir. Beyin yanıtındaki değişimler sinyal parametrelerindeki değişimlerle gözlenebilmektedir ve farklı sinyal parametrelerinin birleşimleri işlevlerle ilişkilendirilebilmektedir (Genlikte azalma, zamanda gecikme gibi) (153,154,163).

- 13) Üst üste binme ilkesi uyarınca delta, teta, alfa, beta ve gama bandı salınımlar uyarın altında bir görevdeşlik (İng. synergy) içindedir. Birden çok salınının oluşturduğu bu birleşik eylem, bütünleşik beyin işlevini yansıtmaktadır/temsil etmektedir*.
- 14) Beyinin yanıtlayabilirlik özelliğinin elektriksel işlemlerde sağladığı kolaylık aracılığıyla tınlaşım (İng. resonance) olgusu görülür. Bu olay†, eş ateşlenme sıklığı gösteren beyin yapılarının, oluşan ya da oluşacak salınının genliğini artırması ve bununla birlikte iletinin gücünü artırması anlamına gelmektedir (48–50).
- 15) Beyindeki paralel işleme seçici olarak görülmektedir. Paralel işleme yapan bölgeler; birbirine uzak yapılar arasındaki uzamsal tutarlılık (İng. coherence) aracılığıyla seçilmektedir (31,165,209). Birbirine uyumlu (İng. coherent) beyin bölgelerinin sinyalleri zamansal ve uzamsal bakımdan eşvrelilik/tutarlılık (İng. coherence) gösterir.
- 16) Beyin entropisindeki uzamsal ve zamansal değişimler, salınımların beyin işleyişinde kontrol edici bir role sahip olduğu savını desteklemektedir (104,251,293).
- 17) Üstün-bağlanma (İng. superbinding) terimi; “üst üste binme” (İng. superposition), seçici-dağılmış salınım sistemlerinin etkinliği ve seçici-dağılmış uzak bölgeler arası koherans olmak üzere bu üç mekanizmanın birlikteliğini tanımlamaktadır (45). Üstün-görevdeşlik (İng. supersynergy) terimi ise üstün-bağlanma mekanizması ile beyindeki entropiyi ve salınımların yanıtlayabilirlik üzerindeki kontrol edici rolünü tanımlamaktadır (46).‡
- 18) “Tüm beyinde karmaşık eşleştirme” (32), bellek ve hatırlama işlevlerinin mekanizmalarına katkıda bulunan ayrı bir mekanizmadır (34).

III. Düzey ya da Basamak C: Dikkat, algı, öğrenme ve hatırlamanın bütünleşmesi

- 19) Bellek işlevi, beyindeki tüm işlevlere katılmaktadır (98,99). Bellek işlevleri üst üste binen birden çok salınım ile dışa vurulur ve bellek türleri değişik sinyal parametreleri ile ayrıştırılabilir (151).

* Erol Başar bu durumu büyükanne deneylerini üzerinden açıklamaktadır (46).

† Erol Başar tınlaşım (rezonans) olgusunun pek çok beyin bölgesinin karşılıklı olarak birbirini ayarlamasına (İng. tuning) bir örnek oluşturabileceği açıklamasında bulunur (48,248).

‡ Kuramın bu on yedinci mekanizması, kimi makalelerde anılmamakla birlikte kuramın neredeyse omurgasını oluşturmaktadır.

20) Dikkat, algı, öğrenme ve hatırlama bütünleşir*. Belleğe ilişkin sınımlar beyine seçici olarak dağınmış biçimde gözlenebilmektedir. Belleğe ilişkin zihinsel durumlar zamansal olarak kesin sınırlara sahip değildir†. Dolayısıyla, basit duysal bellekten anlamsal bellek (İng. semantic memory) ve anısal bellek (İng. episodic memory) gibi karmaşık bellek türlerine dek tümü; beyinde seçici olarak dağılmış çoklu sınımlar ile belirirler.

21) Kuramda, DAÖH-birlikteliğinin belleğin kurulumundaki konumundan yola çıkılarak, “gelişen bellek” (İng. evolving memory) ve “bellek kurulumu” (İng. memory building) tanımları yapılmaktadır. Bellekle ilgili bu kavramsallaştırma ile belleği oluşturan alt-süreçlerin karşılıklı ve sürekli olarak birbirini etkinleştirdiği açıklanmaktadır. Gelişen bellek, bütünleştirici beyin işlevlerinde kontrol edici bir roledir (34,151). Doğuştan edinilen ya da aşırı öğrenilmiş (bellek izi ya da alışkanlık) kalıcı bellek tipleri dışında tüm bellek türleri depolanma biçiminde değil bellek durumları biçiminde bulunmaktadır‡.

IV. Düzey ya da Basamak D: Beyinin yanıtlayabilirliğinin nedenselliği

Kuramdaki bu son basamak, doğrudan yirmi birinci mekanizma olarak anılmasa da, geri kalan tüm alt sinir sistem süreçlerinin nedenselliğine felsefi bir açıklık kazandıran son düzeydir (34,43). Nedensellik, olayların zamansal öncüllerini ve bu öncüllerin birbirleriyle olan ilişkilerini açıklamayı zorunlu kılmaktadır. Başar, beyindeki tüm etkinlikleri Newton, Galileo ve Einstein’ın kavramsallaştırmalarına dayanarak açıklamaya çalışmaktadır. Beynin yanıtlayabilirlik özelliğininin (ya da herhangi bir biçimde tepki verme görüngüsünün) nedensellik ile olan ilişkisini, yanıtlayabilirliği var eden kalıtsal olarak değişmeyen öncül nedensel etmenlerle açıklamaktadır.

* DAÖH-birlikteliği olarak kısaltılan, “Dikkat, algı, öğrenme ve hatırlama” işlevlerinin birbirleriyle ilişkili olması olgusu, Büyükanne deneylerinde beynin içsel ve dışsal uyaranlara verdiği yanıtlarla gösterilmiştir (45,46).

† Bellek süreçlerinde bir süreklilik içeren aşamalı düzen görülmekle birlikte, farklı bellek türlerini temsil eden belleğe ilişkin zihinsel durumların sınırları birbiriyle birleşmektedir.

‡ “Bellek depoları” kavramı yerine “bellek durumları”nın (İng. memory states) önerilmesinin nedeni beyinde belleğe bağlı hızlı değişimlerin gerçekleşmesidir. Zihinsel durumu da peşi sıra değiştiren bu dönüşümler, bellek hiyerarşisinin keskin ve ayrılabilir durumlarla tanımlanamayacağına işaret etmektedir. Tüm-Beyin-İşlevi kuramıyla; belleğin birbirini izleyen aşamalı bir yapı içerdiğini benimseyen “bellek depoları” görüşü yerine, belleğin çeşitli geçişken özelliklerle “bellek durumları” olarak var olduğu görüşü önerilmektedir.

Salınımların bir başka özelliği ise evrimsel sürece ilişkin açıklayıcılığıdır. Evrimsel süreçle paralel olarak yalın yapılı sinir sisteminden görece karmaşık sinir sistemine doğru ilerleyiş, omurgasız canlıların omurgalılar ve memelilerle karşılaştırılmasıyla izlenebilmektedir. Sinir sistemi merkezlerinin birbirleri ile etkileşimini gösteren koherans omurgasızlarda gözlenmemektedir. Öte yandan insan dahil olmak üzere memeli canlılarda karmaşıklıkla birlikte uzak beyin bölgeleri arasındaki koherans değeri artmaktadır (58,255). Özellikle bilişsel işlevlerin edinimi ve gelişmesiyle beyin bölgelerinin bağlantısalılığı arasında ilişki bulunmaktadır.



5. METOT VE MATERYAL

5.1. Araştırmanın Yeri ve Süresi

Bu tez (sav, bilimsel inceleme, yetizleme, İng. thesis) TÜBİTAK Fransa-Türkiye İkili İş Birliği projelendirmesi kapsamında yürütülmüş bir bilimsel araştırma projesinin çıktılarında bir tanesidir. Katılımcılar İstanbul Medipol Ünivesitesine bağlı Medipol Mega Hastaneler Kompleksinde ve İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde yer alan nöroloji polikliniklerinde muayene edilmiştir. Kişilerin EEG kayıtları ve ölçek uygulamaları polikliniklerle aynı binada yer alan bilişsel sinirbilim laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. TÜBİTAK (No: 218S314) tarafından desteklenen ana bilimsel araştırma projesi 2019-2020 yıllarında yaklaşık 2 yıl sürmüştür. TÜBİTAK 218S314 kodlu projede; Türkiye tarafında Prof. Dr. Bahar Güntekin, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu, Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu, Dr. Öğretim Üyesi Nesrin Helvacı Yılmaz, Dr. Öğretim Üyesi Derya Durusu Emek Savaş, Fransa tarafında ise Prof. Dr. Henrique Sequeira, Jacques Honoré, David Papo, Bruno Lenne, Lucas de Zorzi, Stéphane Ranfaing adlı araştırmacılar ve bursiyer olarak Tuba Aktürk, Ebru Yıldırım, Hakan Uzunlar, Pervin Çalışoğlu ve İlayda Kıyı adlı yüksek lisans ve doktora öğrencileri yer almıştır.

5.2. Katılımcılar

Araştırma 25 sağlıklı yaşlı, 25 amnestik alt türünden hafif bilişsel bozukluk, 15 Parkinson hastalığı bulunan hafif bilişsel bozukluk, 25 Alzheimer demans ve 16 Parkinson hastalığı bulunan demans olmak üzere toplam 5 grup altında 106 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar 55-89 yaş aralığındadır (ortalama 71,49) ve ortalama 8,86 yıllık eğitim geçmişine sahiptir. Gruplara özgü demografik özellikler Tablo 5.2.1'de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş farkı bulunmamaktadır (Tek yönlü ANOVA'da $p = 0,897$). Gruplar arasında eğitim yılı, cinsiyet ve SMMT skorları farkı vardır.

Tablo 5.2.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Cinsiyet*	Yaş	Eğitim*	SMMT*
SY	11/14	70,44 ± 6,8	10,72 ± 5,2	28,64 ± 1,6
aHBB	13/12	71,48 ± 5,1	8,32 ± 5,4	25,32 ± 1,8
PHBB	5/10	71,66 ± 6,4	1,93 ± 5,2	26,00 ± 2,8
AD	18/7	71,84 ± 7,2	8,36 ± 4,6	19,32 ± 4,6
PD	3/13	72,43 ± 6,8	5,68 ± 5,4	19,37 ± 3,8

Cinsiyet: Kadın/Erkek; ortalama \pm standart sapma; SY, sağlıklı yaşı; aHBB, amnestik hafif bilişsel bozukluk; PHBB, Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk; AD, Alzheimer demans, PD, Parkinson demans; *Tek yönlü ANOVA $p < 0,05$.

5.2.1. Kapsama ve Dışlanma Ölçütleri

Tüm katılımcılar nörolog muayenesini ve ayırıcı tanıyı destekleyecek nöropsikolojik test ve değerlendirmeden geçmiştir.

5.2.1.1. Genel Kapsama Ölçütleri

Çalışmanın tüm katılımcılarını kapsayan genel kapsama ölçütleri:

- Gönüllü katılım sağlamak,
- 55 yaşın üstünde ve 90 yaşın altında olmak,
- Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden 13'ten düşük puan almaktır.

5.2.1.2. Genel Dışlama Ölçütleri

Çalışmanın tüm katılımcıları için geçerli olan genel dışlama ölçütleri:

- Gönüllü Onam Formunu imzalamamak ya da sürecin bir noktasında ayrılmak istemek,
- Uyarıcı sunumlarını alamayacak düzeyde görme bozukluğuna sahip olmak,
- Bu çalışmada yer alan Alzheimer ve Parkinson demans türleri hariç olmak üzere frontotemporal, Lewy body ya da başka türlü demans bulgusu göstermek,
- Alkol ya da madde bağımlılığı öyküsünün bulunması,
- İnme geçirme ya da merkezi sinir sisteminde kalıcı doku zedelenmesi (hastalık kalıntısı) bırakacak başka türlü bir hastalık öyküsünün bulunması,
- Şiddetli kafa travması öyküsünün bulunmasıdır.

5.2.1.3. Grupların Kapsama Ölçütleri

- **Sağlıklı yaşlılar** için; herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ve sistemik hastalık öyküsü bulunmamak, asetilkolinesteraz ketleyici ya da bilişsel işlevleri etkileyen herhangi psikoaktif ilaç kullanmamak, genel bilişsel kaybın görülmemesi (SMMT puanı ≥ 27), nöroloji muayenesinde anormallik saptanmaması ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda herhangi bir tanı ölçütünü karşılamamak,

- **Hafif bilişsel bozukluk hastaları** için; mutlaka amnestik alt türde olmak koşuluysa, en az bir bilişsel alanda (Mutlaka belleğe ilişkin kayıpla karakterize olmalıdır) birden çok nöropsikolojik testte olumsuz yönde 1,5 standart sapmalık kanıtlanabilir nesnel bozulmaya sahip olmak (ya da birden çok alanda ise her alana özgü test skorlarında geçerli olmak üzere), Klinik Demans Değerlendirme ölçeği skorunun 0,5 olması, bununla birlikte bireysel ve toplumsal işlevselliği korumak,
- **Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk hastaları** için; Hareket Bozuklukları Derneği'nin tanı ölçütleri uyarınca ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği aracılığıyla Parkinson tanısı almak, ve ayrıca en az bir bilişsel alanda birden çok nöropsikolojik testte olumsuz yönde 1,5 standart sapmalık kanıtlanabilir nesnel bozulmaya sahip olmak (ya da birden çok alanda ise her alana özgü test skorlarında geçerli olmak üzere), Klinik Demans Değerlendirme ölçeği skorunun 0,5 olması, bununla birlikte bireysel ve toplumsal işlevselliği korumak,
- **Alzheimer demans hastaları** için; Amerika Birleşik Devletlerindeki Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği'nin (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA) tanı ölçütleri uyarınca Alzheimer demans tanısı almak (Başka bir deyişle, olası Alzheimer hastası olmak).
- **Parkinsonlu demans hastaları** için; Hareket Bozuklukları Derneği'nin tanı ölçütleri uyarınca ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği aracılığıyla Parkinson tanısı almak, ve ayrıca en az bir ya da daha çok bilişsel alanda nöropsikolojik testlerde olumsuz yönde 1,5 standart sapmalık kanıtlanabilir bozulmaya sahip olmak, bunlarla birlikte, bireysel ve toplumsal işlevselliği yitirmek.

5.3. Deney Tasarımı

Bu bölümde TÜBİTAK Fransa-Türkiye İkili İş Birliği projelendirmesi kapsamında yürütülmüş bilimsel araştırma projesinin deney tasarımı anlatılmaktadır. Katılımcılar nöroloji polikliniğindeki muayenelerinin ardından nöropsikolojik değerlendirmeden geçmiştir (Nöropsikolojik test skorları bu çalışmada analiz edilmemiştir). Araştırmanın katılımcı koşullarını karşılayan kişilere süreçle ilgili

bilgilendirme yapılmış ve gönüllülük onamı alınmıştır. Katılımcılar öncelikle EEG çekimine hazırlanmış ve yalıtılmış odada ekran karşısına oturtulmuştur.

Öncelikle kişilerin dörder dakikalık gözler açık ve gözler kapalı olmak üzere dinlenim EEG'leri kaydedilmiştir (Bu kayıtlar bu çalışmada analiz edilmemiştir). Ardından, emosyonel yüz ifadelerini içeren görsel uyaran paradigması altında olaya-ilişkin EEG'leri kaydedilmiştir. Beş farklı yüz ifadesi için ayrı bölümlerden oluşan görsel paradigmada, her yüz ifadesi bölümü öncesinde kişilere deneme amaçlı uyaran sunulmuştur. Bölümler üç farklı kadının sırasıyla kızgın, mutlu, nötr (düz/ifadesiz), korkmuş ve üzgün yüz ifadesi fotoğraflarını içermektedir. Bu çalışmada yalnızca kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadeleri analiz edilmiştir. Her yüz ifadesi bölümü sonunda, kişilerden ilgili yüz ifadelerini Self-Assessment Manikin (SAM) ölçeri üzerinden, değerlik (İng. valance) ve uyarılmışlık (İng. arousal) bakımından 0 (Hiç) ile 9 (Çok) arasında puan vererek değerlemeleri istenmiştir (Bu değerler bu çalışmada analiz edilmemiştir). Kayıt sürecinin aksamaması için, deneyci EEG kaydını, uyaran sunum ekranının yansımaları ve yalıtılmış odanın gece görüş kamerasını gösteren üç ayrı ekranın başında sürekli izlem yapmıştır için.

5.4. Uyaran Seti – Emosyonel Yüz İfadeleri

Araştırmada katılımcıların emosyonel yüz ifadelerine olan olaya-ilişkin beyin yanıtlarının açığa çıkarılması için Ekman ve Friesen'in (1976) Yüz Duygu Resimleri havuzundan seçilen kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadeleri kullanılmıştır. Ekman ve Friesen'in oluşturduğu, standardize edilmiş ve araştırmalarda yaygın kullanılan bir fotoğraf koleksiyonudur (91). Katılımcılara bu fotoğraflar, görsel uyaran olarak gösterilmiştir. Bir yüz ifadesi için üç farklı kadının fotoğrafını içeren her bir paradigma için ortalama 10 dakikalık ayrı çekimler yapılmıştır. Yüz ifadeleri her bir paradigmada 60'ar kez, yarı-rastgele ve aralarında 3-7 saniye uyaranlar arası süre olacak biçimde, 1 saniye süreyle ekrana yansıtılmıştır. Yüz ifadesi fotoğrafları, EEG kayıt bilgisayarına paralel port ile bağlı, her bir uyaran anında işaretleme yapan bir uyaran bilgisayarından gösterilmiştir. Paradigmanın tasarımı, MATLAB programı üzerinden özgün kod ile yapılmıştır.

5.5. EEG Kaydı Parametreleri ve Özellikleri

Beyin Çizgesinin kaydında donanım olarak BrainVision 32 kanallı DC yükseltici ve yazılım olarak BrainVision Recorder programı kullanılmıştır (Brain

Products, Munich, Germany). Saçlı deri üzerine kayıt kanallarının yerleşimi için aynı firmanın ürettiği elastik kumaş başlıklar (“kep”) kullanılmıştır. Bu başlıklardaki elektrot yerleşimi uluslararası 10-20 sistemine dayanmaktadır ve her bir katılımcının baş çevresi ölçülerek uygun başlık seçilmiştir. Elektrotların tümü pasiftir ve gümüş-gümüş klorür (Ag-AgCl) hammaddeden üretilmiştir. Referans kanalları, sağ ve sol kulağın kulak memesine yerleştirilen harici elektrotlardır (A1+A2). Göz hareketlerinin saptanması için sol kaşın üst ortasına (EOGV, gözün medial üstü) ve sol elmacık kemiğinin üstüne (EOGH, gözün lateral orbital kenarı) iki dahili elektrot yerleştirilmiştir. Fp1, Fp1, F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2 kanallarından kayıt alınmıştır (30 saçlı deri elektrodu + 2 göz elektrodu). Veri, 500 Hz’lik örnekleme (sampling) ile 0.01-250 Hz frekans bant aralığında kaydedilmiştir. Kayıt öncesinde referans ve toprak elektrotlarında empedansın 5 k Ω (kiloohm) değerinin, öteki tüm elektrotların empedansının 10 k Ω (kiloohm) değerinin altında olması gözetilmiştir.

Çekimler ışıktan, sestan ve elektromanyetik dalgalardan korunan faraday kafesli bir yalıtılmış odada (İng. isolated room) alınmıştır. Odada loş ışık (İng. dimlight, dimly light) kullanılmıştır ve katılımcılar uyaran ekranına 100 cm’lik sabit uzaklıkta oturtulmuştur. Çekim sırasında, katılımcıların hareketleri gece görüş kamerası ile izlenmiştir ve diafon aracılığıyla sesli iletişim sağlanmıştır. Katılımcılar kayıt anında hareket etmeleri, konumlarını değiştirmeleri, ekrana bakmamaları gibi durumlarda sesli olarak uyarılmıştır ve paradigmayı sürdürmeleri sağlanmıştır.

Katılımcılar EEG hazırlıklarına başlanmadan önce sözlü olarak bilgilendirilmiştir ve Gönüllü Onam Formu imzalatılmıştır. Çalışmaya katılacak kişilerin saçlı derileri ve tüm elektrotların denk geldiği bölgeler %30 alkol %70 klorlü su içeren çözelti kullanılarak gazlı bezler ile temizlenmiştir. Ardından, başlıklar burun kemiğinin bitiminden (İng. nasion) %10 yukarıda yer alacak biçimde yerleştirilmiştir. Elektrotların denk geldiği deri yüzeyleri Abralyt jel ve kulak çöpü kullanılarak temizlenmiştir. Halka elektrotların orta boşluklarına, öbür elektrotlara taşmayacak ancak deri ile elektroda değecek miktar Abralyt jel sıkılmıştır. Bu yolla yüzey yağ ve ölü deriden arındırılmıştır, ayrıca elektrotla deri arasındaki iletkenlik sağlanmıştır.

Çekimler sırasında veri kaydı, uyaran sunumu ve kameradan gözlem için üç ayrı bilgisayar kullanılmıştır. Uyarıların sunulduğu bilgisayar ile kayıt bilgisayarı

arasından paralel port (yazıcı portu) bağlantısı bulunmaktadır. Her bir uyarın MATLAB kodu ile kayıt bilgisayarına iletilmektedir ve kayıt sırasında çevrim içi olarak ayrı ayrı etiketlenmektedir.

5.6. EEG Verisinin Analizi

Tüm EEG kayıtları standart prosedürle analiz edilmiştir. Veriler sırasıyla, filtrelenmiştir, göz hareketlerinden arındırılmıştır, dilimlenmiştir, kirlenme olabilecek kesitlerden arındırılmıştır, çapraz-spektrumları hesaplatılmıştır ve koheransları hesaplatılmıştır.

5.6.1. Ön-işleme Aşaması

Her bir katılımcının paradigma kayıtları, analizleri yapılmak üzere BrainVision Analyzer programına aktarılmıştır. Çalışmanın hedef parametreleri dışında kalan frekans bantlarının veriden çıkarılması için 0.01 – 60 Hz aralığında bandpass filtre uygulanmıştır. Ayrıca, şehir şebekesinden kaynaklanan 50 Hz'lik şebeke gürültüsünü veriden çıkarmak için çentik filtre (İng. Notch filter) kullanılmıştır.

5.6.2. Bağımsız Bileşen Analizi

Göz kırpmaları ve göz hareketleri kaynaklı gürültülü kayıt bölümlerinin saptanması ve düzeltilmesi için Bağımsız Bileşen Analizi (BBA, İng. Independent Component Analysis, ICA) kullanılmıştır. Bağımsız Bileşen Analizi, zaman alanındaki EEG verisinde yarattığı değişiklik ve özellikle bağlantısallık analizlerinde yaratabileceği etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. BBA tüm veriye, tüm elektrotları içerecek biçimde, klasik Princibal Component Analysis küreselliğiyle (İng. Sphering), Infomax yöntemiyle, kısıtlı (İng. Restricted) ayarıyla, ordering'de enerji değerleriyle uygulanmıştır (Convergence bound: 1E-07, Adım: 512, Yarı-otomatik). BBA aracılığı ile veride yer alan olası sinyal bileşenleri ayrıştırılmıştır. Göz kaynaklı gürültüler, görsel inceleme yapılarak elle saptanmıştır (İng. Visual inspection). Teki göz kırpması olmak üzere en çok 2 ya da 3 bileşen seçilmiştir ve çıkarılmıştır. Göze ilişkin artefakt olduğundan emin olunamayan bileşenler ise veriden çıkarılmamıştır. Ardından, Inverse ICA adlı işlem ile bileşenler yeniden kanallara dönüştürülmüştür.

5.6.3. Dilimleme ve Temizleme

Veriler, temizlik aşamasında son kez gürültülerden arındırmak ve analiz aşamasında ortalamalarının alınabilmesi için dilimlere ayrılmıştır (İng. segmentation).

Bu aşamada süregelen EEG verisi deney koşullarına ya da uyaranlara göre ayrıştırılmaktadır. Örneğin, uyaran içermeyen spontan EEG kayıtlarında gözler açık ve gözler kapalı olmak üzere iki ayrı bölüm bulunmaktadır. Peşi sıra yer alan bu bölümler birbirinden ayrıştırıldıktan sonra 1 ya da 2 saniyelik zaman dilimlerine bölünebilmektedir. Bu çalışmada; spontan EEG kullanılmamıştır, uyaranların bulunması nedeniyle yalnızca olaya-ilişkin (İng. event-related) dilimleme yapılmıştır. Uyaranların geldiği anlar zamansal olarak sıfır anını temsil edecek biçimde; uyaran gelmeden önceki 3000 milisaniye ve uyaran geldikten sonraki 3000 milisaniye olmak üzere toplamda 6000 milisaniye uzunluğunda dilimlenmiştir (İng. Segmentation). EEG çalışmalarında bu dilimlere süpürüm ya da epok (İng. epoch) denmektedir.

-3000 ms - 3000 ms olmak üzere toplamda 6 saniye gibi geniş süpürümlerin kullanılmasının nedeni, delta (0.5 – 3.5 Hz) gibi yavaş frekansların dalgacık dönüşümlerinin sağlıklı yapılabilmesidir. İki saniyede bir kez salınan delta salınımının tam bir çevrimi bitirerek evresini tamamlaması, analizlerde geniş bir zaman çerçevesini zorunlu kılmaktadır. Tüm frekans bantlarında analizler yapılacağı için -3 sn 3 sn zaman aralığından farklı olarak; aynı veri kümesine yalnızca daha dar bir zaman aralığında, ikinci bir dilimleme yapılmaktadır. Bu dilim, uyaran öncesi -1 sn ve uyaran sonrası 1 sn olmak üzere toplamda 2 sn'dir. İlk dilim delta frekans bandına özgüdür ancak ikinci dilim geri kalan theta, alfa, beta ve gama olmak üzere tüm frekans bantları içindir. Bu çalışmada yalnızca teta bandı analiz edilmiştir.

Eşit zamansal aralıklarla dilimlenen veriler; istenmeyen, motor yanıtta kaynaklanan veya kirlenme olarak değerlendirilen yapay sinyallerden arındırılmak üzere gözle kontrol edilmiştir. Yapay sinyal eleme aşamasında (İng. Artifact rejection), uyarana bağlı olmayacak nedenlerle açıklanabilen tüm süpürümler dışlanmıştır. Katılımcılar-arasında ve katılımcıların farklı yüz ifadesi kayıtları arasında süpürüm sayılarının fark yaratmamasına özen gösterilmiştir.

5.6.4. Uzamsal Filtre

Dilimleme sonrasında her bir paradigma kaydındaki süpürümlere, bir uzamsal filtre işlevi gören CSD (Current Source Density) analizi yapılmıştır. Bu yolla ortak referans değerlerinden arındırılmış ve oylumsal iletimin etkisi azaltılmış EEG verisi elde edilmiştir. CSD basamağında kullanılan parametreler; Order of Splines: 4, Maximal Degree of Legendre Polynomials: 10, Default Lambda: 1E-05 biçimindedir.

5.6.5. Çapraz-spektrumların Hesaplanması

Her bir süpürümün çapraz-spektrumunun (İng. cross-spectrum) hesaplanması için süreğen dalgacık dönüşümü (İng. Continuous Wavelet Transform) kullanılmıştır. -1000 1000 zaman aralığındaki süpürümler üzerinden teta frekans bandı için 3-8 Hz aralığı seçilerek, 3 döngü (İng. cycle) ile 10 adımda (İng. steps) hesaplatılmıştır. Frekans bandındaki adımların aralıkları logaritmik yükselmektedir ve Dalgacık normalizasyonu için Gabor yöntemi seçilmiştir (Instantaneous Amplitude). Dalgacık katsayılarının karmaşık değerleri, koherans analizlerinde kullanılmak üzere korunmuştur (Output: Wavelet Coefficients – Complex Values, μV). Çapraz-spektrumun hesaplanması aşamasında, zaman alanındaki veri, zaman-frekans alanına geçirilmektedir.

5.6.6. Koherans Analizi

Bağlantısallık analizlerine uygun hale getirilen çapraz-spektrumlar üzerinden koheranslar (Tr. eşvrelilik) hesaplatılmıştır. Bu aşamada bağlantısallık yöntemi olarak, koherans vektörünün büyüklüğünün karesi (Magnitude-squared Coherence, MSC) yeğlenmiştir. İşlemden kullanılan denklem Denklem 2’de gösterilmektedir. Koheransı hesaplanacak elektrot çiftleri frontal bölgeden (F3, F4), temporal bölgeden (T7, T8), temporo-parietal bölgeden (Tp7, Tp8), santral bölgeden (C3, C4), parietal bölgeden (P3, P4) ve oksipital bölgeden (O1, O2) elektrotları içermektedir. Bu elektrotlar geçmiş araştırmalar doğrultusunda, yüz ifadelerinde değişim göstermeleri (113,295) ve nörodejeneratif kayıplardaki beyin bölgeleriyle ilişkili olmaları nedenlerinden seçilmiştir. Bununla birlikte, uzak bölgeler arası bağlantısallığın görülebilmesi için frontal çiftler (F3/4 – P3/4, F3/4 – T7/8, F3/4 – Tp7/8, F3/4 – O1/2) ve yakın bölgeler arası bağlantısallık için ise santral çiftler (C3/4 – T7/8, C3/4 – Tp7/8, C3/4 – O1/2) kullanılmıştır. Koheransın büyüklüğünün karesi temel alınan asıl bağlantısallık değeri olmasına karşın bir başka bağlantısallık hesabı olan ve oylumsal iletimin etkisine duyarlı olmayan Koheransın Sanal Bölümü (İng. Imaginary part of Coherence, IPC) yöntemi de kullanılmıştır (205). İkinci hesaplamaların amacı, koherans katsayılarının sanal bölümünün oylumsal iletimden etkilenmemesidir. Bu yöntem aracılığıyla ve gözle kontrol yaparak gerçek dışı bağlantısallığa işaret edecek düzeyde yüksek değerlere sahip verilerin saptanması amaçlanmaktadır. Koheransın sanal bölümü ayrıca bir bağlantısallık yöntemi olarak kullanılabilir ancak bu

çalışmada yalnızca kuşkulu verilerin saptanması için kullanılmıştır. Aşağıda yer alan koherans denkleminde pay bölümünde çapraz-spektrum, payda bölümünde ise çapraz-spektrumu hesaplanan iki kaynağın güç (İng. power) değerleri yer almaktadır. Bu sayede normalleştirme yapılmaktadır ve değerler anlamlı yoruma olanak tanıyan bir aralığa (0-1 arasında) ölçeklenmektedir. Kuramsal olarak; koheransın sıfır olması iki kaynağın birbiriyle ilgisinin bulunmadığını gösterirken, koheransın bir olması iki kaynağın özdeş olduğunu göstermektedir (Örneğin, F4 – F4 arasında).

Denklem 2. Koherans denklemi

$$Koherans_{xy}^2(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{|S_{xx}(f)||S_{yy}(f)|}$$

Koherans değerleri, EEG gibi biyolojik sinyallerin durağan olmayan (İng. non-stationary) ve yüksek gürültü içeren yapısı nedeniyle normal dağılım göstermemektedir. Normal dağılım göstermeyen zaman serilerinde parametrik olmayan (İng. non-parametric) istatistik testlerinin kullanılması önerilmektedir. Öte yandan, EEG ve MEG gibi nörogörüntüleme verilerinin istatistiksel analizlerinde parametrik testlerin daha duyarlı olduğu bilinmektedir (156). Bu nedenle, parametrik test sayıltılarını karşılamayan verilere birtakım dönüşümler uygulanmaktadır ve ayrıca anlamlılık değerleri düzeltilmektedir. Çalışmamızda koherans verilerinin Gaussian dağılıma yaklaşması için, istatistiksel olarak kabul edilebilir ve başka çalışmalarla karşılaştırılabilir değerler sağlayan Fisher'in Z dönüşümü denklemi kullanılmıştır (93). Bu yolla Pearson korelasyon katsayıları, standardize Z değerlerine dönüştürülmektedir (Denklem 3), yani veriler sabit bir aralıkta yeniden değerlendirilerek normalleştirilmektedir. İstatistiksel analizlerde Fisher-Z-Dönüşümü değerleri kullanılmıştır.

Denklem 3. Fisher'in Z değeri dönüşümü denklemi

$$X_{Fisher'in\ Z\ Değeri} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + X}{1 - X} \right)$$

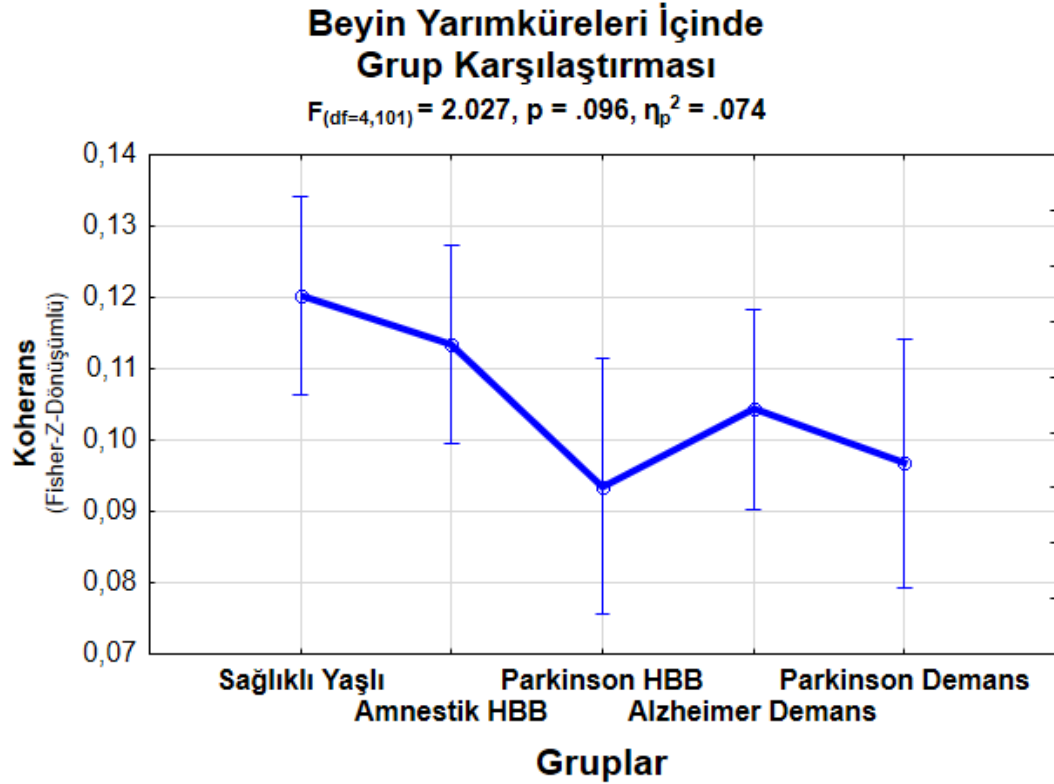
5.6.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, eğitim ve SMMT gibi değişkenler parametrik, tek yönlü ANOVA testleri ile karşılaştırılmıştır. Koherans değerleri, Fisher-Z-Dönüşümüyle normal dağılıma yaklaştırıldığı için ve bu tür biyosinyallerdeki zaman serilerinin karşılaştırmasında kullanımı önerilen terkarlı ölçümler varyans analizi ile karşılaştırılmıştır (İng. repeated measures ANOVA). Parametrik bir istatistik testi olan ANOVA'nın Greenhouse-Geisser denklemi ile düzeltilmiş anlamlılık (p) değerleri kabul edilmiştir (2). Tüm istatistik testlerinde kabul edilen anlamlılık değeri 0.05'in altıdır ($p < 0.05$). ANOVA modelinde 5 araştırma grubu gruplar-arası (İng. between subjects) değişken; yüz ifadesi (Kızgın, mutlu ve nötr), konum/lokasyon ve hemisfer (Sol ve sağ) ise gruplar-içi (İng. within-subjects) değişken olarak tanımlanmıştır. Beyin yarımküreleri içindeki bağlantısallığı gösteren birinci varyans analizi modelinde, 7 ayrı konumda sağ ve sol hemisferleri temsilen, F3-T7 ve F4-T8, F3-Tp7 ve F4-Tp4, F3-P3 ve F4-P4, F3-O1 ve F4-O2, C3-T7 ve C4-T8, C3-Tp7 ve C4-Tp8, C3-O1 ve C4-O2 elektrot çiftleri katılmıştır (3 Yüz İfadesi X 7 Konum X 2 Hemsifer). Beyin yarımküreleri arasındaki bağlantısallığı gösteren ikinci varyans analizi modelinde, F3-F4, C3-C4, T7-T8, Tp7-Tp8, P3-P4 ve O1-O2 elektrot çiftleri katılmıştır (3 Yüz İfadesi X 6 Konum). Tüm istatistik analizleri SPSS 22 paket programında yapılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Beyin Yarımküreleri İçindeki Teta Bandı Bağlantısallık Farkları

Sağlıklı ve farklı nörobilişsel bozuklukları olan yaşlıların karşılaştırıldığı 1. varyans analizi modelinde sağ ve sol beyin yarımkürelerinin iç bağlantısallıklarına (İntra-hemisferik) bakılmıştır. Sağlıklı yaşlı, amnestik hafif bilişsel bozukluk, Parkinson demanslı hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer demans ve Parkinson demans grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$). Öte yandan, ortalamalara bakıldığında hem HBB hem de demanslı Parkinson gruplarının en düşük ortalamalara sahip olduğu görülmüştür (Şekil 6.1.1’de istatistiksel farklar yer alırken, Şekil 6.3.1’de tüm kanallar arasındaki koheranslar topografik olarak gösterilmektedir.).

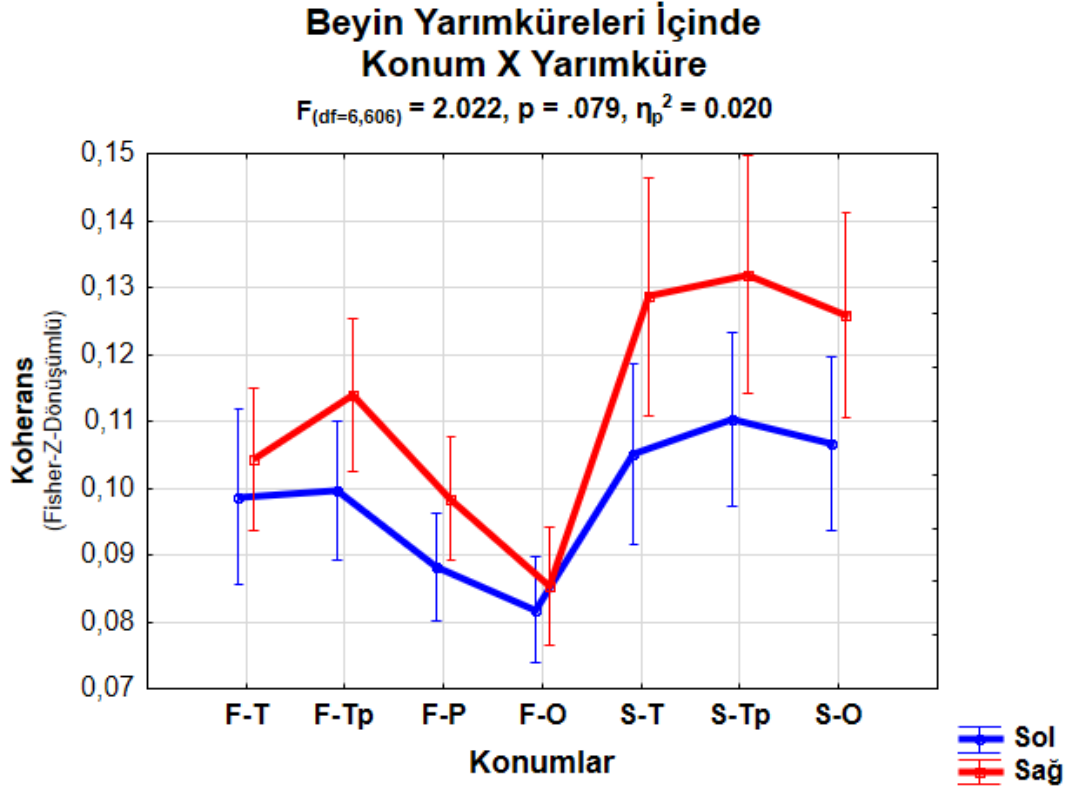


Şekil 6.1.1 Intra-hemisferik koheransların gruplara göre karşılaştırıldığı çizgi grafiği

En yüksek ortalama sağlıklı yaşlılarda olmakla birlikte en düşük ortalamalar Parkinson HBB ve Parkinson Demans gruplarındadır. HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk.

Gruplar arası fark olmaksızın, sağ hemisfer içi bağlantısallık sol hemisferden yüksektir ($F_{(df=1,101)} = 13.521, p = .000, \eta_p^2 = 0.118$). Hemisferler arasındaki bu sağ

yarımküre baskınlığı, en çok santral-temporal, santral-temporoparietal ve santral-okspital bağlantılarda yüksek görünmekle birlikte bu farkların istatistiksel anlamlılığı eşiğin üzerindedir ($F_{(df=6,606)} = 2.022$, $p = .079$, $\eta_p^2 = 0.020$). Şekil 6.1.2’de sağ baskınlık ve hemisferik olarak ayrışan elektrot çiftleri gösterilmektedir.

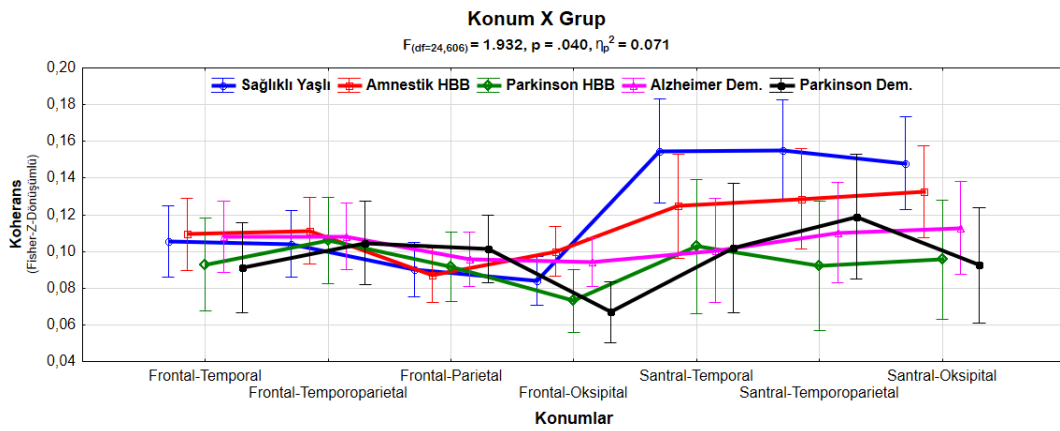


Şekil 6.1.2. Konumların hemisferler bakımından farklılaşmasını gösteren çizgi grafiği

Ortalamalar göz önünde bulundurulduğunda sağ baskınlık santral elektrotlarda yüksektir ve Konum X Yarımküre etkileşimi istatistiksel anlamlılığa yaklaşıma eğilimindedir ($p = .079$).

Konumlar arası farklar ($F_{(df=6,606)} = 9.287$, $p = .000$, $\eta_p^2 = 0.084$) ve Konum X Grup etkileşimi ($F_{(df=24,606)} = 1.932$, $p = .040$, $\eta_p^2 = 0.071$) istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup fark etmeksizin frontal konumlarda (Elektrot çiftlerinde) frontal-temporoparietal bağlantı, frontal-okspital bağlantıdan yüksek koheransa sahiptir ($p < .05$). Ayrıca, santral bölgenin temporal, temporoparietal ve oksipital bölgelerle olan bağlantısı frontal bölgenin parietal ve oksipital bölgeyle olan bağlantısından daha yüksek koheransa sahiptir ($p < .001$). Gruplara özgü konum farklılıklarında, iki Parkinson grubunun ve sağlıklı yaşlıların kendi grupları içinde koherans farkları bulunmaktadır. Parkinson demans ve Parkinson hafif bilişsel bozukluk gruplarının

ikisinde de, santral elektrot çiftlerinin (santral-temporal, santral-temporoparietal ve santral-okspital) koherans değerleri, frontal-okspital çiftten yüksektir ($p < .01$). Sağlıklı yaşlılarda ise santral-temporal ve santral-temporoparietal bağlantıdaki koherans, frontal-parietal ve frontal-okspital bağlantıya göre artmıştır ($p < .001$). Özellikle santral elektrot çiftlerindeki istatistiksel olarak anlamlı olan ve olmayan ayrışmalar Şekil 6.1.3'te ortalama ve standart sapmalar ile temsil edilmiştir. Sağlıklı yaşlıların santral bölgelerindeki bağlantısallık, nörobilişsel bozukluk gruplarının santral bölgelerine göre yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > .05$).

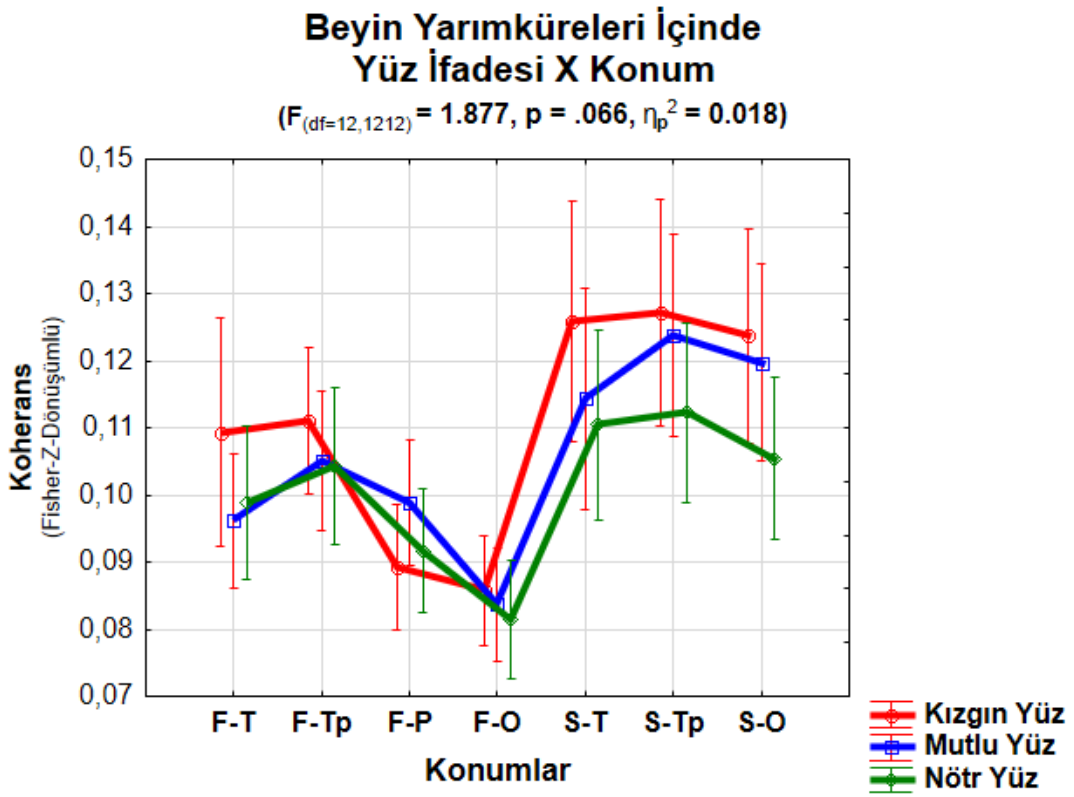


Şekil 6.1.3. Gruplara özgü elektrot çiftlerindeki bağlantısallığı gösteren çizgi grafiği

Frontal elektrot çiftlerinde gruplar arası ayrışma görülmemekle birlikte özellikle santral elektrot çiftlerinde sağlıklı yaşlı grubu (Mavi) ve ardından amnestik hafif bilişsel bozukluk grubu (Kırmızı) en yüksek ortalamalara sahiptir.

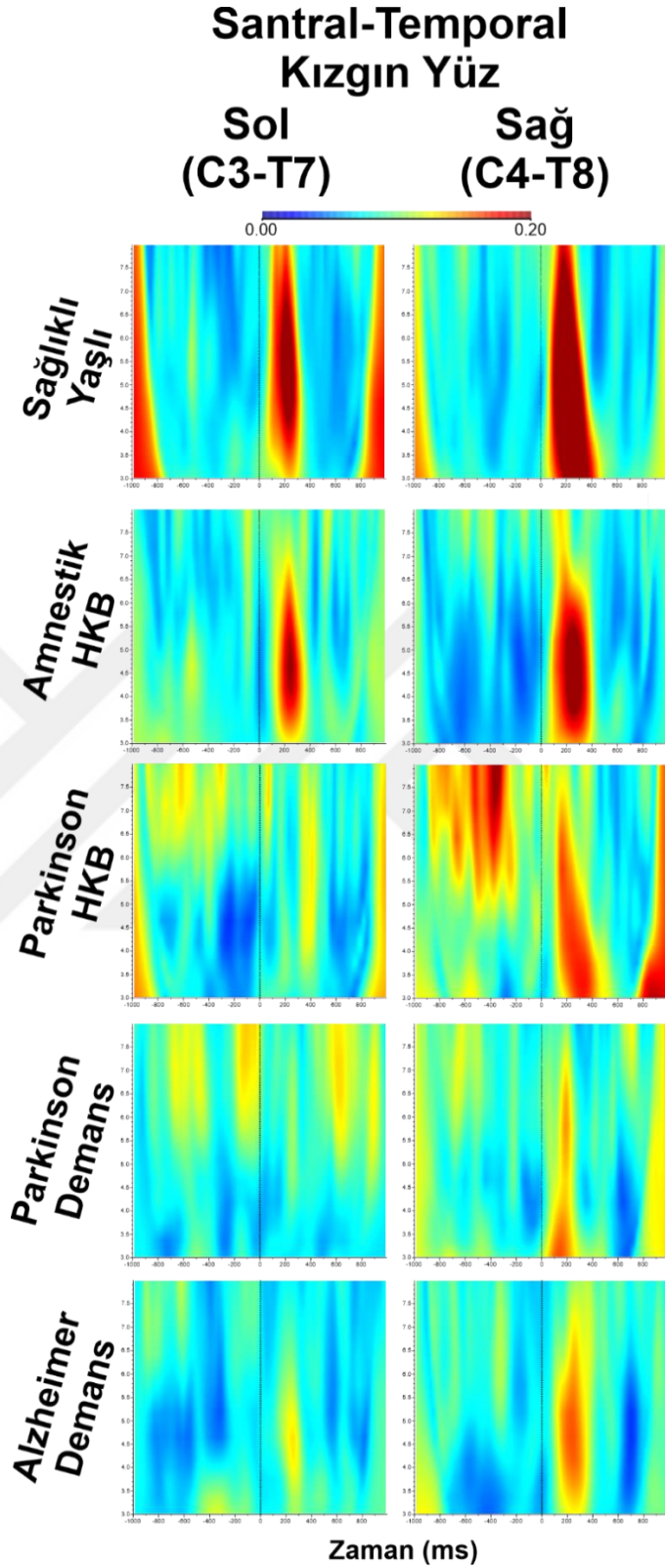
Yüz ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($F_{(df=2,202)} = 3.322, p = .038, \eta_p^2 = 0.032$). Kızgın yüz ifadesi koşulunda açığa çıkan beyin yanıtlarındaki koherans, nötr yüz ifadesine göre yüksektir ($p < .05$). Bunun yanı sıra, Yüz İfadesi x Konum etkileşimi istatistiksel anlamlılığa yakındır ($F_{(df=12,1212)} = 1.877, p = .066, \eta_p^2 = 0.018$). Bonferroni post-hoc analizine göre, kızgın yüz ifadesindeki santral-okspital yanıt, nötr yüz ifadesindeki santral-okspital yanıtın yüksektir ($p < .01$). Ortalamalar arasındaki farkı gösteren Şekil 6.1.4'te, özellikle santral bölgelerde kızgın, mutlu ve nötr yüz arasında sırasıyla azalma eğilimi görülmektedir ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İstatistiksel farklarda öne çıkan santral-temporal bağlantı Şekil 6.1.5'te yer alan zaman-frekans gösteriminde karşılaştırılmaktadır. Kızgın yüz ifadesinde sağ ve sol beyin yarımkürelerinin temsil edildiği şekilde grup ortalamaları alınmıştır. Sağlıklı yaşlılarla karşılaştırıldığında amnestik HBB grubunda belirgin düşüş görülmektedir. Sol hemisfer koheransının, sağlıklı yaşlılarla ve amnestik HBB gruplarıyla karşılaştırıldığında, Parkinsonlu HBB ve Parkinsonlu demans gruplarının yanı sıra Alzheimer demans grubunda da yitirildiği görülmektedir.



Şekil 6.1.4. Yüz ifadelerine özgü intra-hemisferik koheransları gösteren çizgi grafiği

Varyans etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, post-hoc sonucunda, santral oksipital bölgede kızgın yüzün nötr yüz koşuluna göre yüksek koheransa sahip olduğu bulunmuştur ($p < .01$). Bunu dışında, frontal-temporal bağlantıda kızgın yüzün ayrışma eğiliminde olduğu, ayrıca santral bağlantılardaki koheransın sırasıyla kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadelerinde giderek azaldığı görülmektedir.



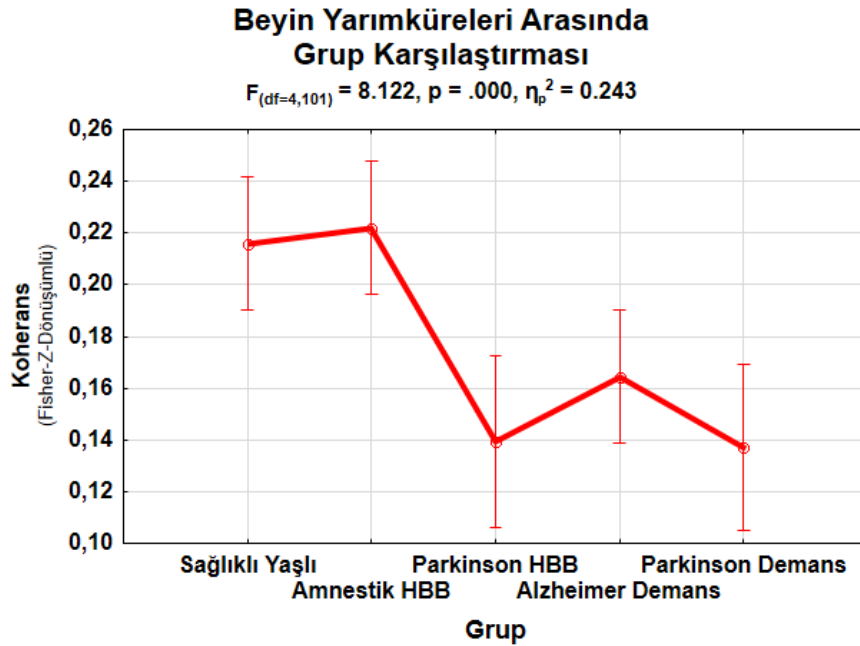
Şekil 6.1.5. Kızgın yüz ifadesinde santral-temporal bölgelerin zaman-frekans grafiği

Sağlıklı yaşlı ve hasta gruplarında teta (4-7 Hz) frekans bandında C3-T7, C4-T8 arası bağlantıyı gösteren olaya ilişkin koherans gösterimidir. Resim grupların kendi içerisinde ortalamaları alınarak yapılmıştır. Sağlıklı yaşlılarda yüksek çıkan teta koherans değerlerinin, kognitif bozulma ile azaldığı ve AD ve PD-D hastalarında oldukça düşük olduğu görülmektedir.

6.2. Beyin Yarımküreleri Arasındaki Teta Bandı Bağlantısallık Farkları

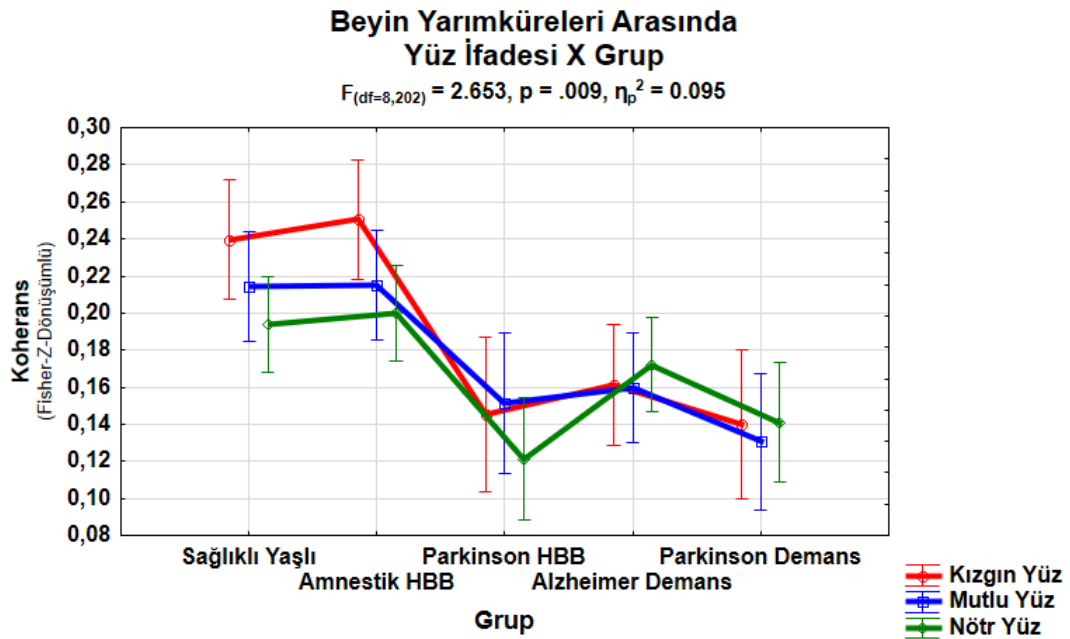
Beyin yarımküreleri arasındaki iletişimin gruplar arasındaki farkını gösteren 2. Varyans analizi modelinde sağ ve sol yarımkürelerdeki eş beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallığa (İnter-hemisferik) bakılmıştır. Frontal için F3-F4, santral için C3-C4, temporal için T7-T8, temporoparietal için TP7-TP8, parietal için P3-P4 ve oksipital için O1-O2 olmak üzere toplam 6 elektrot çiftinin koheransı hesaplanmıştır.

Sağlıklı yaşlılar ve nörobilişsel bozukluk grupları arasında interhemisferik fark bulunmuştur ($F_{(df=4,101)} = 8.122, p = .000, \eta_p^2 = 0.243$) ayrıca modeldeki Yüz İfadesi X Grup, Konum X Grup ve Yüz İfadesi X Konum X Grup etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p > .05$). Grupların koheransları karşılaştırıldığında; sağlıklı yaşlıların Parkinson HBB ve Parkinson demans gruplarından ($SY > PHBB, PD, p < .01$); amnestik HBB grubunun ise Alzheimer demans, Parkinson HBB ve Parkinson demans gruplarından ($aHBB > AD, PHBB, PD, p < .05$) yüksek bağlantısallığa sahip olduğu bulunmuştur. Öte yandan, sağlıklı yaşlıların aHBB grubuna göre farkı ve Parkinson gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şekil 6.2.1'da ortalamalar arasındaki karşılaştırma çizgi grafiği ile gösterilmektedir.



Şekil 6.2.1. Gruplar arasındaki inter-hemisferik koherans farklarını gösteren çizgi grafiği. Yalnızca sağlıklı yaşlılar ve amnestik hafif bilişsel bozukluk (HBB) gruplarının diğer gruplarla karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık bulunmaktadır. Sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB gruplarının hemisferler arası bağlantısallığı, Parkinsonlu HBB ve Parkinsonlu demans gruplarından yüksektir.

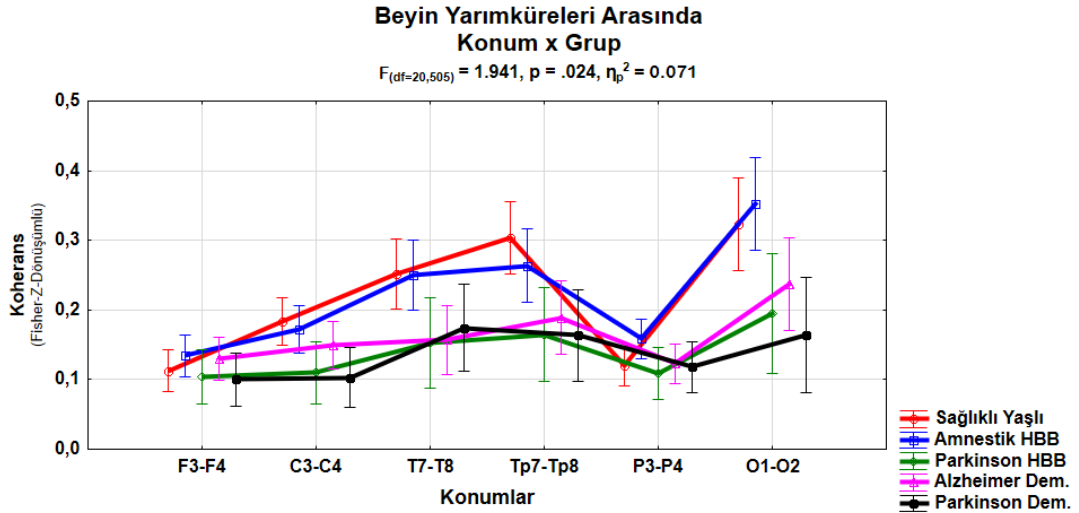
Yüz ifadeleri arasında inter-hemisferik koherans farkları bulunmaktadır ($F_{(df=2,202)} = 6.146, p = .003, \eta_p^2 = 0.057$). Kızgın yüz ifadesi gösterildiğinde açığa çıkan hemisferler arası iletişim, mutlu ve nötr yüz ifadelerinden yüksektir ($p < .05$). Yüz ifadelerine özgü grup farklarını gösteren Yüz İfadesi X Grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F_{(df=8,202)} = 2.653, p = .009, \eta_p^2 = 0.095$). Grup ve yüz ifadelerine özgü ortalamalar arası farklar Şekil 6.2.2’de gösterilmektedir. Kızgın yüz ifadesi özelinde, hem sağlıklı yaşlıların hem de amnestik HBB gruplarının koheransları, Parkinson ve demans gruplarından yüksektir (Angry: SY ve aHBB > PHBB, AD, PD, $p < .05$). Mutlu yüz ifadesinde ise amnestik HBB’nin inter-hemisferik koheransının Parkinson demans grubundan yüksek olduğu görülmektedir ($p < .05$). Nötr yüz ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir grup farkı bulunmamaktadır. Sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB gruplarının, grup içi yüz ifadesi farkları, kızgın yüzdeki koheransın nötr yüze göre yüksek olduğu yönündedir ($p < .05$).



Şekil 6.2.2. Yüz ifadelerine özgü inter-hemisferik grup farklarını gösteren çizgi grafiği

Sağlıklı yaşlı ve amnestik HBB gruplarında kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadeleri arasında net ayrışma görülmektedir. Öte yandan, Parkinsonlu ve demanslı nörobilişsel bozukluk gruplarında bu sıralı fark kaybolmuştur ve sağlıklı yaşlılara ve amnestik HBB gruplarıyla karşılaştırıldığında tüm yüz ifadelerindeki koheranslar düşüktür.

Beyin bölgeleri arasında (Konumlar) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($F_{(df=5,505)} = 28.201$, $p = .000$, $\eta_p^2 = 0.218$). Temporal (T7-T8), temporoparietal (Tp7-Tp8) ve oksipital (O1-O2) elektrot çiftlerinin koheransı, frontal (F3-F4), santral (C3-C4) ve parietal (P3-P4) elektrot çiftlerinden yüksektir ($p < .01$). Oksipital bölgeler arasındaki koherans, temporo-parietal bölge dışındaki tüm bölgelerden yüksek bulunmuştur ($p < .001$). Frontal, santral ve parietal konumlarda hemisferler arası koherans farkı görülmemektedir. İnter hemisferik bölgelerin grup farkını gösteren Konum x Grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F_{(df=20,505)} = 1.941$, $p = .024$, $\eta_p^2 = 0.071$). Sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında; temporal, temporoparietal ve oksipital bölgelerinin interhemisferik koheransı frontal, santral ve parietal bölgelerinden yüksektir ($p < .001$). Bununla birlikte, bu farklılaşma öbür gruplarda bulunmamıştır ($p > .05$). Sağlıklı yaşlıların oksipital koheransları, yalnızca Parkinson demans grubunu oksipital yanıtlarından yüksektir ($p < .01$). Ayrıca, amnestik HBB grubunun oksipital koheransı, Parkinsonlu demans ve HBB gruplarının oksipital yanıtlarından yüksektir ($p < .05$). Yüz İfadesi X Konum X Grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F_{(df=40,1010)} = 1.489$, $p = .040$, $\eta_p^2 = 0.056$). Gruplar arasındaki inter-hemisferik oksipital koherans Şekil 6.2.3'deki çizgi grafiğinde gösterilmektedir.



Şekil 6.2.3. Bölgelere göre gruplar arası inter-hemisferik farkları gösteren çizgi grafiği

Sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB gruplarının temporal, temporoparietal ve oksipital bölgelerde benzerlik gösterdikleri görülmektedir. Parietal bölgede ise yakın bölgelerin aksine, gruplar arasında belirgin bir farklılık olmadığı göze çarpmaktadır.

İstatistiksel olarak anlamlı tüm inter-hemisferik ve intra-hemisferik etkileşimler Tablo 6.3.1. İstatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmaları gösteren özet bulgu tablosu Tablo 6.3.1’de karşılaştırmalar üzerinden özetlenmiştir. Beyin bölgelerinin yarımküreleri arasındaki (inter-hemisferik) koheransları, zaman-frekans gösterimleri ile Şekil 6.3.2 (Frontal), Şekil 6.3.3 (Santral), Şekil 6.3.4 (Temporal), Şekil 6.3.5 (Temporalparietal), Şekil 6.3.6 (Parietal) ve Şekil 6.3.7’te (Oksipital) gösterilmiştir (Üç yüz ifadesi için grupların genel ortalamaları alınmıştır).

6.3. Teta Bandı Bulgularının Özet Tablosu

Gruplar arası farkları açığa çıkarmak üzere gerçekleştirilen, inter ve intra hemisferik iki ayrı modelin istatistiksel olarak anlamlı sonuçları aşağıdaki tabloda özetçe sunulmuştur (Tablo 6.3.1). Tabloda yer alan küçüktür ve büyüktür işaretleri gruplar arasındaki farkları anlatmaktadır.

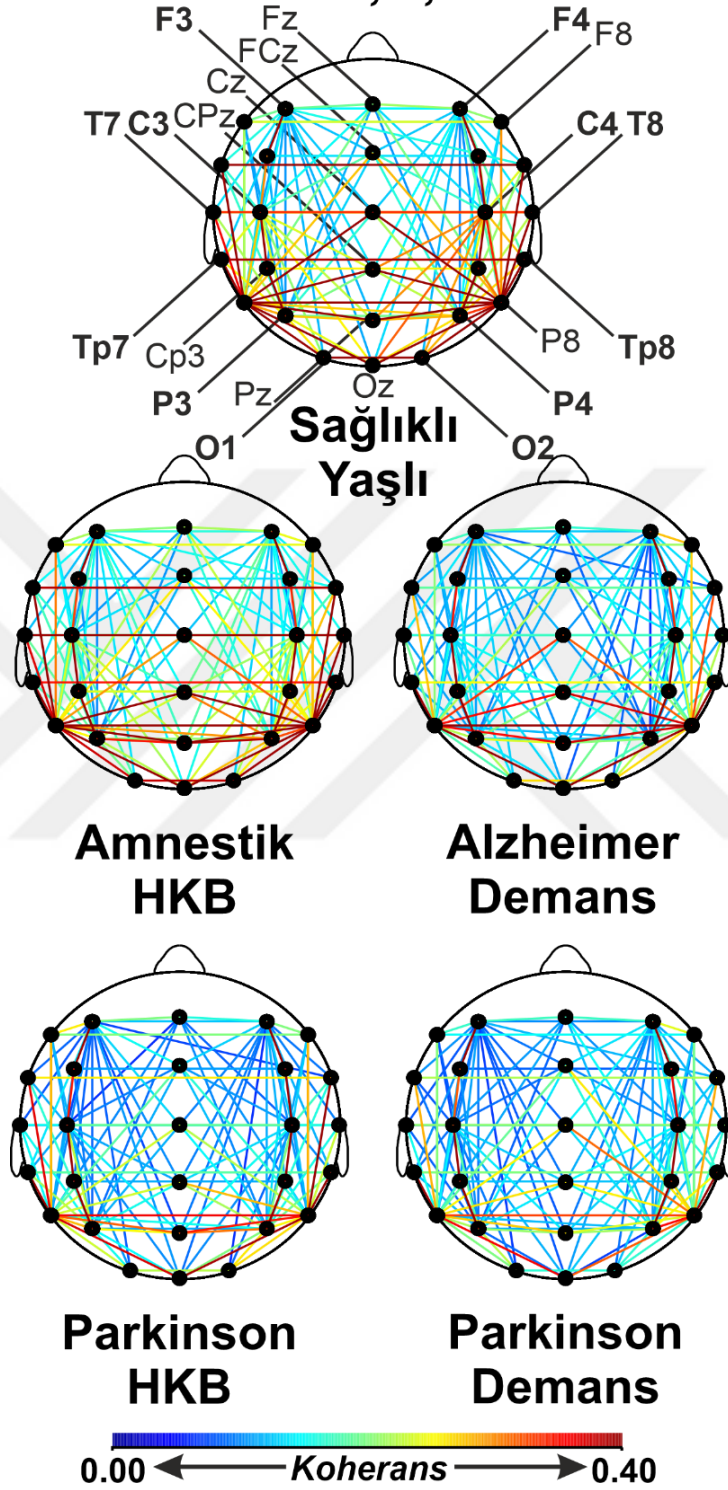
Tablo 6.3.1. İstatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmaları gösteren özet bulgu tablosu

	Beyin Yarımküreleri İçinde		Beyin Yarımküreleri Arasında	
	<i>p</i>	3 Yüz X 7 Konum X 2 Yarımküre	<i>p</i>	3 Yüz İfadesi X 6 Konum
Grup	.096	Anlamsız	.000	SY > PHBB, PD ** aHBB > AD, PHBB, PD *
Yüz (Yüz İfadesi)	.038	Kızgın > Nötr *	.003	Kızgın > Mutlu, Nötr *
Yüz x Grup	.120	Anlamsız	.009	Kızgın: SY, aHBB > PHBB, PD, AD* Mutlu: aHBB > PD *
Konum	.000	f-tp > f-o * s-t, s-tp, s-o > f-p, f-o ***	.000	t, tp, o > f, s, p ** o > f, s, t, p ***
Konum X Grup	.040	PHBB & PD: s-t, s-tp, s-o > f-o** SY: s-t, s-tp > f-p, f-o ***	.024	SY & aHBB: t, tp, o, > f, s, p*** SY o > PD o ** aHBB o > PHBB o, PD o *
Yarımküre	.000	Sol < Sağ	-	Yok
Yüz X Konum	.066	s-o: Kızgın > Nötr **	.126	Anlamsız
YüzXKonumXGrup	.872	Anlamsız	.040	...
KonumXYarımküre	.079	Anlamsız	-	Yok

Beyin yarım küreleri içindeki ve arasındaki sonuçların özetini göstermektedir. f: Frontal (F3, F4), s: Santral (C3, C4), t: Temporal (T7, T8), tp: Temporoparietal (Tp7, Tp8), p: Parietal (P3, P4), o: Oksipital (O1, O2), SY: Sağlıklı Yaşlı, aHBB: Amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk, PHBB: Parkinson Hafif Bilişsel Bozukluk, AD: Alzheimer Demans, PD: Parkinson Demans, Anlamsız: İstatistiksel olarak anlamsız, Yok: Etkileşim modelde yer almıyor, *p < .05, **p < .01, ***p < .001.

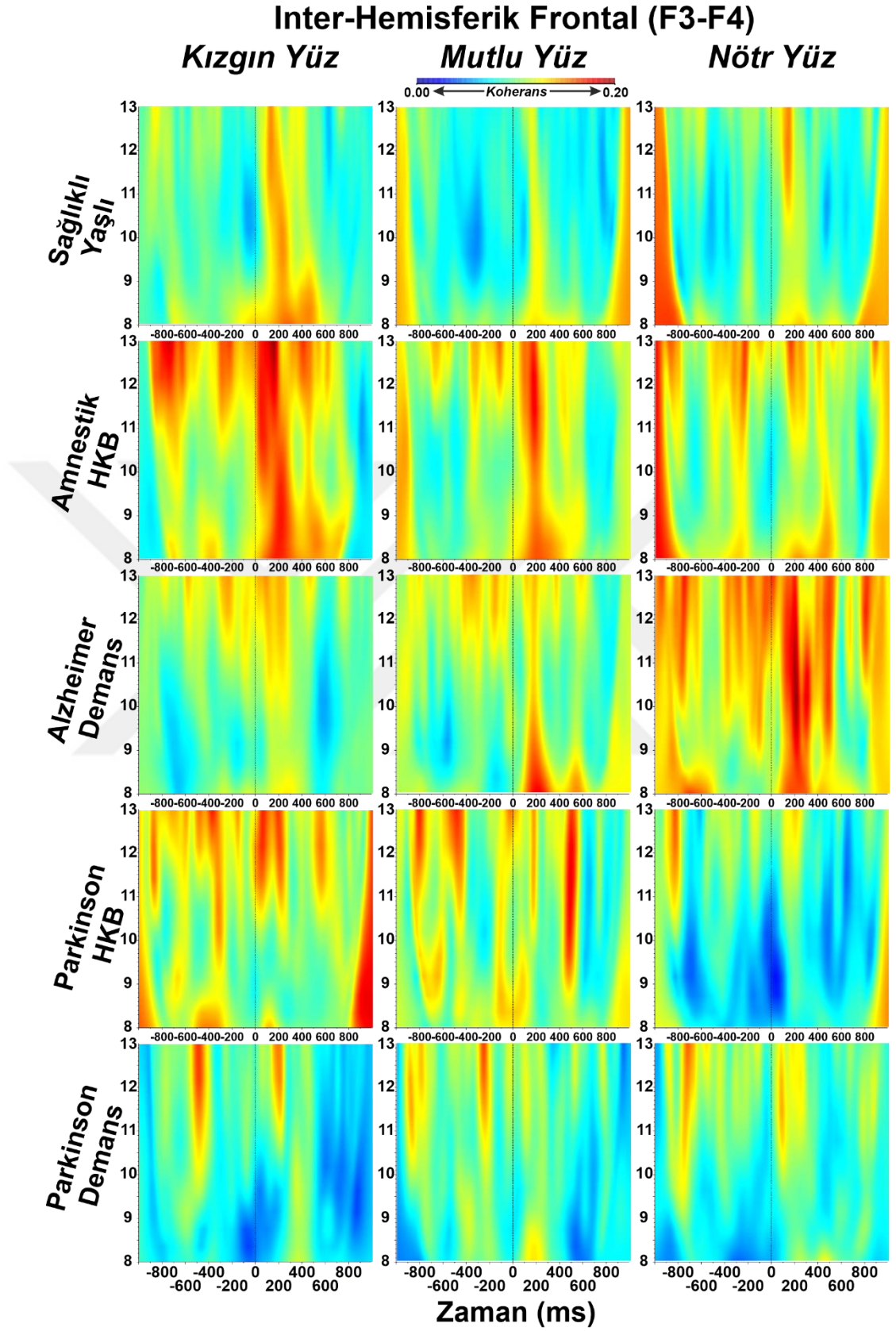
Kızgın Yüz İfadesi

200 ms, 5,5 Hz

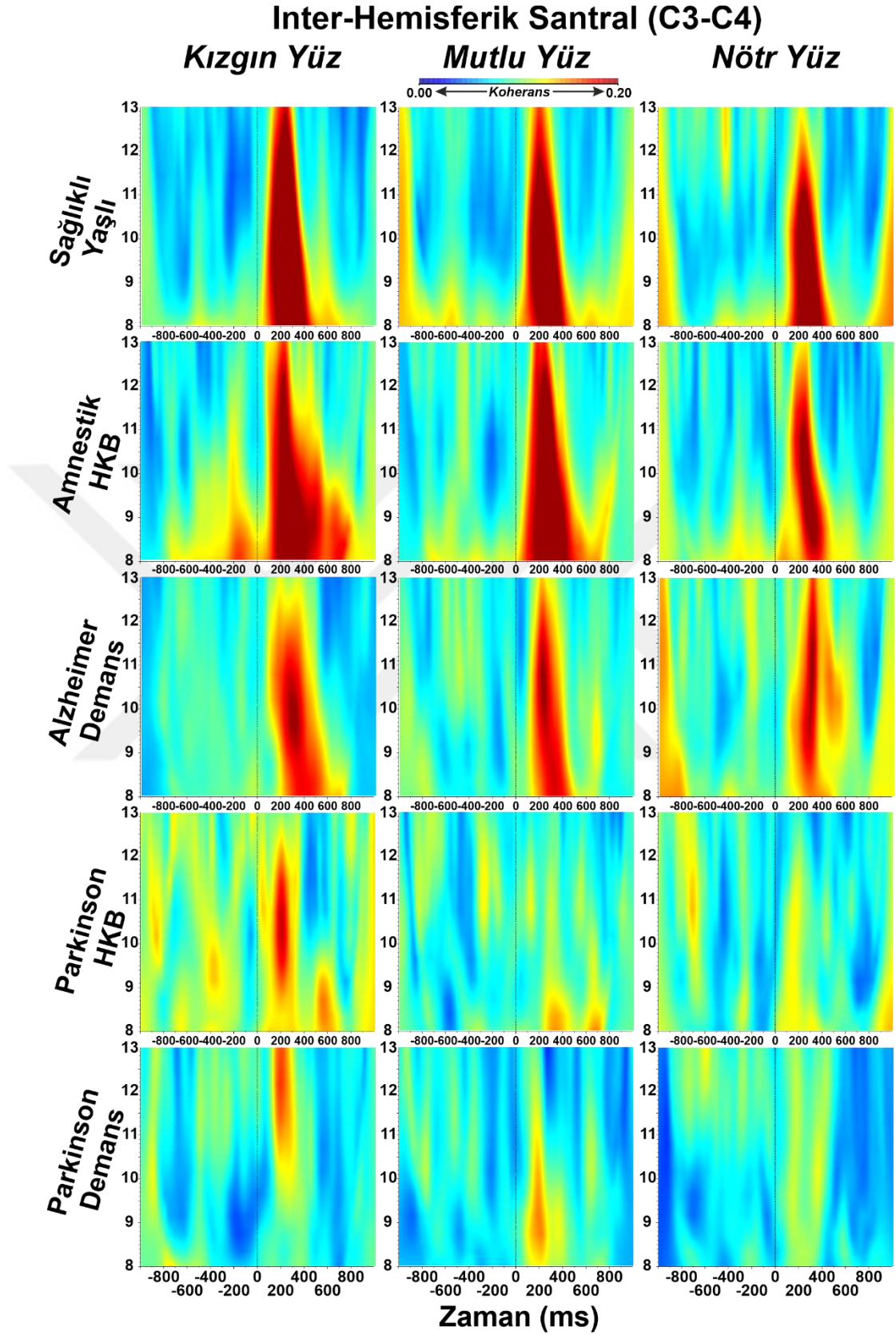


Şekil 6.3.1. Kızgın yüzde tüm gruplardaki koheransları gösteren topografik ağ grafiği

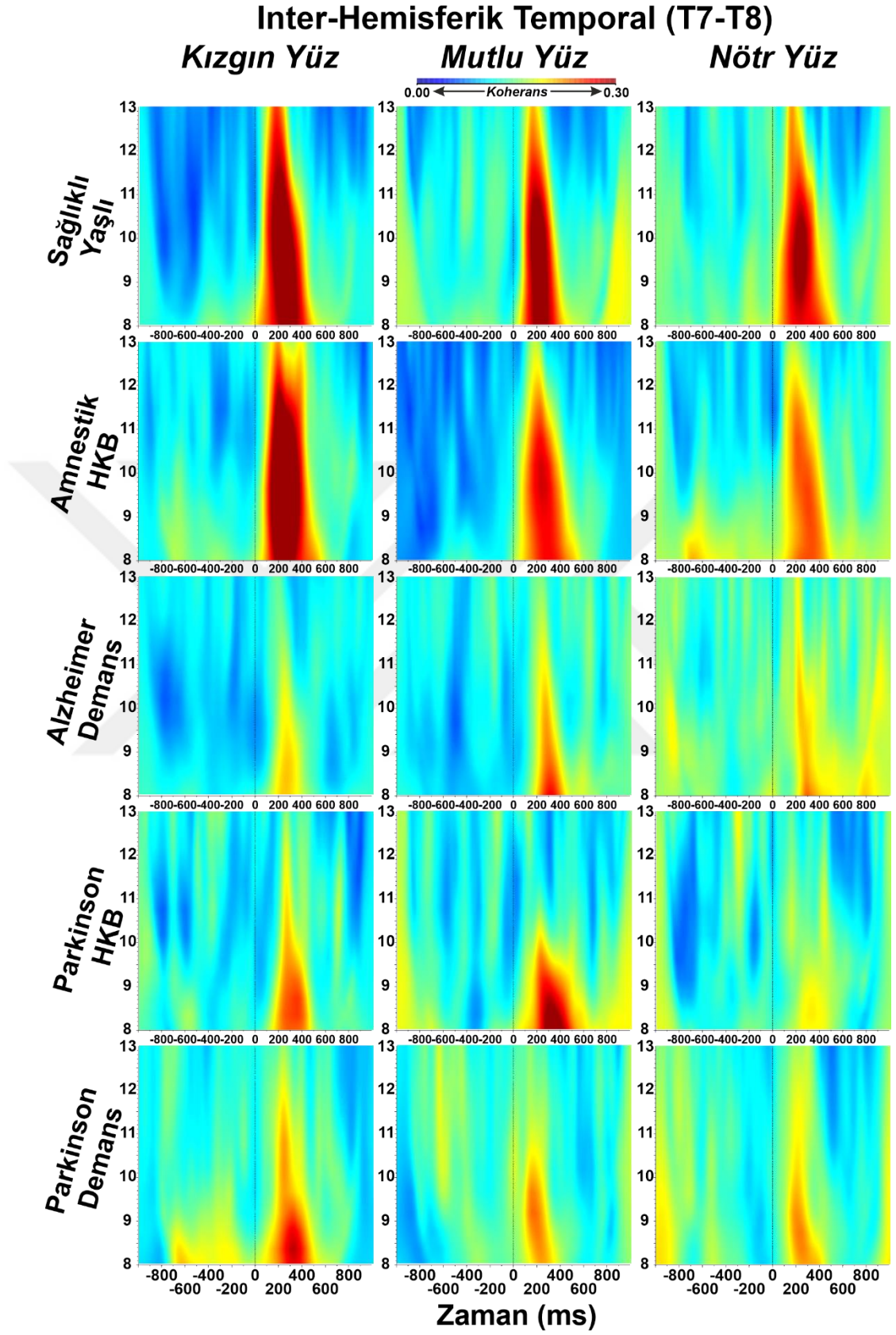
Kızgın yüz ifadesi koşulunda 200'üncü milisaniyede açığa çıkan olayın ilişkin teta yanıtlarının tüm elektrot bölgeleri arasındaki koheranslarını göstermektedir. Sağlıklı yaşlılarda, santral ve posteriyör bölgelere yayılmış bariz yüksek bağlantısallık (kırmızı bağlar) Parkinson HKB ve Parkinson demans gruplarında görülememektedir.



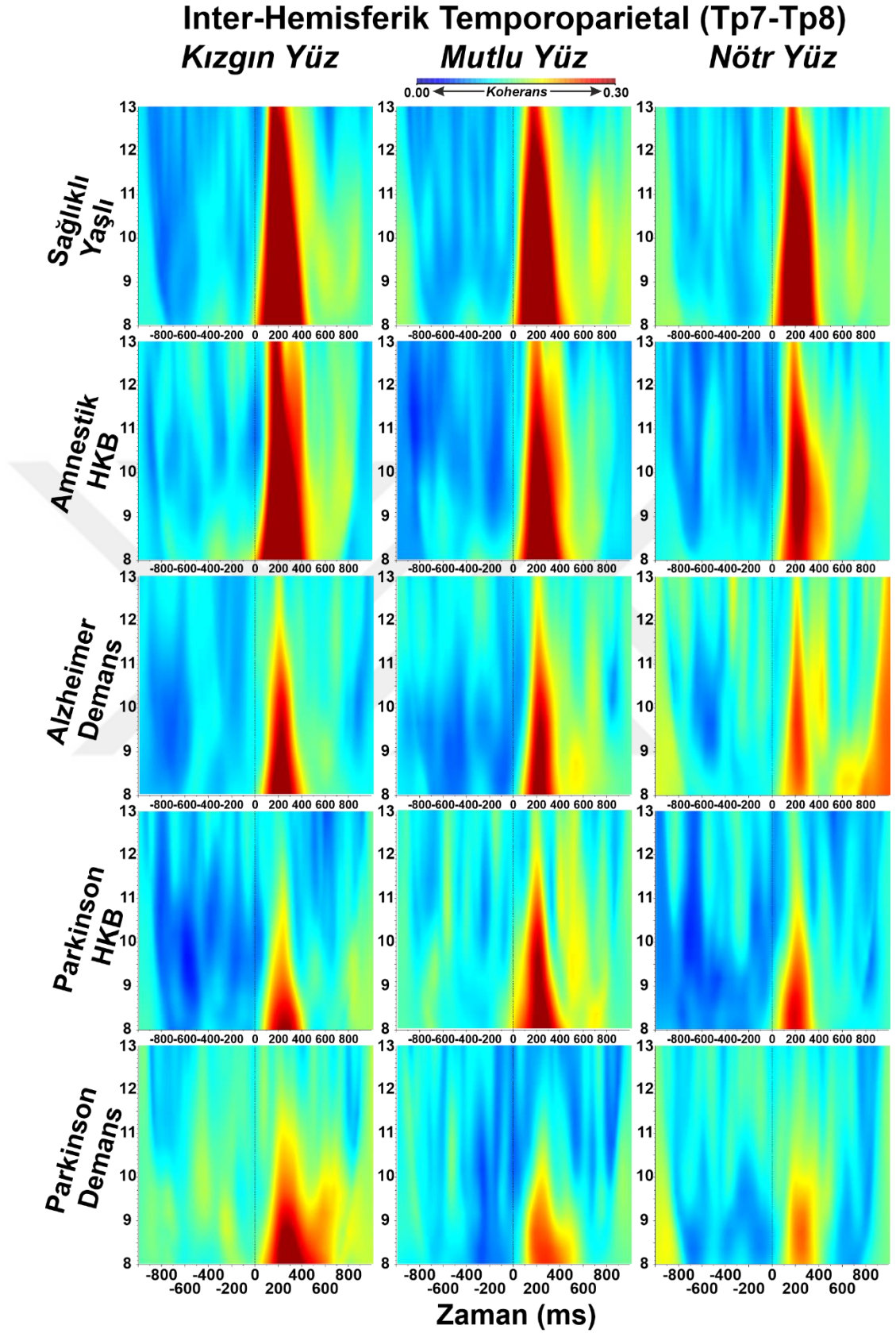
Şekil 6.3.2. Frontal inter-hemisferik (F3-F4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği
Frontal bölgenin inter-hemisferik (F3-F4) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.



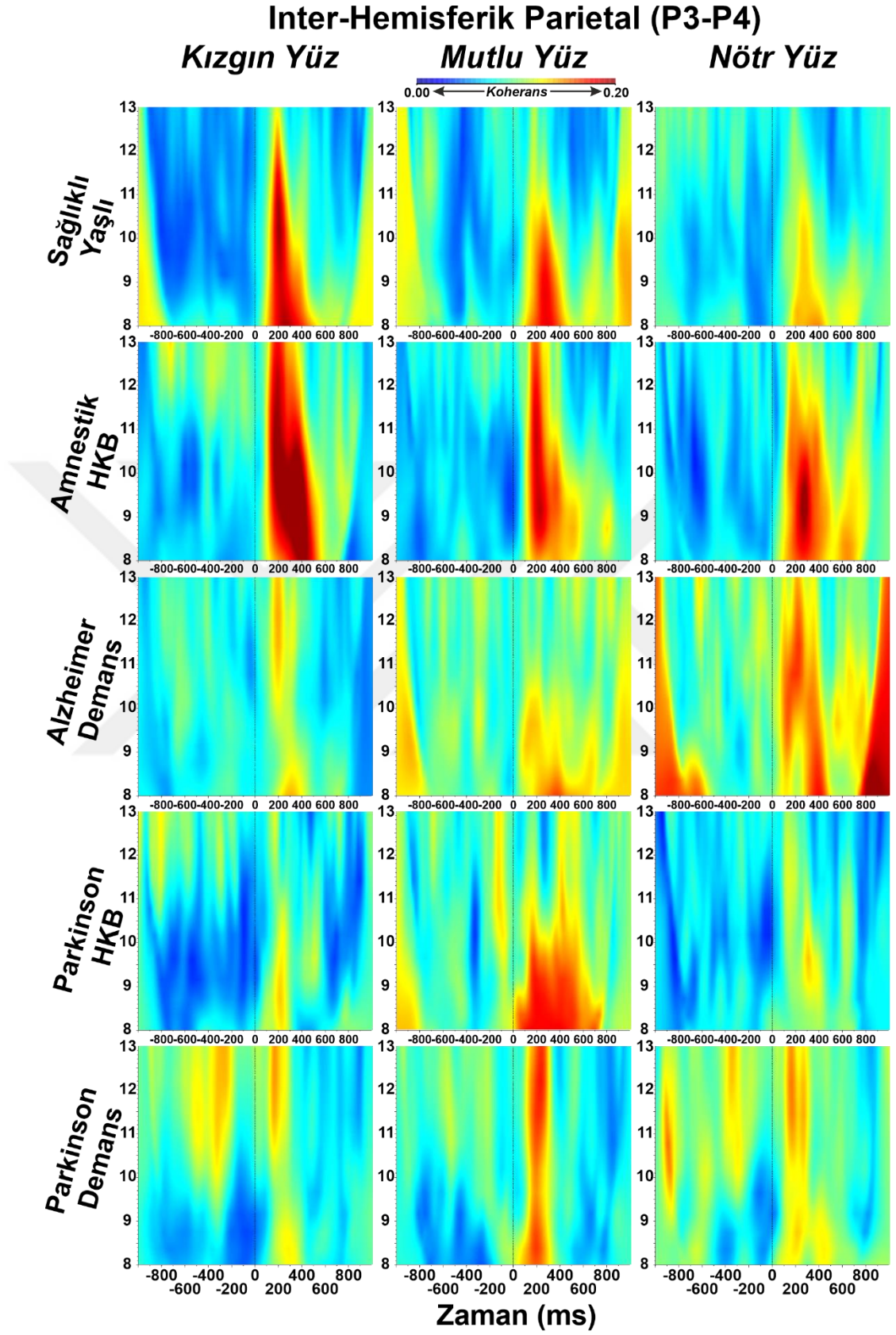
Şekil 6.3.3. Santral inter-hemisferik (C3-C4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği
 Santral bölgenin inter-hemisferik (C3-C4) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.



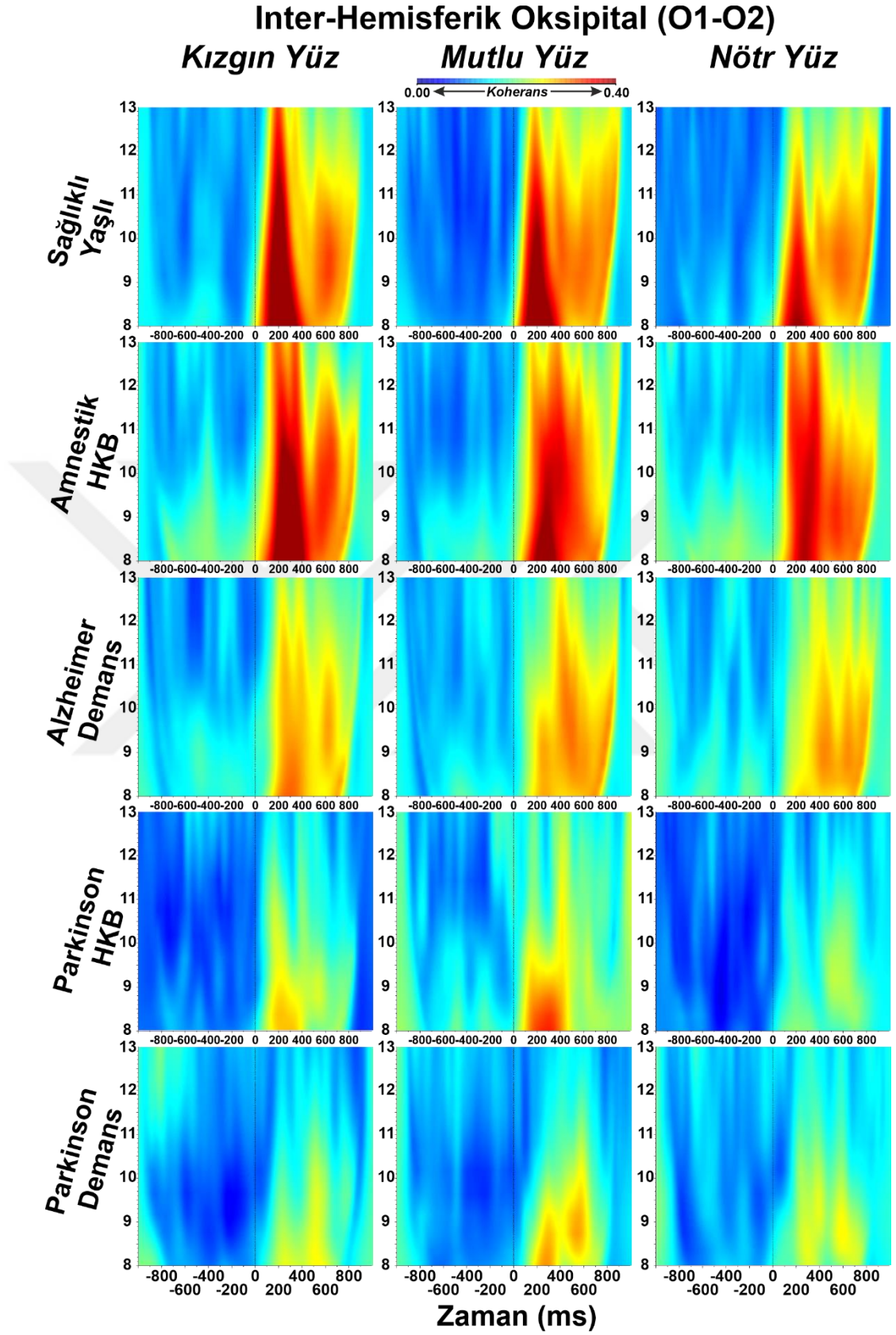
Şekil 6.3.4. Temporal inter-hemisferik (T7-T8) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği
 Temporal bölgenin inter-hemisferik (T7-T8) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.



Şekil 6.3.5. Temporoparietal inter-hemisferik (Tp7-Tp8) koheransın zaman-frekans grafiği
 Temporoparietal bölgenin inter-hemisferik (Tp7-Tp8) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.



Şekil 6.3.6. Parietal inter-hemisferik (P3-P4) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği
Parietal bölgenin inter-hemisferik (P3-P4) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.



Şekil 6.3.7. Oksipital inter-hemisferik (O1-O2) koheransı gösteren zaman-frekans grafiği
 Oksipital bölgenin inter-hemisferik (O1-O2) koheransının üç yüz ifadesini ve grupları içeren karşılaştırmalı zaman-frekans gösterimidir.

6.4. Teta Koherans Değerleri

Aşağıdaki tablolarda grupların Fisher'ın Z değerine dönüştürülmüş koherans değerleri ortalama \pm standart sapma biçiminde sunulmuştur. Tablo 6.4.1'te beyin yarımküreleri arasındaki değerler yer alırken, Tablo 6.4.2'te beyin yarımküreleri içindeki değerler yer almaktadır. Tümü sütunu 106 katılımcının değerlerini göstermektedir.

Tablo 6.4.1. Grupların inter-hemisferik koherans ortalamalarını gösteren çizelge

	<i>SY</i>	<i>aHBB</i>	<i>PHBB</i>	<i>AD</i>	<i>PD</i>	<i>Tümü</i>
<i>Kızgın</i>						
<i>F3-F4</i>	0,13 \pm 0,14	0,15 \pm 0,10	0,11 \pm 0,11	0,11 \pm 0,06	0,09 \pm 0,05	0,12 \pm 0,10
<i>C3-C4</i>	0,20 \pm 0,13	0,17 \pm 0,11	0,14 \pm 0,12	0,15 \pm 0,09	0,11 \pm 0,09	0,16 \pm 0,11
<i>T7-T8</i>	0,27 \pm 0,21	0,31 \pm 0,23	0,15 \pm 0,08	0,14 \pm 0,07	0,18 \pm 0,12	0,22 \pm 0,18
<i>Tp7-Tp8</i>	0,32 \pm 0,20	0,30 \pm 0,17	0,15 \pm 0,12	0,18 \pm 0,12	0,19 \pm 0,10	0,24 \pm 0,16
<i>P3-P4</i>	0,13 \pm 0,08	0,18 \pm 0,12	0,09 \pm 0,08	0,10 \pm 0,06	0,10 \pm 0,07	0,13 \pm 0,09
<i>O1-O2</i>	0,35 \pm 0,23	0,36 \pm 0,22	0,20 \pm 0,15	0,25 \pm 0,15	0,15 \pm 0,09	0,28 \pm 0,19
<i>Mutlu</i>						
<i>F3-F4</i>	0,09 \pm 0,05	0,13 \pm 0,14	0,11 \pm 0,10	0,11 \pm 0,08	0,10 \pm 0,07	0,11 \pm 0,09
<i>C3-C4</i>	0,18 \pm 0,12	0,19 \pm 0,08	0,09 \pm 0,06	0,14 \pm 0,08	0,09 \pm 0,07	0,15 \pm 0,09
<i>T7-T8</i>	0,23 \pm 0,15	0,22 \pm 0,15	0,15 \pm 0,07	0,15 \pm 0,11	0,16 \pm 0,08	0,19 \pm 0,13
<i>Tp7-Tp8</i>	0,31 \pm 0,19	0,25 \pm 0,15	0,19 \pm 0,16	0,18 \pm 0,10	0,12 \pm 0,06	0,22 \pm 0,15
<i>P3-P4</i>	0,12 \pm 0,08	0,14 \pm 0,09	0,12 \pm 0,11	0,11 \pm 0,05	0,12 \pm 0,09	0,12 \pm 0,08
<i>O1-O2</i>	0,33 \pm 0,21	0,33 \pm 0,21	0,23 \pm 0,22	0,23 \pm 0,15	0,16 \pm 0,11	0,27 \pm 0,20
<i>Nötr</i>						
<i>F3-F4</i>	0,11 \pm 0,07	0,11 \pm 0,08	0,08 \pm 0,07	0,15 \pm 0,11	0,10 \pm 0,07	0,11 \pm 0,08
<i>C3-C4</i>	0,15 \pm 0,11	0,14 \pm 0,06	0,09 \pm 0,06	0,14 \pm 0,07	0,10 \pm 0,05	0,13 \pm 0,08
<i>T7-T8</i>	0,23 \pm 0,17	0,21 \pm 0,15	0,14 \pm 0,08	0,17 \pm 0,12	0,17 \pm 0,11	0,19 \pm 0,14
<i>Tp7-Tp8</i>	0,27 \pm 0,13	0,23 \pm 0,17	0,14 \pm 0,10	0,18 \pm 0,13	0,16 \pm 0,11	0,21 \pm 0,14
<i>P3-P4</i>	0,10 \pm 0,06	0,14 \pm 0,08	0,10 \pm 0,07	0,14 \pm 0,09	0,11 \pm 0,06	0,12 \pm 0,08
<i>O1-O2</i>	0,27 \pm 0,15	0,35 \pm 0,23	0,14 \pm 0,10	0,22 \pm 0,15	0,17 \pm 0,13	0,24 \pm 0,18

Tablo 6.4.2. Grupların intra-hemisferik koherans ortalamalarını gösteren çizelge

	<i>SY</i>	<i>aHBB</i>	<i>PHBB</i>	<i>AD</i>	<i>PD</i>	<i>Tümü</i>
<i>Kızgın</i>						
<i>F3-T7</i>	0,11±0,12	0,10±0,08	0,09±0,06	0,11±0,09	0,08±0,10	0,10±0,09
<i>F4-T8</i>	0,12±0,13	0,12±0,09	0,10±0,08	0,10±0,05	0,11±0,06	0,11±0,09
<i>F3-TP7</i>	0,10±0,07	0,11±0,08	0,11±0,06	0,09±0,05	0,08±0,04	0,10±0,06
<i>F4-TP8</i>	0,12±0,09	0,10±0,06	0,11±0,06	0,11±0,06	0,13±0,07	0,11±0,07
<i>F3-P3</i>	0,08±0,06	0,08±0,04	0,08±0,05	0,09±0,04	0,08±0,05	0,08±0,05
<i>F4-P4</i>	0,08±0,05	0,10±0,05	0,09±0,08	0,06±0,04	0,10±0,08	0,09±0,06
<i>F3-O1</i>	0,08±0,05	0,10±0,04	0,07±0,04	0,10±0,07	0,05±0,01	0,08±0,05
<i>F4-O2</i>	0,08±0,04	0,10±0,08	0,07±0,04	0,09±0,05	0,07±0,03	0,08±0,05
<i>C3-T7</i>	0,15±0,12	0,12±0,08	0,09±0,06	0,09±0,06	0,08±0,04	0,11±0,08
<i>C4-T8</i>	0,19±0,17	0,15±0,10	0,13±0,08	0,12±0,09	0,10±0,05	0,14±0,11
<i>C3-TP7</i>	0,16±0,12	0,13±0,10	0,10±0,07	0,08±0,04	0,09±0,04	0,12±0,09
<i>C4-TP8</i>	0,18±0,15	0,13±0,06	0,08±0,06	0,13±0,10	0,13±0,09	0,14±0,10
<i>C3-O1</i>	0,14±0,10	0,13±0,08	0,10±0,09	0,11±0,07	0,08±0,04	0,12±0,08
<i>C4-O2</i>	0,18±0,12	0,15±0,11	0,08±0,06	0,13±0,07	0,09±0,05	0,13±0,10
<i>Mutlu</i>						
<i>F3-T7</i>	0,09±0,06	0,10±0,07	0,08±0,07	0,09±0,05	0,07±0,09	0,09±0,06
<i>F4-T8</i>	0,10±0,05	0,10±0,06	0,10±0,11	0,08±0,03	0,09±0,03	0,09±0,06
<i>F3-TP7</i>	0,09±0,06	0,10±0,07	0,09±0,06	0,09±0,04	0,09±0,05	0,09±0,06
<i>F4-TP8</i>	0,11±0,06	0,11±0,07	0,11±0,07	0,10±0,05	0,11±0,07	0,11±0,06
<i>F3-P3</i>	0,09±0,04	0,08±0,05	0,09±0,06	0,09±0,05	0,09±0,04	0,09±0,05
<i>F4-P4</i>	0,10±0,07	0,09±0,05	0,10±0,08	0,10±0,06	0,11±0,07	0,10±0,06
<i>F3-O1</i>	0,08±0,05	0,09±0,05	0,07±0,03	0,08±0,07	0,06±0,03	0,08±0,05
<i>F4-O2</i>	0,08±0,03	0,10±0,07	0,07±0,04	0,08±0,04	0,06±0,03	0,08±0,05
<i>C3-T7</i>	0,12±0,13	0,11±0,08	0,07±0,06	0,08±0,06	0,10±0,07	0,10±0,09
<i>C4-T8</i>	0,17±0,15	0,12±0,08	0,14±0,14	0,09±0,05	0,09±0,06	0,12±0,10
<i>C3-TP7</i>	0,13±0,07	0,12±0,09	0,08±0,05	0,09±0,08	0,12±0,09	0,11±0,08
<i>C4-TP8</i>	0,17±0,13	0,14±0,09	0,10±0,06	0,11±0,06	0,13±0,10	0,13±0,09
<i>C3-O1</i>	0,12±0,08	0,11±0,08	0,09±0,04	0,09±0,06	0,07±0,04	0,10±0,07
<i>C4-O2</i>	0,17±0,11	0,14±0,10	0,12±0,13	0,10±0,06	0,13±0,06	0,13±0,10
<i>Nötr</i>						
<i>F3-T7</i>	0,10±0,06	0,10±0,08	0,08±0,06	0,11±0,07	0,08±0,08	0,10±0,07
<i>F4-T8</i>	0,09±0,04	0,10±0,07	0,07±0,03	0,12±0,09	0,09±0,06	0,10±0,07
<i>F3-TP7</i>	0,08±0,06	0,10±0,07	0,10±0,07	0,11±0,06	0,08±0,03	0,09±0,06
<i>F4-TP8</i>	0,10±0,05	0,11±0,08	0,09±0,04	0,12±0,07	0,11±0,07	0,11±0,07
<i>F3-P3</i>	0,07±0,04	0,08±0,04	0,09±0,07	0,11±0,06	0,07±0,04	0,08±0,05
<i>F4-P4</i>	0,08±0,04	0,07±0,04	0,08±0,04	0,10±0,06	0,12±0,07	0,09±0,05
<i>F3-O1</i>	0,08±0,03	0,09±0,05	0,06±0,03	0,09±0,07	0,05±0,04	0,08±0,05
<i>F4-O2</i>	0,08±0,04	0,09±0,05	0,06±0,03	0,09±0,06	0,08±0,06	0,08±0,05
<i>C3-T7</i>	0,10±0,08	0,10±0,06	0,07±0,05	0,09±0,05	0,12±0,09	0,10±0,07
<i>C4-T8</i>	0,16±0,12	0,11±0,06	0,09±0,07	0,11±0,08	0,10±0,05	0,12±0,09
<i>C3-TP7</i>	0,10±0,06	0,10±0,06	0,08±0,04	0,08±0,04	0,10±0,07	0,09±0,06
<i>C4-TP8</i>	0,15±0,12	0,12±0,07	0,08±0,04	0,14±0,11	0,11±0,07	0,13±0,09
<i>C3-O1</i>	0,11±0,07	0,10±0,06	0,08±0,06	0,11±0,07	0,07±0,04	0,10±0,06
<i>C4-O2</i>	0,14±0,09	0,12±0,08	0,08±0,04	0,10±0,06	0,08±0,04	0,11±0,07

Sol yarımküre değerleri açık, sağ yarımküre değerleri ise koyu arka plan rengindedir.

7. TARTIŞMA

Bilişsel sinirbilim çalışmaları sayesinde merkezi sinir sistemindeki patolojik değişimlerin anlaşılmasında ve sağaltımında önemli yol kat edilmektedir. Sinirbilim alanında kullanılan farklı nörogörüntüleme ve analiz yöntemleri aracılığıyla sinir sistemine ilişkin ayrıntılı bilgilerin edinilmesi olanaklı kılınmıştır. Beyin bölgelerinin işlevlerine ilişki bilgi edinmenin ötesinde, bölgeler arasındaki etkileşimin anlaşılması ise beyinin bütüncül işleviyle ilgili kavrayışımızı zenginleştirmektedir. Beyinde kortikal bölgeler arasındaki iletişimin doğasının anlaşılması bozulmaların anlaşılmasında yol gösterici olmaktadır. Nörobilişsel bozulmaların beyindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinin anlaşılabilmesi için uyarana bağlı koşulların yaratılması ve olaya ilişkin sinyallerin incelenmesi, işlevsel değişimin açığa çıkarılması bakımından önemli bir aşamadır. Uyarın modalitesine ve içeriğine göre uyandırılan beyin bölgelerinin incelenmesinin yanı sıra ilgili bölgelerin karşılıklı iletişiminin çözümlenmesi, nörobilişsel bozukluğun ağ yapısında yarattığı değişimin saptanmasını sağlamaktadır. Bağlantısallık olarak kavramsallaştırılan beyin bölgeleri arasındaki fiziksel, işlevsel ve etkin bağlar, çeşitli sinyal analizi yöntemleri ile değerlendirilebilmektedir. Koherans analizi, işlevsel bağlantısallığın gösterilmesinde yaygın kullanılan bir sinyal analizi yöntemidir ve EEG verilerinde anlamlı sonuçlar sunmaktadır. Bu anlamda, sağlıklı ve bozulma gösteren grupların işlevsel bağlantısallıklarının koherans üzerinden araştırılması bilişsel sinirbilim alanında açılımlayıcı bulgular sağlamaktadır.

Tez çalışmasında sağlıklı ve çeşitli nörobilişsel hasta gruplarına (amnestik hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer demans, Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk, Parkinson demans) kızgın, mutlu ve nötr olmak üzere emosyonel yüz ifadeleri gösterilmiştir. Ardından olaya ilişkin beyin yanıtları işlevsel bağlantısallığı göstermesi amacıyla koherans yöntemi ile teta bandında analiz edilmiştir. Bu çalışma olaya-ilişkin koherans araştırmaları içinde, hem çeşitli patolojiler dahil yaşlı örnekleme içermesi hem de emosyonel yüz ifadelerinin kullanılması bakımlarından ilk olma niteliğini taşımaktadır. Koheransa dayalı EEG bağlantısallık araştırmaları çoğunlukla dinlenme durumunu çalışmıştır. Olaya-ilişkin koherans çalışmaları ise çoğunlukla basit uyarın içermektedir ya da yaşlı katılımcıları içermemektedir. Sinyalin teta frekans bandında analiz edilmesi de önceki çalışmalardan ayrılan başka bir noktadır. Çalışmanın bu özellikleri, yaşlılarda nörobilişsel bozunumun özellikle duygusal ve bilişsel

işlelemeye ilişkin bağlantısallığı ne yönde değiştirdiğine ilişkin yorum olanağı sağlamaktadır.

İşlevsel bağlantısallık bulguları beyin yarımküreleri içinde (intra-hemisferik) ve beyin yarımküreleri arasında (inter-hemisferik) olmak üzere iki ayrı kümede ele alınabilmektedir (Bulguların özetini içeren Tablo 6.3.1'e bakılabilir). Araştırma sonucunda gruplardan bağımsız olarak sağ yarımkürenin kendi içindeki koheransının soldan yüksek olduğu görülmüştür. Bunun dışında, yarımküreler içindeki bağlantısallıkta genel grup farkı bulunamamıştır. Sağ yarımküre içindeki bağlantısallığın soldan yüksek olması, emosyonel içerikli uyaran paradigmlarında karşılaşılan yaygın bir bulgudur. Emosyonel içerikli yüz ifadelerinin kullanıldığı bu çalışmada sağ yarımküre baskınlığı alanyazınla paralellik göstermektedir (26,197). Beyin bölgelerinin sağ ve sol yarımkürelerdeki eşlenikleri arasındaki bağlantısallıkta ise gruplar içinde ve gruplar arasında farklar bulunmuştur. Sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB hastalarının inter-hemisferik teta koheranslarının Parkinson gruplarından yüksek olduğu görülmüştür (SY ve aHBB > PHBB ve PD). Ayrıca, amnestik HBB hastalarının inter-hemisferik teta koheransı Alzheimer demans hastalarından yüksektir. Literatüre bakıldığında teta koheransının; HBB'de dinlenme bağlantısallığının inter-hemisferikte santral ve parietalde düştüğü (52), olaya-ilişkin bağlantısallıkta santral-temporal-parietal çiftlerde yükseldiği (145–147,297) bulunmuştur. Alzheimer hastalığında ise dinlenme bağlantısallığının çoğu bölgede düştüğü (5,144,242,276), uyarılmış bağlantısallıkta frontalde, santralde ve oksipitalde düştüğü (44,73,144,275,276) ve olaya-ilişkin bağlantısallıkta sol frontal-parietalde (44,114,281) düştüğü gösterilmiştir. Parkinson hastalığında da dinlenme bağlantısallığında temporalde arttığı (279), uyarılmış bağlantısallıkta sağ frontal-okspitalde arttığı ancak solda düştüğü (212) ve olaya-ilişkin bağlantısallıkta oksipital bağlantılarda düştüğü (264,295) geçmiş çalışmalarda raporlanmıştır. Bu anlamda nörobilişsel bozulmadaki teta koheransı düşüşü bulgusu alanyazınla uyumludur.

Temporal, temporoparietal ve oksipital bölgeler; frontal, santral ve parietal bölgelere göre yarımküreleri arasında görece daha çok iletişimde görünmektedir (Bu farklar sağlıklı yaşlı ve amnestik HBB grupları için de geçerlidir). Oksipital bölgenin yarımküreleri arasındaki teta koheransı, diğer tüm bölgelerden açık ara yüksektir. Sağ ve sol oksipital bölgeler arasındaki bu yüksek bağlantısallığın Parkinson demans ve

Parkinson HBB gruplarında anlamlı düzeyde yitirildiği görülmüştür (SY > PD ve aHBB > PHBB, PD). Oksipital-frontal bağlantının basit uyaran sunulduğunda bile Parkinson grubunda farklılaştığı bilinmektedir (212). Oksipital bölgedeki inter-hemisferik teta koherans düşüşü daha önce de sağlıklı grupta karşılaştırmada kızgın, üzgün, korkmuş ve iğrenmiş yüz ifadelerinde gösterilmiştir (295). Başka bir çalışmada ise görsel yönlendirmeli bir motor paradigma kullanılmıştır ve Parkinson grubunun düşük olan oksipital inter-hemisferik teta koheransının Levadopa ilacı ile sağlıklılara yaklaşacak düzeyde yükseldiği bulunmuştur (264). Oksipital bölgede yer alan birincil ve ikincil görsel korteksin sağ ve sol yarımküreleri arasındaki bağlantısallığın kaybedilmesi, modalitenin duygusal içeriğinden ayrı olarak, algı öncesi duyum düzeyinde de bozulmaların bulunduğu bulgusuyla paralellik göstermektedir (3).

Tüm katılımcılar ele alındığında, frontal bölgenin temporoparietal bölge ile teta bandındaki bağlantısallığı oksipital bölge ile bağlantısallığından yüksektir. Bu fark, geçmiş emosyonel görsel çalışmalarında sağlıklı gençler (112) için gösterilmiştir. İlgili bağlantısallığın, yüz işlemlerinden sorumlu olan ve oksipitotemporal dağılım gösteren fusiform yüz bölgesinden kaynaklanması olasıdır (122,211). Frontal bölgelerin posteriyor yapılar üzerindeki yürütücü rolü de dikkate alınmalıdır (87). Bunun yanı sıra, frontal bölgenin temporal, temporoparietal ve oksipital bölge ile arasındaki bağlantısallık değerleri, santral bölgenin bu bölgelerle bağlantısallığından düşüktür (Şekil 6.1.2). Santral bölgenin bu baskınlığı sağlıklı yaşlılarda, Parkinson HBBli hastalarda ve Parkinson demanslı hastalarda kısmen korunmaktadır (Tablo 6.3.1). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bir yandan, kaybolan farkın amnestik HBB hastalarında görece korunduğu; öte yandan Alzheimer demanslı hastalarda belirgin biçimde kaybolduğu görülmektedir (Şekil 6.1.3). Dolayısıyla emosyonel yüz ifadesi işlemlerinde hem santral bölgenin baskınlığı öne çıkmaktadır hem de amnestik HBB ve Alzheimer demans gibi dopaminerjik olmayan nörobilişsel bozukluklar kaybolan fark ile ayrışmaktadır. Santral merkezlerin frontal merkezlere göre baskınlığı hem singulat korteksin emosyonel içeriğe bağlı etkinleşmesiyle* hem de belleğin beyin işlevlerindeki merkezi rolü göz önüne alındığında teta bandı etkinliği ile uyumludur (89,151). Yapısal ve işlevsel bağlantısallık çalışmaları nörodejenerasyonda bu bölgelerdeki ciddi düşüklere işaret

* Ön ve arka singulat korteks kızgın ve mutlu yüz ifadelerinin ayrıştırılmasında rol oynamaktadır.

etmektedir (260). Bu anlamda, grup farklarının en çok santral merkezli çiftlerde görülmesi* bu bulgularla örtüşmektedir.

Kızgın yüz ifadesinde açığa çıkan bağlantısallığın mutlu ve nötr yüz ifadelerinden yüksek olduğu görülmüştür. Hoşlanılmayan görseller (112) ve olumsuz duygu içerikli yüz ifadelerindeki (168) teta koheransın/yanıtların, nötr ya da olumlu içeriklilere göre yüksek olduğu bilinmektedir (sağlıklı yetişkinlerde). Bu anlamda ilgili bulgu literatüre uymaktadır. Yarımküreler arasındaki bağlantısallık ele alındığında, sağlıklı yaşlıların ve amnestik HBB hastalarının kızgın yüz ifadesindeki bağlantısallıkları, diğer gruplara göre yüksektir. Mutlu yüz ifadesindeki inter-hemisferik teta koheransına bakıldığında ise Parkinson demans grubunun amnestik HBB grubuna göre düşük olduğu görülmektedir. Yarımküreler içindeki bağlantısallık ele alındığında, yüz ifadeleri arasında bir grup farkının bulunmadığı ancak santral-okspital bölgeler arasındaki bağlantısallığın kızgın yüz ifadesinde nötr yüz ifadesine göre yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Parkinson hastalarında yarımküreler arası bağlantısallıktaki düşüş geçmiş çalışmalarda olumsuz (negatif) yüzlerde gösterilmiştir (295) ancak ilgili çalışmada olumlu (pozitif) yüzlerde bir farklılaşma gösterilmemiştir. Mutlu yüz ifadesine verilen teta yanıtlarında PD grubunun aHBB'ye göre düşüş gösterdiği bulgusu, Parkinson hastalığının demansa evrilmesi ile birlikte mutlu yüz ifadesinin işlenmesinin de bozulduğu yönünde yorumlanabilir.

Sağ hemisferdeki frontoparietal bağlantılar duygulanımsal (affekt) süreçlerde baskın rol oynamaktadır (197). Yüz ifadeleri gösterildiğinde sağlıklı genç yetişkinlerde frontal-parietal[†] (112) ve frontal-temporal (168) bağlantısallık öbür bölgelere göre artmaktadır. Afektif yüz ifadeleri gösterildiğinde yukarıdan-aşağı işleme (İng. top-down processing) gerçekleşmektedir ve frontal bölgeler posteriyor yapıları işletmektedir (195). Hoşlanılan ya da hoşlanılmayan görsellerde ise nötr görsellere göre intra-hemisferik teta koheransında genel düşüş bulanlar vardır (195). Aftanas ve arkadaşları (6) ise olumsuz görsellerin sağ ağırlıklı olarak posteriyor bölgelerle, olumlu görsellerin ise sol ağırlıklı olarak frontal bölgelerle ayrıştığını göstermiştir. Ayrıca Aftanas, bu farkı Heller'in (124) modellemesiyle açıklamaktadır.

* Koherans farkının, uzamsal uzaklıktan kaynaklanabileceği olasılığı, analizde uzamsal filtre kullanılması nedeniyle dışlanmaktadır.

[†] Frontal-parietal bağlantısallık frontal-temporoparietal, frontal-okspital ve santral-okspitalden yüksektir. Frontal-temporoparietal bağ ise frontal-okspitalden yüksektir.

Hellere göre sağ temporoparietal alanlar içeriğın uyarıcılığı ile etkinleşirken, frontal bölgeler uyaranın emosyonel içeriğine göre değişim gösterecektir. Bu anlamda uyaranın içerdiği duygunun değerliği ve yarattığı uyarılma düzeyi, ön beyin bölgelerinin işlemlmeye olan katılımını etkilemektedir.

Uyaranın emosyonel içeriğine bağlı olarak cinsiyetler arasında koherans farkları görölmektedir. Kadınların afektif görsellerde hemisferler arası uzak mesafe teta bağlantısallığı erkeklere göre yüksektir (195). Örneğin kadınların tehdit içeriklileri, erkeklerin ise cinsel içerikleri daha yoğun biçimde işlemediği fonksiyonel MR ile gösterilmiştir (238). Bu anlamda çalışmamızdaki katılımcıların cinsiyetlerinin özellikle Parkinson gruplarında denklik göstermemesi bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

7.1. Hafif Bilişsel Bozuklukta Görece Az Kayıp

Bağlantısallıkla ilgili bulguların nörobilişsel bozulma ile birlikte düşüş ve kayıp yönünde seyretmesi beklenirken, amnestik HBB grubu kimi sonuçlarımızda aksi yönde eğilim göstermiştir. Amnestik hafif bilişsel bozukluk grubunun sağlıklı yaşlılardan bağımsız olarak kimi istatistiksel farklarda öne çıkması açıklamaya muhtaç görölmektedir. Örneğin, aHBB grubu oksipital bölge ve ayrıca kızgın yüze ilişkin inter-hemisferik teta koherans tablolarında (genel ortalamalarda) Parkinsonlu gruplardan yüksek olmanın yanı sıra sağlıklı yaşlılardan da yüksek görölmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan ancak örüntü oluşturan bu fark iki biçimde açıklanabilmektedir. Birinci açıklama, bunama gibi henüz kalıcılaşmamış hafif bilişsel bozulmanın, beyinde erken aşamada farklı nöroplastisite düzeneklerini harekete geçirmiş olabileceğidir. Ağ yapısındaki iletim hızında ve yollarında belirginleşen kayıpların (ya da değerimlerin), kortekste önleyici bir tepkiyi doğurmuş olabileceği ve bu tepkinin özellikle beyin yarımküreleri arasındaki bağlantısallıkta artışla sonuçlandığı gündeme gelmektedir. İkinci açıklama ise ilgili bulguların verilerdeki doğal bir sapmaya ait olabileceği, dolayısıyla gerçeğçi bir farklılaşmaya işaret etmediği yönündedir. Farkların istatistiksel olarak anlamsız olması, bunun yanı sıra, ilgili farkların öbür yüz ifadelerinde görölmemesi ikinci açıklamayı destekler yöndedir. Öte yandan alan yazında HBB'nin tikel olarak aşırı etkinleşme gösterdiğini bulan ve bunu bir karşılayıcı mekanizmaya yoranlar çoğunluktadır (281).

Hafif Bilişsel Bozuklukta işlevsel değişim ve beceri kaybı tablosu, yapısal değişimin bir görüngüsüdür. Sinaptik bağlantılar düzeyinde ve hücre grupları düzeyindeki bir aktivite değişiminden kaynaklanmaktadır. Bu değişimler yapısal olarak etkilenmemiş ancak işlev olarak etkilenmiş bir kortikal alanda görülebilir. Korteksteki iki bölge arasındaki bağlantılardaki değişim, sinyal parametrelerindeki değişimi ile gözlenebilmektedir. Alfa/beta bandında güç ve koheransta düşüş hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer demans gruplarını bir düzeyde açıklıyor görülmektedir (236). Henüz nesnel bozukluk kanıtları göstermeyen ancak öznel bellek yakınmaları olan hastalarla yapılan 7-9 yıllık izlem çalışmasında, bilişsel kayıp yaşayarak aHBB'ye dönüşen kişilerde teta aktivitesinin gücünde artış görülmektedir (226). aHBB'de güç ve frekans bandına özgü koherans artışı, kaybedilen rezervleri karşılamaya yönelik bir bilgi işleme süreçlerine işaret edebileceği başka araştırmacılarca da öne sürülmektedir (236). Yapısal kayıplar göz önüne alındığında, aHBB hastalarında hipokampal atrofinin artışı teta bandı koheransı artışı ile ilişkilidir ve atrofinin uyarılabilirliği artırdığına işaret etmektedir (198).

aHBB hastalarının sağlıklı yaşlılardan dinlenme durumu bağlantısallığında ayrışmadığı, öte yandan bilişsel yükün arttırıldığı çalışma belleği paradigmasında aHBB grubunda tüm bantlarda koherans artışı olduğu görülmüştür (146). Ayrıca aynı araştırmada; aHBB grubu, teta koheransında frontal, santral, parietal ve temporal bölgelerde inter ve intra hemisferik bağlantılarda ayrışmaktadır. Çalışma belleğinin lateral prefrontal korteks, posterior asosiyasyon bölgeleri ve temporal bölgeler arasında yoğun etkileşim gerektiren bir görev olduğu düşünüldüğünde, bulgular işleme süreçlerindeki değişime ilişkin anlam kazanmaktadır. Bu durum, aHBB hastalarındaki kaynak kaybını karşılamaya yönelik yeniden düzenlenme sürecinin bir erken işareti olarak yorumlanmaktadır.

Demansa doğru evrilen bir tabloda ise yıkımı karşılayıcı mekanizmaların artık ortadan kalktığı görülmektedir. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ele alındığında en başat gösterge, temporal, parietal ve frontal bölgelerde yer alan yüksek-düzeyleli ilişkilenim bölgelerindeki tutulumdur (190). Neredeyse tüm bilişsel süreçlerde merkez konumundaki bu bölgeler etkilenmektedir (252). AD'de korpus kallosumdaki (nasırlı cisim, İng. callous corpus) atrofinin, yarımküreler arası koherans düşüşüyle orta derecede doğrusal ilişkiye sahip olduğu bulgulanmıştır (224). Kolinerjik iletimin

aksaması ile kortikal bağlantısallıktaki düşüş arasında (özellikle hemisfer-içi bağlantılarda) nedensel ilişki vardır (133). AD'de EEG dinlenim koheransı düşüşüyle sözel akıcılık testi ve nöropsikolojik testlerdeki skor düşüşü* arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (178). Özellikle teta bandında, fronto-temporal bölgelerin (F3-C3/F4-C4) inter-hemisferik koheransındaki düşüş anlamlıdır ve yarımküreler arasındaki yapısal bağlantısallığın kaybıyla açıklanabilmektedir. Teta koheransındaki genel düşüşün serebrumdaki dejenerasyonun bir sonucu olduğu başka araştırmacılarca da öne sürülmektedir (144). Yapısal dönüşümün sonucu görülen bu işlevsel bağlantısallık düşüşü yalnızca dinlenim durumuna özgü değildir. AD hastalarında hem dinlenim hem de sabit frekanslı (10Hz) fotik uyarım koşullarında, duyuşal işlemeyle ilgili olarak teta ve alfa frekanslarında koherans† düşmektedir (144).

AD'de kolinesteraz inhibitörü (AChEI) kullanımında sol beyin yarımküresindeki alfa bandı koheransı frontal-parietal bölgeler arasında artmaktadır (114). Ayrıca, ilaçlı ve ilaçsız iki AD grubunun teta bandındaki sol frontal-parietal koheransları sağlıklılara göre düşüktür. Buna ek olarak sol yarımkürede frontal bölgede teta faz-kitlenmesi ilaç kullanımıyla artmaktadır ve ilaç kullanmayan AD grubunun frontal faz kitlenmesi ilaçlı AD ve sağlıklı katılımcı gruplarından düşüktür (292). Dolayısıyla, özellikle sol yarımküre ile ayrışan ve hem beyin bölgesi içinde faz-kitlenmesinin düşmesine neden olan hem de bölgeler arasındaki bağlantısallığı düşüren bir frontal faz tutarsızlığı Alzheimer demans hastalığında öne çıkmaktadır.

7.2. Parkinsonda HBB ve Demansın Farklılaşması

Parkinsonda dopamin döngüsünün aksamasıyla basal ganglia, insula, amigdala gibi yapılar yetersiz dopamin eksikliğinden ötürü kızgın, korkmuş ve iğrenmiş gibi yüz ifadelerinin işlemelesini gerektiğince gerçekleştirememektedir (17,62,258). Parkinson hastalarında özellikle; posteriyor singulat korteks (PCC) ve sağ parahippokampal bölge arasındaki işlevsel bağlantısallık (PCC - sağ MTL)

* AD'de Mini Mental Test puanı düşerken teta koheransı erken dönemde artış sonra ise azalış göstermektedir (102)

† Beyin yarımkürelerinin içinde ve arasında görülen alfa bandındaki koherans düşüşü, santral, temporal ve oksipital bölgelerde anlamlıdır. Öte yandan, teta frekans bandı ele alındığında; dinlenim durumunda sol yarımkürede temporal-oksipital (T5-O1), sağ yarımkürede ise parietal-oksipital (P4-O1) bölgelerde AD grubunun koheransı düşüktür. 5Hz'lik fotik uyarım yapıldığında uyarılmış teta koheransı ise, yarımküreler arasında fark çıkmaz iken yarımküreler içinde farklılaşmaktadır. Solda santral-oksipital (C3-O1) ve sağda santral-parietal (C4-P4) koherans AD hastalarında düşüktür.

azalmaktadır (74). Aynı çalışmada, demanslara özgü* ve düşüş yönlü bu yitim ile Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) puanı arasında doğrusal ilişki bulunmuştur. Sağlıklı yaşlılar ile bilişsel kaybı olmayan Parkinson hastaları arasında bağlantısallık bakımından ciddi farklar gözlenmezken, HBB ve demans tabloları singulat korteks ile ayrılmaktadır. Düz Parkinsonluların frontalleri adeta motor kayıpları karşılamaya çalışır biçimde sağlıklılara göre yüksek etkinleşme göstermektedir. Öte yandan bilişsel kayıplarla birlikte bu durum ortadan kalkmakta ve talamus-singulat korteks iletişimindeki bozulma öne çıkmaktadır (214). Parkinson grupları sağlıklı kontrollerle posteriyor singulat korteksin bilateral işlevsel bağlantısallığı özelinde karşılaştırıldığında ise PHBB hastalarında artış görülürken demanslı PD hastalarında düşüş görülmektedir (296).

Parkinson hastalarının korteksinde genel yavaşlama görülmektedir (72) ve HBB'li Parkinson hastalarının teta gücü (özellikle sol temporalde) AD ve sağlıklı yaşlılardan yüksektir (204). Parkinsonun demansa evrilmesi ile teta genliği özellikle oksipital bölgede olmak üzere genelde artmaktadır (202,203). Parkinson ve demansı birlikte barındıran hastaların delta ve teta bandı güçleri yüksektir (94). AD ile karşılaştırıldığında demanslı Parkinson'daki yükseliş daha çoktur ve bu durum demansla ilişkili olarak kolinerjik sistemin bozulmasıyla açıklanmaktadır (176). Parkinson hastalarındaki oksipital merkezli değişim olaya-ilişkin bağlantısallıkta da gösterilmiştir (264). Motor görev ve hazırlık sırasında oksipital-frontal ve oksipital-santral bağlantılar sağlıklılara göre düşüş göstermektedir.

Bu sonuçlar, dopaminerjik yolağın sekteye uğramasının yalnızca yapısal tutulumla sonuçlanmadığının, bunun yanı sıra işlevsel ağ yapısında da karmaşık ve karşılıklı bozulmalara neden olduğunun altını çizmektedir (214). Amnestik tür HBB'de görülen kayıpları yerine koymaya yönelik kompensasyon mekanizmasının Parkinsonlu HBB hastalarında da görüldüğü düşünülmektedir. Parkinson hastalığının kaudat, putamen ve talamus işlevlerini bozduğu bilinmektedir. Kortiko-basal ganglia-talamo-kortikal döngüdeki aksama, emosyonel ve yürütücü görevleri işleten kortikal

* Parkinson hastalarındaki HBB ve/veya bunama gibi bilişsel bozulmalar, Alzheimer demans ve bellek-çekirdekli HBB gibi hastalıklardan klinik görüngülerindeki çeşitlilik bakımından ayrılmaktadır. Belirtmek gerekir ki, Parkinson hastalığındaki bilişsel bozulmalardaki çeşitlilik (motor belirtiler ve non-motor belirtiler) Lewy body cisimcikli demans ile örtüşmektedir. İki bunama türünde de Lewy cisimcikleri görülürken, Parkinson hastalığında tutulum subkortikal yapılarda baş göstermektedir.

ağları işlevsel olarak bozmaktadır. Bu bağlamda Parkinsonlu HBB ve demans hastaları hem görsel-duyusal sistemlerindeki oksipital merkezli bozulma hem de algısal süreçlerde duygusal değerlik ve uyarılma gibi görevler üstlenen singulat kortekste bozulma ile ayrılmaktadır.

Parkinson gruplarında yarımküreler arasında oksipital merkezli kayıp gösterilmiştir (İnter-hemisferik Konum X Grup bulgularına bakılabilir). Bununla birlikte yarımküreler içindeki bağlantısallık ele alındığında, santral ve temporoparietal yapıların oksipital ile olan iletişiminin frontal-okspital iletişimden yüksek olduğu ve bu farkın Parkinson gruplarında kısmen korunduğu görülmüştür (İnter-hemisferik Konum X Grup bulgularına bakılabilir).

Bu çalışma ile emosyonel yüz ifadeleri koşulu altında, sağlıklı yaşlılıktan çeşitli nörobilişsel patoloji tablolarına kayan bağlantısallık değişimleri koherans yöntemi ile gösterilmiştir. Teta frekans bandında gerçekleştirilen EEG koherans analizi, olaya ilişkin sonuçları içermesi bakımından literatürdeki boşluğu doldurma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, sinyal analizinin dalgacık dönüşümü ile gerçekleştirilmiş olması çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır.

Nörobilişsel bozukluklardan hafif bilişsel bozukluğun amnestik türü, bir ileri düzey bozulma olarak Alzheimer demansın öncülü olarak kabul edilmiştir. Parkinson hastalığı tanısı almış hafif bilişsel bozukluk ise Parkinson demansın öncülü olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki yaşlı örnekleme hem amnestik görünümlü kortikal yıkım tablosunu hem de motor ve bilişsel görünümlü sub-kortikal yıkım tablosunu içermesi bakımından zenginlik göstermektedir. Nörobilişsel bozulmalar içinde iki farklı nörodejenatif yıkımın izini sürülebilir kılmaktadır. Bu bozulmaların aralarında ve sağlıklı katılımcılarla karşılaştırılabilirliği çalışmanın literatürden ayrılan bir özelliğidir.

7.3. Beyin bağlantısallığı

Merkezi sinir sisteminin üst merkezleri tekdüze olmayan bir yapı göstermektedir. Özellikle limbik sistem ve neokorteks yapıları kendi içlerinde özelleşmiş alt işlem birimlerine ayrılmaktadır. Bu bölgeler mikro, mezo ve makro ölçeklerde tanımlanmaktadır. Bu bölgelerin haritalanmasında tek-hücre kaydı ve elektro-kortiko-grafi (ECoG) gibi doğrudan bölgeden kayıtlama sayesinde ciddi anlamda yol alınmıştır. Öte yandan bu tür girişimsel (İng. invasive) yöntemler sağlıklı

olmayan kişilere uygulandığı için sağlıklı kişileri temsil etmede eksiklik barındırmaktadır. Sağlıklı kişilerden kayıt alınmasını olanaklı kılan girişimsel olmayan (İng. non-invasive) yöntemler ise zamansal ya da uzamsal çözünürlükteki kısıtlılık nedeniyle başka bir alanda eksiklik barındırmaktadır. EEG uzamsal çözünürlükteki kısıtlılığı nedeniyle en sağlıklı makro ölçekte bilgi sunmaktadır. Mikro ve mezo ölçekli bağlantısallık ilişkilerini ise makro bağlantısallık üzerinden yorumlamak güçtür (179). Özellikle tek bölgenin beyin geneline kablolama yapabilmesi ya da tek bölgenin beyin çeşitli ve uzak bölgelerinden girdiler alması, elde edilen verilerin milimetre ölçeğindeki bölgeler üzerinden yorumlanabilmesini olanaksız kılmaktadır.

Beynin sabit bir sinir mimarisi altında (yapısal bağlantısallık), çeşitli işlevleri aynı anda ve hızlı bir geçişkenlikle nasıl işlettiği farklı yöntemlerle aydınlatılmaya çalışılan eski bir sorudur. Ortak yapısal bağlantı ağının, birden çok ve ortak bölgelerin katılımıyla farklı işlevleri ortaya çıkarması işlevsel ve etkin bağlantısallık çalışmaları ile olanaklı kılınmaktadır (217). Örneğin, dinlenim kayıtlarından elde edilen işlevsel bağlantısallık verileri olağan durum ağıyla ilişkili olarak yapısal bağlantısallığı bir ölçüde yansıtmaktadır. Öte yandan, dinlenim durumundan başka işlevlere kayan beyin etkinliğinin ayrıştırılması için uyaran koşulları yaratılabilmektedir. Olaya-ilişkin (değişik bilişsel olayları tetikleyen özelliklerde uyaran sunulması) koşullar ile işlevsel ağlar etkinleştirilebilmektedir. Bu olaya-ilişkin işlevsel ağların kaydedilmesi, tek bir yapıdan başka işlevsel bağlantıların nasıl ortaya çıktığını anlamamızda yol göstericidir. İşlevsel bağlantısallığın daha ayrıntılı hali olarak tanımlanabilecek etkin bağlantısallık ise yapılar arasında nedensel ilişkilerin kurulmasını sağlamaktadır (Hangi bölgenin hangi bölgeleri ne yönde ve ne düzeyde etkilediği biçiminde de belirtilebilir). Elde edilen veriler çeşitli modellemeler aracılığıyla çözümlenmektedir. Bir modelleme türü olan çizge kuramı (İng. graph theory), ilgili veri kaynakları arasında ilişkisel ve nedensel modeller sunabilmektedir. Dolayısıyla yapısal ve işlevsel ağların aydınlatılabilmesi için çeşitli uyaran koşulları altında canlandırılan bağlantısallık tablolarına gereksinim duyulmaktadır. Elde edilen deneysel bulgular sinir sisteminin ağ yapısının anlaşılmasında ve var olan kuramsal kavrayışın geliştirilmesinde açılımcı olmaktadır.

Alanyazındaki deneysel ve kuramsal geniş bilgi birikimine karşın beyin çalışma ilkelerine ilişkin anlayışımızın yavaş ilerlemesinin bir başka nedeni de sinir sisteminin biyofiziğinin henüz tümüyle anlaşılabilmesidir. Özellikle, sinir hücrelerinin oluşturduğu farklı ölçeklerdeki öbekler arasında ıraksaklık (İng. divergence) ve toplanma (İng. convergence) ilişkisinin olması bilginin bölgeler arasında ne tür bir iletişim diliyle iletildiği sorusunu doğurmaktadır. Bölgelerin kendi içinde ve arasında gerçekleşen bilgi aktarımının dilinin anlaşılmasında mikro ve mezo bağlantısallığı tamamlayacak makro bağlantısallığın önemi yüksektir. Beyindeki etkinlik değişimlerinin net anlaşılabilmesi, bu çok boyutlu nedensellik ilişkilerinin kurulmasına bağlı görünmektedir.

7.4. Kısıtlılıklar

Tez kapsamında gerçekleştirilen bu araştırma aracılığıyla elde edilen sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Araştırma hem deney tasarımından kaynaklanan hem de kullanılan yöntemlere içkin birtakım nedenlerden ötürü doğal kısıtlılıklar barındırmaktadır. Grupların katılımcı sayıları EEG alanyazını içinde görece yüksek sayılabilirken, istatistiksel yorumlanabilirlik açısından bulguların grupları temsil gücü düşük sayılmaktadır. Dolayısıyla, bulgulardan yola çıkarak genelleme yapılamayacağına altının çizilmesi gerekmektedir. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı ise kullanılan uzamsal filtreden ve işlevsel bağlantısallık yönteminden kaynaklanmaktadır. Koherans analizi öncesinde EEG verisine uygulanan Laplacian denklemi içeren uzamsal filtre ve zaman-frekans alanında temsili olanaklı kulan dalgacık (İng wavelet) dönüşümü parametreler doğrultusunda sinyalde değişime neden olmaktadır.

EEG bağlantısallık alanyazınına bakıldığında yönlü ve yönsüz, ayrıca zaman alanında ve frekans alanında olmak üzere çok çeşitli yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Model doğrultusunda analiz edilen (Granger nedenselliği ve transfer entropisi gibi) ve modelden bağımsız analiz edilen (Mutual information, koherans ve korelasyon gibi) yöntemler bulunmaktadır. Her çalışmadaki denklemin ayrı sayıtlara dayanması ve farklı sonuç vermesi yorumu zorlaştırmaktadır. Yalnızca koheransa özgü yöntemler değerlendirildiğinde bile farklı katsayıların hesaba katılması, çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılabilirliğini zedelemektedir. Gerçek değerli koherans, karmaşık değerli koherans, kısmi koherans (İng. partial coherence) gibi

farklı yaklaşımlar aynı veri setinde bile farklı güvenilirlik tablosu sergilemektedir (132). Artifaktlar, çözümlenen verinin süresi, frekans aralığı ve patolojiler gibi değişkenler koherans analizinde çeşitliliğe neden olan riskli etmenlerdir. EEG bağlantısallığı alanyazınında kullanılan koherans temelli yöntemler arasında çeşitlilik görülmektedir (Örneğin, faz-kitlenmesi değeri (phase-locking value, PLV) ve faz gecikmesi indeksi (phase-lag index, PLI) yöntemlerinin kullanıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır). Dolayısıyla, alanyazındaki çalışmaların sonuçlarının karşılıklı olarak yorumlanması güçtür.

Doğrusal olmayan ve kaotik bir sinyalin, doğrusal yöntemler ile işlenmesi ve parametrik istatistik sınamaları ile çözümlenmesi bulguların yorum gücünü düşürmektedir. Koherans analizi öbür işlevsel bağlantısallık yöntemleriyle karşılaştırıldığında standart sapması yüksek (206) ve gürültülerden etkilenebilir bir yöntemdir (132,237). Örneğin, oylumsal iletme direnci daha düşüktür. Bu anlamda beyin sinyallerinin analiz öncesinde olası gürültülerden arındırılması ve verinin istatistiksel sınamalardan önce dönüşüme uğratılması gerekmektedir. Oylumsal iletim etkisinin azaltılması için uygulanan Laplacian denklemi; bir yandan, gürültü olarak değerlendirilen bölümleri veriden arındırırken, öte yandan, gerçek sinyalleri de dışlayabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, istatistiksel analize katılmamasına karşın kanal sayısı Laplacian dönüşüm aşamasında yüksek tutulmuştur ve dönüşüm tüm kanallar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda köşe elektrotların kullanılması nedeniyle; Hjorth'ün yerel Laplasyen yöntemi yerine (128), çevreleyen kanalların bulunmadığı elektrotlarda (Tp7/8, T7/8, O1/2 gibi) daha iyi sonuç verdiği gösterilen ve tek elektrot gürültülerine görece dirençli Perrin'in bağ interpolasyonunu kullandığı küresel Laplasyen yöntemi uygulanmıştır (25,220). Özellikle uzak bölgeler arası bağlantısallık çalışıldığında, hesaplanan koheransın güvenilirliğini (İng. reliability) artırmada Laplacian filtre iyi sonuç vermektedir ve önerilmektedir (194,250). Temizlenmiş verinin, geleneksel FFT (frekans alanında) koherans yerine, dalgacık dönüşümü (zaman-frekans alanında) ile çözümlenmesi ise alanyazında sık görülmeyen bir durumdur. Dalgacık (İng. wavelet) dönüşümünün ayrıştırıcı çözümlenmelerde teta, alfa ve beta bantları için FFT'ye göre görece iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (241,242). Uyarıcı denemelerinin (İng. trial) sayısının yükselmesi ve gruplar-koşullar arasında dengesizlik olmaması bağlantısallığın tahmin güvenilirliğini

artıran önemli bir etmendir. Çalışmamızda tüm grupların tüm koşullarının deneme sayıları, güvenilir eşik olan 10'un üstünde (194) ve birbirine denk tutulmaya özen gösterilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmaların sağlıklı yapılabilmesi için ham koherans değerleri Fisher'ın Z değerine dönüştürülerek normal dağılıma yaklaştırılmıştır. Bu etmenlerin dışında, kanalların ilgili beyin bölgelerindeki işlevsel bağlantısallığı temsil ettiği varsayılmıştır. Bu durumda bölgelerin tek kanalla temsil edilmesi yöntemin tahmin açısından zayıf kalmasına neden olmaktadır çünkü alınan elektrotların haricindeki çiftlerde olası anlamlı farkların gözden kaçırılma olasılığı bulunmaktadır. İstatistik analizlerinin tüm elektrotlar üzerinden gerçekleştirilmemesi, olası farkların gözden kaçırılmasına neden olabileceği yorumlayanlarca değerlendirilmelidir.

Kısıtlılıklar göz önüne alındığında, bulguların ayrıntılandırılması ve daha iyi yorumlanabilmesi adına çeşitli iyileştirmeler gerekmektedir. Çalışma modelinin yüksek katılımcı sayılarına erişilerek ve cinsiyetler eşitlenerek tekrarlanması, elektrot sayısının artırılarak benzer bağlantısallık yöntemleri ile karşılaştırmalı analiz edilmesi önerilmektedir. Erken (hafif bilişsel bozukluk) ve geç (bunama) dönem değişimlerin gözlenebilmesi için aynı örneklemin boylamsal izlemi olası bir seçenektir. Bulguların klinik çıkarımlara ışık tutacak geniş çaplı araştırmalara bir öncül olması umulmaktadır. Özellikle nörodejeneratif hastalıkların anlaşılmasında yol gösterici nitelikte bazı sonuçlara ulaşıldığı değerlendirilmektedir. Beyindeki duyum, algı ve duygulanım gibi çeşitli işlevlere ilişkin ağlara yönelik geniş çaplı araştırmaların yapılması gerekmektedir. Araştırma sonuçları ile klinik belirtiler arasında nedensellik bulunmamaktadır. Deney tasarımında düzenleyici değişkenlerin yer aldığı ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. İşlevsel ağların dinlenme durumundan uyarılmış ve olaya-ilişkin bağlantısallığa nasıl evrildiği yanıtlanmayı bekleyen bir sorudur. İşlevsel bağlantısallığın yanı sıra etkin bağlantısallık analizlerinin kullanılması, nörodejenerasyonun anlaşılmasında daha açımlayıcı sonuçlar verecektir. Sıfırdan ilaç geliştirme, mevcut ilaçların etkilerinin ölçülmesi ve bozulmanın çeşitli boyutlarının izlenmesi gibi açılardan klinik göstergelerin üretilebilmesi olası görülmektedir.

8. SONUÇ

Koherans korteks bölgelerinin eşzamanlı çalışmasıyla ve dolayısıyla talamokortikal kontrolle yakından ilgilidir. Bunun bozulması işlevsel değişimlere ve koheransta düşüşe neden olmaktadır. Teta etkinliği ise limbik yapıların katılımıyla doğrudan ilişkilidir ve uzak beyin bölgeleri arasındaki bağlantılara aracılık etmektedir. Bilinç, dikkat, bellek, bilişsel işlevler ve duygusal içerik ile ilgili işleme süreçlerinde başat varlık göstermektedir. Teta yanıtları hedef-olmayan'a göre hedefte, nötr ifadeli yüze göre emosyonel içerikli yüzde, tanımadık kişi yüzüne göre tanıdık kişi yüzünde, hatta nötr görsel içeriğe göre hoşlanılan veya hoşlanılmayan görsel içerikte artmaktadır. Dolayısıyla, bilişsel-emosyonel beyin işlevleri sırasında açığa çıkan olaya-ilişkin işlevsel bağlantısallık, teta bandı aracılığıyla incelenebilmektedir.

Bu çalışmada sağlıklı yaşlı, amnestik hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer demans, Parkinsonlu hafif bilişsel bozukluk ve Parkinson demans grupları teta frekans bandında inter-hemisferik ve intra-hemisferik modellerle karşılaştırılmıştır. Demans düzeyindeki bozulmalarda ve özellikle Parkinson hastalığında duygusal içerikli yüz ifadelerinin işlemlenmesinin anlamlı düzeyde değişime uğradı sonucuna ulaşılmıştır. Amnestik hafif bilişsel bozuklukta kayıpları karşılayışı beyin mekanizmalarının varlığına işaret eden bulgulara ulaşılmıştır. Yüz ifadelerine ve beyin bölgelerine özgü grup farkları özellikle kızgın yüz ifadesinde ve intra-hemisferik oksipital bağlantıda öne çıkmaktadır. Oksipital bölgenin yarımküreler arasındaki koheransının düşmesi, bağlantısallığın nörodejenerasyon ile birlikte düştüğü yönünde yorumlanmıştır. Bu bakımdan, istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların Parkinson HBB ve Parkinson demans gruplarında ortaya çıkması sub-kortikal yapılardaki yitimlerin korteks genelinde geniş etkilere neden olmasıyla açıklanmaktadır. Emosyonel içerikli yüz ifadelerinin işlemlenmesi kortikal ve sub-kortikal beyin bölgelerinin eşgüdümlü işleviyle olanaklıdır. İlgili beyin yapılarının etkinleştirilmesi için kızgın, mutlu ve nötr yüz ifadelerinin kullanılması etkili bir yöntemdir. Bu koşulda açığa çıkan olaya-ilişkin teta bandı işlevsel bağlantısallık yanıtları nörodejenerasyon tabloları arasında fark göstermektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology* 75(12): 1062–9, 2010.
2. Abdi H. The greenhouse-geisser correction [Internet]. Sage Publications, 2010.
3. Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: Correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(4): 419–22, 2003.
4. Adey WR, Dunlop CW, Hendrix CE. Hippocampal Slow Waves: Distribution and Phase Relationships in the Course of Approach Learning. *Arch Neurol* 3(1): 74–90, 1960.
5. Adler G, Brassens S, Jajcevic A. EEG coherence in Alzheimer's dementia. *J Neural Transm* 110(9): 1051–8, 2003.
6. Aftanas LI, Lotova N V., Koshkarov VI, Popov SA. Non-linear dynamical coupling between different brain areas during evoked emotions: An EEG investigation. *Biol Psychol* 48(2): 121–38, 1998.
7. Akrofi K, Baker MC, O'Boyle MW, Schiffer RB. Clustering and modeling of EEG coherence features of Alzheimer's and mild cognitive impairment patients. In: Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS'08 - "Personalized Healthcare through Technology." 2008.
8. Akrofi K, Baker MC, O'Boyle MW, Schiffer RB. A model of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment based on EEG coherence. In: 2009 ICME International Conference on Complex Medical Engineering, CME 2009.IEEE, 2009.
9. Aktürk T, İšoğlu-Alkaç Ü, Hanoğlu L, Güntekin B. Age related differences in the recognition of facial expression: Evidence from EEG event-related brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 147: 244–56, 2020.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7(3): 270–9, 2011.

11. Alzheimer A. Arteriosclerotic brain atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry* 6(3): 129–30, 1991.
12. Amboni M, Tessitore A, Esposito F, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, et al. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol* 262(2): 425–34, 2015.
13. Andrew C, Pfurtscheller G. Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98(2): 144–8, 1996.
14. Anghinah R, Kanda PAM, Jorge MS, De Lima EEP, Pascuzzi L, De Melo ACP. Alpha hand coherence analysis of EEG in healthy adult and Alzheimer's type dementia subjects. *Arq Neuropsiquiatr* 58(2 A): 272–5, 2000.
15. APA. American Psychiatric Association [Internet]. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: 2013.
16. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 5th ed.* Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
17. Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P. Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 29(4): 219–27, 2008.
18. Arslantaş D, Özbabalik D, Metintaş S, Özkan S, Kalyoncu C, Özdemir G, et al. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci* 16(11): 1455–9, 2009.
19. Babiloni C, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, et al. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: A multicentric EEG study. *Hum Brain Mapp* 27(2): 162–72, 2006.
20. Babiloni C, Carducci F, Vecchio F, Rossi S, Babiloni F, Cincotti F, et al. Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav Neurosci* 118(4): 687–97, 2004.
21. Babiloni C, Frisoni G, Vecchio F, Lizio R, Pievani M, Geroldi C, et al. Global functional coupling of resting EEG rhythms is abnormal in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A multicenter EEG study. *J Psychophysiol* 23(4): 224–34, 2009.
22. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, et al.

- Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol* 103: 88–102, 2016.
23. Babiloni C, Vecchio F, Altavilla R, Tibuzzi F, Lizio R, Altamura C, et al. Hypercapnia affects the functional coupling of resting state electroencephalographic rhythms and cerebral haemodynamics in healthy elderly subjects and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 125(4): 685–93, 2014.
 24. Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V, et al. Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging* 31(10): 1787–98, 2010.
 25. Babiloni F, Cincotti F, Carducci F, Rossini PM, Babiloni C. Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: The use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clin Neurophysiol* 112(5): 724–7, 2001.
 26. Balconi M, Pozzoli U. Arousal effect on emotional face comprehension. Frequency band changes in different time intervals. *Physiol Behav* 97(3–4): 455–62, 2009.
 27. Barlow H. The neuron doctrine in perception. In: *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA, US: The MIT Press, 1995.
 28. Barzegaran E, van Damme B, Meuli R, Knyazeva MG. Perception-related EEG is more sensitive to Alzheimer's disease effects than resting EEG. *Neurobiol Aging* 43: 129–39, 2016.
 29. Başar E. *Brain Function and Oscillations, Vol. II: Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes*. 1999.
 30. Başar E (ed.). *Chaos in Brain Function [Internet]*. 1st ed. Springer Berlin Heidelberg, 1990.
 31. Başar E. *Brain function and oscillation. Vol. I: Brain oscillations, principles and approaches. [Internet]*. 1998.
 32. Başar E. *Memory and brain dynamics: Oscillations integrating attention, perception, learning, and memory*. CRC Press, 2004.
 33. Başar E. The theory of the whole-brain-work. *Int J Psychophysiol* 60(2): 133–8, 2006.
 34. Başar E. *Brain-Body-Mind in the Nebulous Cartesian System: A Holistic*

- Approach by Oscillations. Springer, New York, NY, 2011.
35. Başar E, Başar-Eroğlu C, Güntekin B, Yener GG. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: Proposal for biomarker strategies. *Suppl Clin Neurophysiol* 62: 19–54, 2013.
 36. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neurosci Lett* 259(3): 165–8, 1999.
 37. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 39(2–3): 241–8, 2001.
 38. Başar E, Demir N, Gönder A, Urgan P. Combined dynamics of EEG and evoked potentials - I. Studies of simultaneously recorded EEG-EPograms in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus of the cat brain during the waking stage. *Biol Cybern* 34(1): 1–19, 1979.
 39. Başar E, Durusan R, Gönder A, Urgan P. Combined dynamics of EEG and evoked potentials - II. Studies of simultaneously recorded EEG-EPograms in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus of the cat brain during sleep. *Biol Cybern* 34(1): 21–30, 1979.
 40. Başar E, Femir B, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* 14: 580–90, 2017.
 41. Başar E, Gölbaşı BT, Tülay E, Aydın S, Başar-Eroğlu C. Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases. *Int J Psychophysiol* 103: 22–42, 2016.
 42. Başar E, Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol* 62: 303–41, 2013.
 43. Başar E, Güntekin B, Öviz A. Principles of oscillatory brain dynamics and a treatise of recognition of faces and facial expressions. In: *Progress in Brain Research* (Vol. 159).2006.
 44. Başar E, Güntekin B, Tülay E, Yener GG. Evoked and event related coherence of Alzheimer patients manifest differentiation of sensory-cognitive networks.

- Brain Res 1357: 79–90, 2010.
45. Başar E, Özgören M, Başar-Eroğlu C, Karakaş S. Superbinding: Spatio-temporal oscillatory dynamics. *Theory Biosci* 121(4): 371–86, 2003.
 46. Başar E, Ozgoren M, Karakaş S, Başar-Eroğlu C. Super-Synergy in the Brain : the Grandmother Percept Is Manifested By. *Int J* 14(2): 453–91, 2004.
 47. Başar E, Özgören M, Karakaş S, Reuter H. A Brain Theory based on neural Assemblies and Superbinding. In: *Wahrnehmen und Erkennen*. Lengerich: PABST Science Publishers, 2001.
 48. Başar E, Schürmann M. Toward new theories of brain function and brain dynamics. *Int J Psychophysiol* 39(2–3): 87–9, 2001.
 49. Basar E, Schurmann M, Basar-Eroglu C, Karakas S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory [published erratum appears in *Int J Psychophysiol* 1998 Jun;29(1):105]. *Int J Psychophysiol* 26(1–3): 5–29, 1997.
 50. Başar E, Yordanova J, Kolev V, Başar-Eroglu C. Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? *Biol Cybern* 76(6): 471–80, 1997.
 51. Besthorn C, Förstl H, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Gasser T, Schreiter-Gasser U. EEG coherence in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90(3): 242–5, 1994.
 52. Bian Z, Li Q, Wang L, Lu C, Yin S, Li X. Relative power and coherence of EEG series are related to amnesic mild cognitive impairment in diabetes. *Front Aging Neurosci* 6(FEB): 1–9, 2014.
 53. du Bois-Reymond E. Untersuchungen über thierische Elektrizität. *Ann Phys* 151(11): 463–4, 1848.
 54. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *J Neural Transm* 116(2): 193–202, 2009.
 55. Bossy-Wetze E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med* 10(7): S2, 2004.
 56. Brassens S, Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Moritz S, Adler G. Late-onset depression with mild cognitive deficits: Electrophysiological evidences for a preclinical dementia syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18(3–4): 271–7, 2004.

57. Brazier MAB. Spread of seizure discharges in epilepsy: Anatomical and electrophysiological considerations. *Exp Neurol* 36(2): 263–72, 1972.
58. Bullock TH, Başar E. Comparison of ongoing compound field potentials in the brains of invertebrates and vertebrates. *Brain Res Rev* 13(1): 57–75, 1988.
59. Bullock TH, McClune MC, Enright JT. Are the electroencephalograms mainly rhythmic? Assessment of periodicity in wide-band time series. *Neuroscience* 121(1): 233–52, 2003.
60. Burle B, Spieser L, Roger C, Casini L, Hasbroucq T, Vidal F. Spatial and temporal resolutions of EEG: Is it really black and white? A scalp current density view. *Int J Psychophysiol* 97(3): 210–20, 2015.
61. Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: Evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 80(3): 751–64, 2013.
62. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2(5): 352–63, 2001.
63. Can H, Karakaş S. Bilişsel Süreçlerde Alzheimer Tipi Demansa Bağlı Değişiklikler. *Klin Psikiyatr* 8: 37–47, 2005.
64. Caravaglios G, Castro G, Costanzo E, Di Maria G, Mancuso D, Muscoso EG. Theta power responses in mild Alzheimer’s disease during an auditory oddball paradigm: Lack of theta enhancement during stimulus processing. *J Neural Transm* 117(10): 1195–208, 2010.
65. Caravaglios G, Costanzo E, Palermo F, Muscoso EG. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer’s disease. *Int J Psychophysiol* 70(1): 23–32, 2008.
66. Carmona Arroyave JA, Tobón Quintero CA, Suárez Revelo JJ, Ochoa Gómez JF, García YB, Gómez LM, et al. Resting functional connectivity and mild cognitive impairment in Parkinson’s disease. An electroencephalogram study. *Future Neurol* 14(2), 2019.
67. Carmona J, Suarez J, Ochoa Gomez JF. Brain functional connectivity in Parkinson’s disease – EEG resting analysis. *IFMBE Proc* 60(52): 185–8, 2017.
68. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, Fraga FJ, Falk TH. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer’s disease diagnosis and progression assessment. *Dis Markers* 2018, 2018.

69. Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J* 2(1): 278, 1875.
70. Caton R. The Electric Currents of the Brain. *Am J EEG Technol* 10(1): 12–4, 1970.
71. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(9): 1272–7, 2007.
72. Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley E, Samanta J, Mahant P, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 13(6): 348–54, 2007.
73. Chan HL, Chu JH, Fung HC, Tsai YT, Meng LF, Huang CC, et al. Brain connectivity of patients with Alzheimer's disease by coherence and cross mutual information of electroencephalograms during photic stimulation. *Med Eng Phys* 35(2): 241–52, 2013.
74. Chen B, Fan GG, Liu H, Wang S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Eur J Radiol* 84(7): 1318–24, 2015.
75. Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: Conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13: 491–8, 2017.
76. Chiaravalloti ND, Ibarretxe-Bilbao N, Deluca J, Rusu O, Pena J, García-Gorostiaga I, et al. The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Mov Disord* 29(6): 765–71, 2014.
77. Chunying F, Haifeng L, Lin M, Bing J. Induced event-related coherence measures during auditory change detection. In: *Proceedings - 2014 International Conference on Medical Biometrics, ICMB 2014.IEEE*, 2014.
78. Connolly CG, Wu J, Ho TC, Hoeft F, Wolkowitz O, Eisendrath S, et al. Resting-State Functional Connectivity of Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Depressed Adolescents. *Biol Psychiatry* 74(12): 898–907, 2013.
79. Costa T, Rognoni E, Galati D. EEG phase synchronization during emotional response to positive and negative film stimuli. *Neurosci Lett* 406(3): 159–64, 2006.

80. Cummins TDR, Broughton M, Finnigan S. Theta oscillations are affected by amnesic mild cognitive impairment and cognitive load. *Int J Psychophysiol* 70(1): 75–81, 2008.
81. Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *Neuroimage* 49(1): 668–93, 2010.
82. Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *Neuroimage* 49(1): 668–93, 2010.
83. Deiber MP, Ibañez V, Missonnier P, Herrmann F, Fazio-Costa L, Gold G, et al. Abnormal-induced theta activity supports early directed-attention network deficits in progressive MCI. *Neurobiol Aging* 30(9): 1444–52, 2009.
84. Deiber MP, Meziane HB, Hasler R, Rodriguez C, Toma S, Ackermann M, et al. Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *J Alzheimer's Dis* 47(2): 335–49, 2015.
85. Díez-Cirarda M, Strafella AP, Kim J, Peña J, Ojeda N, Cabrera-Zubizarreta A, et al. Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage Clin* 17(December 2017): 847–55, 2018.
86. Dinse HR. Cortical reorganization in the aging brain. *Prog Brain Res* 157(06), 2006.
87. Dixon ML, Thiruchselvam R, Todd R, Christoff K. Emotion and the Prefrontal Cortex : An Integrative Review Challenges in Understanding the Role of the PFC in Emotion. *Psychol Bull* 1–68, 2017.
88. Drake ME, Shy KE, Liss L. Quantitation of Photic Driving in Dementia with Normal EEG. *Clin EEG Neurosci* 20(3): 153–5, 1989.
89. Ebner NC, Johnson MK, Fischer H. Neural mechanisms of reading facial emotions in young and older adults. *Front Psychol* 3(JUL): 1–19, 2012.
90. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, et al. Coherent oscillations: A mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biol Cybern* 60(2): 121–30, 1988.

91. Ekman P, Friesen W. Pictures of Facial Affect. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.
92. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Nöroanatomi. 1. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2019.
93. Fisher RA. Frequency Distribution of the Values of the Correlation Coefficient in Samples from an Indefinitely Large Population. *Biometrika* 10(4): 507, 1915.
94. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Carvas PN, Machado ECFA. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol* 124(10): 1970–4, 2013.
95. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Rezende ALRA, Giordano HF. Coherence of brain electrical activity: A quality of life indicator in Alzheimer's disease? *Arq Neuropsiquiatr* 73(5): 396–401, 2015.
96. Foster BL, He BJ, Honey CJ, Jerbi K, Maier A, Saalmann YB. Spontaneous neural dynamics and multi-scale network organization. *Front Syst Neurosci* 10(FEB): 1–20, 2016.
97. Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy Behav* 15(2): 123–30, 2009.
98. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. The MIT Press, 1996.
99. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci* 20(10): 451–9, 1997.
100. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: A tale of two proteins. *Ann Neurol* 59(3): 449–58, 2006.
101. Gardner WA. A unifying view of coherence in signal processing. *Signal Processing* 29(2): 113–40, 1992.
102. Garn H, Waser M, Deistler M, Schmidt R, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. Quantitative EEG in Alzheimer's disease: Cognitive state, resting state and association with disease severity. *Int J Psychophysiol* 93(3): 390–7, 2014.
103. Górecka J, Makiewicz P. The dependence of electrode impedance on the number of performed eeg examinations. *Sensors (Switzerland)* 19(11), 2019.
104. Graben PB, Saddy JD, Schlesewsky M, Kurths J. Symbolic dynamics of event-related brain potentials. *Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top* 62(4 B): 5518–41, 2000.
105. Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation

- columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(5): 1698–702, 1989.
106. Gu G, Cui D, Wang J, Qi S, Li X. Coherence synchronization analysis based on smoothing minimum variance distortionless response. *Chinese J Biomed Eng* 37(6): 680–7, 2018.
 107. Güntekin B, Başar E. Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 64(1): 91–100, 2007.
 108. Güntekin B, Başar E. Facial affect manifested by multiple oscillations. *Int J Psychophysiol* 71(1): 31–6, 2009.
 109. Güntekin B, Başar E. A new interpretation of P300 responses upon analysis of coherences. *Cogn Neurodyn* 4(2): 107–18, 2010.
 110. Güntekin B, Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia* 58(1): 33–51, 2014.
 111. Güntekin B, Başar E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int. J. Psychophysiol.* , 2016.
 112. Güntekin B, Femir B, Gölbaşı BT, Tülay E, Başar E. Affective pictures processing is reflected by an increased long-distance EEG connectivity. *Cogn Neurodyn* 11(4): 355–67, 2017.
 113. Güntekin B, Hanoğlu L, Aktürk T, Fide E, Emek-Savaş DD, Ruşen E, et al. Impairment in recognition of emotional facial expressions in Alzheimer's disease is represented by EEG theta and alpha responses. *Psychophysiology* 56(11), 2019.
 114. Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res* 1235: 109–16, 2008.
 115. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 23(1): 67–76, 2008.
 116. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: Lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(2): 101–12, 2007.
 117. Handayani N, Haryanto F, Khotimah SN, Arif I, Taruno WP. Coherence and phase synchrony analyses of EEG signals in Mild Cognitive Impairment (MCI):

- A study of functional brain connectivity. *Polish J Med Phys Eng* 24(1): 1–9, 2018.
118. Hanoğlu L, Arpacı B. Alzheimer Hastalığının klinik tanısı. *Düşünen Adam* 5(8): 58–60, 1992.
 119. Hans B. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch für Psychiatr* 87: 527-570., 1929.
 120. Hardy, J; Selokoe D. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer 's Disease. *Amyloid Int J Exp Clin Investig* 297(5580): 353–7, 2002.
 121. Hartikainen P, Soininen H, Partanen J, Helkala EL, Riekkinen P. Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurol Scand* 86(2): 148–55, 1992.
 122. Haxby J V., Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4(6): 223–33, 2000.
 123. He X, Zhang Y, Chen J, Xie C, Gan R, Yang R, et al. The patterns of EEG changes in early-onset Parkinson's disease patients. *Int J Neurosci* 127(11): 1028–35, 2017.
 124. Heller W. Neuropsychological Mechanisms of Individual Differences in Emotion, Personality, and Arousal. *Neuropsychology* 7(4): 476–89, 1993.
 125. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23(6): 837–44, 2008.
 126. Hidasi Z, Czigler B, Salacz P, Csibri É, Molnár M. Changes of EEG spectra and coherence following performance in a cognitive task in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol* 65(3): 252–60, 2007.
 127. van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RHAM, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, van Buchem MA, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol* 118(9): 1931–9, 2007.
 128. Hjorth B. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39(5): 526–30, 1975.
 129. Ho MC, Chou CY, Huang CF, Lin Y Te, Shih C Sen, Han SY, et al. Age-related changes of task-specific brain activity in normal aging. *Neurosci Lett* 507(1): 78–83, 2012.

130. Hoffmann P, Strughold H. Ein Beitrag zur Frage der Oszillationsfrequenz der willkürlichen Innervation. *Zsch Biol* (85): 599–603, 1927.
131. Hogan MJ, Swanwick GRJ, Kaiser J, Rowan M, Lawlor B. Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol* 49(2): 147–63, 2003.
132. Höller Y, Uhl A, Bathke A, Thomschewski A, Butz K, Nardone R, et al. Reliability of EEG measures of interaction: A paradigm shift is needed to fight the reproducibility crisis. *Front Hum Neurosci* 11(August): 1–15, 2017.
133. Holschneider DP, Leuchter AF, Scremin OU, Treiman DM, Walton NY. Effects of cholinergic deafferentation and NGF on brain electrical coherence. *Brain Res Bull* 45(5): 531–41, 1998.
134. Hsiao FJ, Chen WT, Wang PN, Cheng CH, Lin YY. Temporo-frontal functional connectivity during auditory change detection is altered in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 35(11): 5565–77, 2014.
135. Hsiao FJ, Wang YJ, Yan SH, Chen WT, Lin YY. Altered Oscillation and Synchronization of Default-Mode Network Activity in Mild Alzheimer's Disease Compared to Mild Cognitive Impairment: An Electrophysiological Study. *PLoS One* 8(7): 1–12, 2013.
136. Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, Leibson CL, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: A prospective community study. *Neurology* 67(10): 1764–8, 2006.
137. Ieracitano C, Mammone N, La Foresta F, Morabito FC. Investigating the Brain Connectivity Evolution in AD and MCI Patients Through the EEG Signals' Wavelet Coherence [Internet]. In: *Multidisciplinary Approaches to Neural Computing*. Esposito A, Faudez-Zanuy M, Morabito FC, Pasero E, eds. . Cham: Springer International Publishing, 2018.
138. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(4): 368–76, 2008.
139. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord* 21(9): 1343–9, 2006.
140. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al.

- Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: Longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21(4): 533–40, 2000.
141. Jennings JR. Editorial Policy on Analyses of Variance With Repeated Measures. *Psychophysiology* 24(4): 474–5, 1987.
 142. Jeong DH, Kim Y Do, Song IU, Chung YA, Jeong J. Wavelet energy and wavelet coherence as eeg biomarkers for the diagnosis of Parkinson's disease-related dementia and Alzheimer's disease. *Entropy* 18(1): 1–17, 2016.
 143. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 115(7): 1490–505, 2004.
 144. Jiang Z yan. Abnormal cortical functional connections in Alzheimer's disease: analysis of inter- and intra-hemispheric EEG coherence. *J Zhejiang Univ Sci B* 6(4): 259–64, 2005.
 145. Jiang Z yan. Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 6(12): 1213–9, 2005.
 146. Jiang Z yan, Zheng L lei. Inter- and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 7(5): 357–64, 2006.
 147. Jiang ZY, Zheng LL, Yu EY. EEG coherence characteristics at rest and during a three-level working memory task in normal aging and mild cognitive impairment. *Med Sci Monit* 14(10): 515–23, 2008.
 148. Jung T-P, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V, Makeig, et al. Removing electroencephalographic artifacts from by blind source separation. *Psychophysiology* 37(2): 163–78, 2000.
 149. Kaminski MJ, Blinowska KJ. A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biol Cybern* 65(3): 203–10, 1991.
 150. Kappenman ES, Luck SJ. The effects of electrode impedance on data quality and statistical significance in ERP recordings. *Psychophysiology* 47(5): 888–904, 2010.
 151. Karakaş S. A review of theta oscillation and its functional correlates. *Int J Psychophysiol* 157(April): 82–99, 2020.

152. Karakaş S, Aydın H, Erdemir C, Özesmi Ç (eds.). *Multidisipliner Yaklaşımla Beyin ve Kognisyon*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2000.
153. Karakaş S, Erzenin ÖU, Başar E. A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. *Clin Neurophysiol* 111(10): 1719–32, 2000.
154. Karakaş S, Erzenin ÖU, Başar E. The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neurosci Lett* 285(1): 45–8, 2000.
155. Kessels RPC, Waanders-Oude Elferink M, van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J Neuropsychol* 15(2): 186–203, 2021.
156. Kiebel SJ, Tallon-Baudry C, Friston KJ. Parametric analysis of oscillatory activity as measured with EEG/MEG. *Hum Brain Mapp* 26(3): 170–7, 2005.
157. Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y. Differences in EEG Harmonic Driving Responses to Photic Stimulation between Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Clin EEG Neurosci* 33(2): 86–92, 2002.
158. Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, Nanbu Y, Hashimoto T. Effects of Scopolamine on Interhemispheric EEG Coherence in Healthy Subjects: Analysis during Rest and Photic Stimulation. *Clin EEG Neurosci* 31(2): 109–15, 2000.
159. Kikuchi M, Wada Y, Takeda T, Oe H, Hashimoto T, Koshino Y. EEG harmonic responses to photic stimulation in normal aging and Alzheimer's disease: Differences in interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol* 113(7): 1045–51, 2002.
160. Klein A, Sauer T, Jedynak A, Skrandies W. Conventional and wavelet coherence applied to sensory-evoked electrical brain activity. *IEEE Trans Biomed Eng* 53(2): 266–72, 2006.
161. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol* 24(1–2): 61–100, 1996.
162. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 29(2–3): 169–95, 1999.

163. Klimesch W, Schack B, Schabus M, Doppelmayr M, Gruber W, Sauseng P. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Cogn Brain Res* 19(3): 302–16, 2004.
164. Kochanek KD, Xu J, Arias E. NCHS Data Brief No. 395, December 2020: Mortality in the United States, 2019 [Internet]. 2020.
165. Kocsis B, Di Prisco GV, Vertes RP. Theta synchronization in the limbic system: The role of Gudden’s tegmental nuclei. *Eur J Neurosci* 13(2): 381–8, 2001.
166. Kolektif. Kognitif Nörobilimler. 2. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
167. Korzeniewska A, Mańczak M, Kamiński M, Blinowska KJ, Kasicki S. Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *J Neurosci Methods* 125(1–2): 195–207, 2003.
168. Kostandov EA, Cheremushkin EA. Influences of the loading on working memory on the spatial synchronization of prestimulus cortical electrical activity during recognition of an emotional facial expression. *Neurosci Behav Physiol* 41(6): 591–8, 2011.
169. Laptinskaya D, Fissler P, Küster OC, Wischniowski J, Thurm F, Elbert T, et al. Global EEG coherence as a marker for cognition in older adults at risk for dementia. *Psychophysiology* 57(4): 1–13, 2020.
170. Laurén J, Gimbel DA, Nygaard HB, Gilbert JW, Strittmatter SM. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-B oligomers. *Nature* 457(7233): 1128–32, 2009.
171. Levine DN. Sherrington’s “The Integrative action of the nervous system”: A centennial appraisal. *J Neurol Sci* 253(1–2): 1–6, 2007.
172. Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson’s disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 23(15): 6351–6, 2003.
173. Li G, Jiang S, Paraskevopoulou SE, Wang M, Xu Y, Wu Z, et al. Optimal referencing for stereo-electroencephalographic (SEEG) recordings. *Neuroimage* 183(August): 327–35, 2018.
174. Li X, An Z, Wang J, Li H, Ma Z, Cao K, et al. Improvement of brain function in mild cognitive dysfunction syndrome based on EEG feedback training | 基于

- 脑电反馈训练改善轻度认知功能障碍综合症的脑功能状态研究. *Gaojishu Tongxin/Chinese High Technol Lett* 29(8): 816–22, 2019.
175. Li X, Su R, Shi C, Zhang J, Li X, Ding X. Research on the brain function state improvement of MCI based on neural feedback training | 神经反馈训练改善轻度认知障碍脑功能状态研究. *Gaojishu Tongxin/Chinese High Technol Lett* 30(12): 1292–9, 2020.
 176. Liveș Popa L, Dragoș HM, Strilciuc Ștefan, Pantelemon C, Mureșanu I, Dina C, et al. Added Value of QEEG for the Differential Diagnosis of Common Forms of Dementia. *Clin EEG Neurosci* (37), 2020.
 177. Llinas RR. Intrinsic Electrophysiological Properties Central Nervous System Function. *Science* (80-) 242: 1654–64, 1988.
 178. Locatelli T, Cursi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G. EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106(3): 229–37, 1998.
 179. Lynn CW, Bassett DS. The physics of brain network structure, function, and control. *Nat Rev Phys* 1(May), 2018.
 180. Mammone N, Bonanno L, Salvo S De, Marino S, Bramanti P, Bramanti A, et al. Permutation Disalignment Index as an Indirect, EEG-Based, Measure of Brain Connectivity in MCI and AD Patients. *Int J Neural Syst* 27(5): 1750020, 2017.
 181. Mammone N, Ieracitano C, Adeli H, Bramanti A, Morabito FC. Permutation Jaccard Distance-Based Hierarchical Clustering to Estimate EEG Network Density Modifications in MCI Subjects. *IEEE Trans Neural Networks Learn Syst* 29(10): 5122–35, 2018.
 182. Mattavelli G, Barvas E, Longo C, Zappini F, Ottaviani D, Malaguti MC, et al. Facial expressions recognition and discrimination in Parkinson's disease. *J Neuropsychol* 15(1): 46–68, 2021.
 183. Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Das S, Callicott JH, et al. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology* 58(4): 630–5, 2002.
 184. McBride J, Zhao X, Munro N, Smith C, Jicha G, Jiang Y. Resting EEG

- discrimination of early stage alzheimer's disease from normal aging using inter-channel coherence network graphs. *Ann Biomed Eng* 41(6): 1233–42, 2013.
185. McFarland DJ, McCane LM, David S V., Wolpaw JR. Spatial filter selection for EEG-based communication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103(3): 386–94, 1997.
 186. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 10(SUPPL. 1): S3, 2004.
 187. McKeith IG, Burn D. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin* 18(4): 865–83, 2000.
 188. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7(3): 263–9, 2011.
 189. Meghdadi AH, Karic MS, McConnell M, Rupp G, Richard C, Hamilton J, et al. Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. 2021.
 190. Menardi A, Pascual-Leone A, Fried PJ, Santarnecchi E. The Role of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease and Aging: A Multi-Modal Imaging Review. *J Alzheimer's Dis* 66(4): 1341–62, 2018.
 191. Meraz-Ríos MA, Lira-De León KI, Campos-Peña V, De Anda-Hernández MA, Mena-López R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 112(6): 1353–67, 2010.
 192. Michels L, Muthuraman M, Anwar AR, Kollias S, Leh SE, Riese F, et al. Changes of functional and directed resting-state connectivity are associated with neuronal oscillations, ApoE genotype and amyloid deposition in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 9(SEP): 1–16, 2017.
 193. Miraglia F, Vecchio F, Bramanti P, Rossini PM. EEG characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: Small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration. *Clin Neurophysiol* 127(2): 1261–8, 2016.
 194. Miskovic V, Keil A. Reliability of event-related EEG functional connectivity

- during visual entrainment: Magnitude squared coherence and phase synchrony estimates. *Psychophysiology* 52(1): 81–9, 2015.
195. Miskovic V, Schmidt LA. Cross-regional cortical synchronization during affective image viewing. *Brain Res* 1362: 102–11, 2010.
 196. Missonnier P, Gold G, Herrmann FR, Fazio-Costa L, Michel JP, Deiber MP, et al. Decreased theta event-related synchronization during working memory activation is associated with progressive mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(3): 250–9, 2006.
 197. Moratti S, Keil A, Stolarova M. Motivated attention in emotional picture processing is reflected by activity modulation in cortical attention networks. *Neuroimage* 21(3): 954–64, 2004.
 198. Moretti D V, Frisoni GB, Binetti G, Zanetti O. Anatomical substrate and scalp EEG markers are correlated in subjects with cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Psychiatry* 1(JAN): 1–9, 2011.
 199. Moretti DV, Frisoni GB, Pievani M, Rosini S, Geroldi C, Binetti G, et al. Cerebrovascular disease and hippocampal atrophy are differently linked to functional coupling of brain areas: An EEG coherence study in MCI subjects. *J Alzheimer's Dis* 14(3): 285–99, 2008.
 200. Moretti DV, Pievani M, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O, Cotelli M, et al. Increasing hippocampal atrophy and cerebrovascular damage is differently associated with functional cortical coupling in MCI patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23(4): 323–32, 2009.
 201. Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, Jelic V, Mørup M, Naik M, et al. Oscillatory connectivity as a diagnostic marker of dementia due to Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 130(10): 1889–99, 2019.
 202. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 5(1): 23–8, 1994.
 203. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 78(1): 1–5, 1988.
 204. Nina B, Florian H, Habib B, Michael M. E, Ute G, Martin H, et al. Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early

- cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci* 6(OCT): 1–6, 2014.
205. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 115(10): 2292–307, 2004.
 206. Núñez P, Poza J, Gómez C, Rodríguez-González V, Hillebrand A, Tola-Arribas MA, et al. Characterizing the fluctuations of dynamic resting-state electrophysiological functional connectivity: Reduced neuronal coupling variability in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer’s disease. *J Neural Eng* 16(5): 0–31, 2019.
 207. Nunez PL. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, 1995.
 208. Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*. Oxford University Press, 2006.
 209. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103(5): 499–515, 1997.
 210. O’Keefe J, Recce ML. Phase Relationship Between Hippocampal Place Units and the EEG Theta Rhythm. *Hippocampus* 3 (3) 3(3): 197–204, 1993.
 211. Olivares EI, Iglesias J, Saavedra C, Trujillo-Barreto NJ, Valdés-Sosa M. Brain Signals of Face Processing as Revealed by Event-Related Potentials. *Behav Neurol* 2015, 2015.
 212. de Oliveira APS, de Santana MA, Andrade MKS, Gomes JC, Rodrigues MCA, dos Santos WP. Early diagnosis of Parkinson’s disease using EEG, machine learning and partial directed coherence. *Res Biomed Eng* 36(3): 311–31, 2020.
 213. Oltu B, Akşahin MF, Kibaroglu S. A novel electroencephalography based approach for Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment detection. *Biomed Signal Process Control* 63(May 2020), 2021.
 214. Owens-Walton C, Jakabek D, Power BD, Walterfang M, Hall S, van Westen D, et al. Structural and functional neuroimaging changes associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 312(April 2020): 111273, 2021.

215. Özerdem A, Güntekin B, Atagün I, Turp B, Başar E. Reduced long distance gamma (28-48 Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 132(3): 325–32, 2011.
216. Papenberg G, Hämmerer D, Müller V, Lindenberger U, Li SC. Lower theta inter-trial phase coherence during performance monitoring is related to higher reaction time variability: A lifespan study. *Neuroimage* 83: 912–20, 2013.
217. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: From connections to cognition. *Science* (80-) 342(6158), 2013.
218. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2): 899–900, 2002.
219. Peláez Suárez AA, Berrillo Batista S, Pedroso Ibáñez I, Casabona Fernández E, Fuentes Campos M, Chacón LM. EEG-Derived Functional Connectivity Patterns Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Behav Sci (Basel)* 11(3): 40, 2021.
220. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Giard MH, Echallier JF. Mapping of scalp potentials by surface spline interpolation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66(1): 75–81, 1987.
221. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72(2): 184–7, 1989.
222. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Corrigenda. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76(6): 565–6, 1990.
223. Pijnenburg YAL, Vd Made Y, Van Cappellen Van Walsum AM, Knol DL, Scheltens P, Stam CJ. EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task. *Clin Neurophysiol* 115(6): 1332–9, 2004.
224. Pogarell O, Teipel SJ, Juckel G, Gootjes L, Möller T, Bürger K, et al. EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(1): 109–11, 2005.
225. Politoff AL, Monson N, Hass P, Stadler R. Decreased alpha bandwidth responsiveness to photic driving in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82(1): 45–52, 1992.

226. Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 27(3): 471–81, 2006.
227. Pugnetti L, Baglio F, Farina E, Alberoni M, Calabrese E, Gambini A, et al. EEG evidence of posterior cortical disconnection in PD and related dementias. *Int J Neurosci* 120(2): 88–98, 2010.
228. Puligheddu M, De Munck JC, Stam CJ, Verbunt J, De Jongh A, Van Dijk BW, et al. Age distribution of MEG spontaneous theta activity in healthy subjects. *Brain Topogr* 17(3): 165–75, 2005.
229. Qassim YT, Cutmore TRH, James DA, Rowlands DD. Wavelet coherence of EEG signals for a visual oddball task. *Comput Biol Med* 43(1): 23–31, 2013.
230. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21(1): 51–8, 2005.
231. Rechel B, Doyle Y, Grundy E, Mckee M. How can health systems respond to population ageing ? [Internet]. 2009.
232. Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34(5): 907–26, 2008.
233. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397(6718): 430–3, 1999.
234. Rossi S, Miniussi C, Pasqualetti P, Babiloni C, Rossini PM, Cappa SF. Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: A repetitive transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci* 24(36): 7939–44, 2004.
235. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 143(3): 793–803, 2006.
236. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of aging

- brain: From normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 83(6): 375–400, 2007.
237. Ruiz-Gómez SJ, Hornero R, Poza J, Maturana-Candelas A, Pinto N, Gómez C. Computational modeling of the effects of EEG volume conduction on functional connectivity metrics. Application to Alzheimer’s disease continuum. *J Neural Eng* 16(6), 2019.
238. Sabatinelli D, Flaisch T, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Lang PJ. Affective picture perception: Gender differences in visual cortex? *Neuroreport* 15(7): 1109–12, 2004.
239. Salz DM, Tiganj Z, Khasnabish S, Kohley A, Sheehan D, Howard MW, et al. Time cells in hippocampal area CA3. *J Neurosci* 36(28): 7476–84, 2016.
240. Samancı Tekin Ç. Bir Halk Sağlığı Önceliği: Demans. In: *Halk Sağlığında Güncel Derlemeler*. Tanır F, ed. . Vadi Matbaacılık, 2020.
241. Sankari Z, Adeli H. Probabilistic neural networks for diagnosis of Alzheimer’s disease using conventional and wavelet coherence. *J Neurosci Methods* 197(1): 165–70, 2011.
242. Sankari Z, Adeli H, Adeli A. Wavelet coherence model for diagnosis of alzheimer disease. *Clin EEG Neurosci* 43(4): 268–78, 2012.
243. Sazgar M, Young MG. EEG Artifacts. *Absol Epilepsy EEG Rotat Rev* 149–62, 2019.
244. Schain M, Kreisl WC. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders—a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17(3), 2017.
245. Sharma A, Rai JK, Tewari RP. Detection of Alzheimer’s Disease at Mild Cognitive Impairment Stage using EEG Signals. *Proc - 2019 Int Conf Electr Electron Comput Eng UPCON 2019* 1–6, 2019.
246. Sherrington CS. *The integrative action of the nervous system*. New Haven, CT, US: Yale University Press, 1906.
247. Singer W. The brain as a self-organizing system. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236(1): 4–9, 1986.
248. Sokolov EN. The orienting response, and future directions of its development. *Pavlov J Biol Sci* 25(3): 142–50, 1990.
249. Song J, Tucker DM, Gilbert T, Hou J, Mattson C, Luu P, et al. Methods for

- examining electrophysiological coherence in epileptic networks. *Front Neurol* 4 MAY(May), 2013.
250. Srinivasan R, Winter WR, Ding J, Nunez PL. EEG and MEG coherence: Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods* 166(1): 41–52, 2007.
 251. Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 116(10): 2266–301, 2005.
 252. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci* 15(10): 683–95, 2014.
 253. Stam CJ, Van Der Made Y, Pijnenburg YAL, Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Acta Neurol Scand* 108(2): 90–6, 2003.
 254. Von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J, Petsche H. Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb Cortex* 9(2): 137–50, 1999.
 255. Steriade M, Dossi RC, Paré D. Mesopontine Cholinergic Systems Suppress Slow Rhythms and Induce Fast Oscillations in Thalamocortical Circuits. In: *Induced Rhythms in the Brain*. Başar E, Bullock TH, eds. . Boston: Birkhäuser, 1992.
 256. Stevens A, Kircher T, Nickola M, Bartels M, Rosellen N, Wormstall H. Dynamic regulation of EEG power and coherence is lost early and globally in probable DAT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(5): 199–204, 2001.
 257. Stoffers D, Bosboom JLW, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in Parkinson’s disease: An MEG study. *Exp Neurol* 213(1): 191–5, 2008.
 258. Suzuki A, Hoshino T, Shigemasu K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson’s disease. *Brain* 129(3): 707–17, 2006.
 259. Tao HY, Tian X. Coherence Characteristics of Gamma-band EEG during rest and cognitive task in MCI and AD. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol - Proc* 7 VOLS: 2747–50, 2005.
 260. Teipel S, Grothe MJ, Zhou J, Sepulcre J, Dyrba M, Sorg C, et al. Measuring

- cortical connectivity in Alzheimer's disease as a brain neural network pathology: Toward clinical applications. *J Int Neuropsychol Soc* 22(2): 138–63, 2016.
261. Teipel SJ, Pogarell O, Meindl T, Dietrich O, Sydykova D, Hunklinger U, et al. Regional networks underlying interhemispheric connectivity: An EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* 30(7): 2098–119, 2009.
 262. Teramoto H, Morita A, Ninomiya S, Akimoto T, Shiota H, Kamei S. Relation between Resting State Front-Parietal EEG Coherence and Executive Function in Parkinson's Disease. *Biomed Res Int* 2016, 2016.
 263. Thatcher R, Krause P, Hrybyk M. Associations cortico-corticales et coherence EEG: un modele a deux compartiments. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64(2): 123–43, 1986.
 264. Tropini G, Chiang J, Wang ZJ, Ty E, McKeown MJ. Altered directional connectivity in Parkinson's disease during performance of a visually guided task. *Neuroimage* 56(4): 2144–56, 2011.
 265. Trujillo JP, Gerrits NJHM, Vriend C, Berendse HW, van den Heuvel OA, van der Werf YD. Impaired planning in Parkinson's disease is reflected by reduced brain activation and connectivity. *Hum Brain Mapp* 36(9): 3703–15, 2015.
 266. Utianski RL, Caviness JN, van Straaten ECW, Beach TG, Dugger BN, Shill HA, et al. Graph theory network function in parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 127(5): 2228–36, 2016.
 267. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1): 44–84, 2007.
 268. Vecchio DF, Miraglia DF, Iberite DF, Lacidogna DG, Guglielmi DV, Marra DC, et al. Sustainable method for Alzheimer dementia prediction in mild cognitive impairment: Electroencephalographic connectivity and graph theory combined with apolipoprotein E. *Ann Neurol* 84(2): 302–14, 2018.
 269. Vecchio F, Miraglia F, Bramanti P, Rossini PM. Human brain networks in physiological aging: A graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *J Alzheimer's Dis* 41(4): 1239–49, 2014.

270. Vecchio F, Miraglia F, Judica E, Cotelli M, Alù F, Rossini PM. Human brain networks: a graph theoretical analysis of cortical connectivity normative database from EEG data in healthy elderly subjects. *GeroScience* 42(2): 575–84, 2020.
271. Vecchio F, Miraglia F, Maria Rossini P. Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clin Neurophysiol Pract* 2: 206–13, 2017.
272. Vecchio F, Miraglia F, Marra C, Quaranta D, Vita MG, Bramanti P, et al. Human brain networks in cognitive decline: A graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *J Alzheimer's Dis* 41(1): 113–27, 2014.
273. Vecchio F, Miraglia F, Piludu F, Granata G, Romanello R, Caulo M, et al. “Small World” architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging Behav* 11(2): 473–85, 2017.
274. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45(1): 174–94, 2007.
275. Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, Koshino Y, Hashimoto T, Yamaguchi N. Abnormal functional connectivity in Alzheimer's disease: Intrahemispheric EEG coherence during rest and photic stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248(4): 203–8, 1998.
276. Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, Yamaguchi N, Hashimoto T. Reduced interhemispheric EEG coherence in Alzheimer disease: Analysis during rest and photic stimulation. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 12(3): 175–81, 1998.
277. Walter WG, Dovey VJ. Electro-Encephalography in Cases of Sub-Cortical Tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 7(3–4): 57–65, 1944.
278. Wang HE, Bénar CG, Quilichini PP, Friston KJ, Jirsa VK, Bernard C. A systematic framework for functional connectivity measures. *Front Neurosci* 8(DEC): 1–22, 2014.
279. Waninger S, Berka C, Stevanovic Karic M, Korszen S, Mozley PD, Henchcliffe C, et al. Neurophysiological Biomarkers of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 10(2): 471–80, 2020.

280. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 3(1): 320–32, 2013.
281. Waser M, Garn H, Schmidt R, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. Quantifying synchrony patterns in the EEG of Alzheimer's patients with linear and non-linear connectivity markers. *J Neural Transm* 123(3): 297–316, 2016.
282. Wen D, Bian Z, Li Q, Wang L, Lu C, Li X. Resting-state EEG coupling analysis of amnesic mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus by using permutation conditional mutual information. *Clin Neurophysiol* 127(1): 335–48, 2016.
283. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132(11): 2958–69, 2009.
284. Williamson PC, Merskey H, Morrison S, Rabheru K, Fox H, Wands K, et al. Quantitative Electroencephalographic Correlates of Cognitive Decline in Normal Elderly Subjects. *Arch Neurol* 47(11): 1185–8, 1990.
285. Xu P, Xiong XC, Xue Q, Tian Y, Peng Y, Zhang R, et al. Recognizing mild cognitive impairment based on network connectivity analysis of resting EEG with zero reference. *Physiol Meas* 35(7): 1279–98, 2014.
286. Yang AC, Wang SJ, Lai KL, Tsai CF, Yang CH, Hwang JP, et al. Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 47: 52–61, 2013.
287. Yang J, Yan T, Xue Q, Li Y-J. Cortical networks of the elderly with mild cognitive impairment by partial directed coherence analysis of EEG. *Chinese J Biomed Eng* 32(4): 390–6, 2013.
288. Yener G, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J Neurol* 15(6): 540–7, 2008.
289. Yener GG, Başar E. Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer's disease: A short review. *Cogn Neurodyn* 4(4): 263–74, 2010.
290. Yener GG, Başar E. Biomarkers in Alzheimer's disease with a special emphasis on event-related oscillatory responses. *Suppl Clin Neurophysiol* 62: 237–73,

- 2013.
291. Yener GG, Fide E, Özbek Y, Emek-Savaş DD, Aktürk T, Çakmur R, et al. The difference of mild cognitive impairment in Parkinson's disease from amnesic mild cognitive impairment: Deeper power decrement and no phase-locking in visual event-related responses. *Int J Psychophysiol* 139(June 2018): 48–58, 2019.
 292. Yener GG, Güntekin B, Öniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychophysiol* 64(1): 46–52, 2007.
 293. Yordanova J, Kolev V, Rosso OA, Schürmann M, Sakowitz OW, Özgören M, et al. Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance. *J Neurosci Methods* 117(1): 99–109, 2002.
 294. Yuvaraj R, Murugappan M, Acharya UR, Adeli H, Ibrahim NM, Mesquita E. Brain functional connectivity patterns for emotional state classification in Parkinson's disease patients without dementia. *Behav Brain Res* 298: 248–60, 2016.
 295. Yuvaraj R, Murugappan M, Ibrahim NM, Sundaraj K, Omar MI, Mohamad K, et al. Inter-hemispheric EEG coherence analysis in Parkinson's disease: Assessing brain activity during emotion processing. *J Neural Transm* 122(2): 237–52, 2015.
 296. Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, Xin JW, Lin L, Lin HL, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *CNS Neurosci Ther* 24(10): 897–905, 2018.
 297. Zheng L lei, Jiang Z yan, Yu E yan. Alpha spectral power and coherence in the patients with mild cognitive impairment during a three-level working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 8(8): 584–92, 2007.

10. EKLER

10.1. Gönüllü Bilgilendirme Formu

Bu araştırmanın amacı, farklı türlerde bunaması olan hastalarda Yüz ifadesi algılamanın bozulup bozulmadığını belirlemektir. EEG-Beyin dalgalarındaki biyolojik belirteçlerini saptamaktır. Bu amaç doğrultusunda genç sağlıklı kontrollerin (18-30 yaş), ileri yaştaki (60-80 yaş) sağlıklı kontrollerin, Hafif Kognitif bozukluğu olan hastaların, Alzheimer hastalarının, hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarının ve bunaması olan Parkinson hastalarının Olaya İlişkin EEG-Beyin Dalgaları incelenecektir. Araştırmaya her gruptan 25'şer kişi olmak üzere toplamda 150 kişinin dahil edilmesi planlanmaktadır. Farklı görsel uyaranlar sırasında kaydedilen Elektroansefalografi (EEG) yanıtlarını nöro-psikolojik değerlendirme ile kombine uygulayarak incelenecektir. EEG ve Nöropsikolojik testler bu çalışmada kullanılacak yöntemlerdir.

Analiz yöntemlerinden EEG yöntemiyle, kişilerin beyin aktivitesi ölçülerek ve bilgisayar ortamında analiz işlemleri yapılarak gerçekleştirilecektir. Tüm kişilerdeki beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı uyaranlar gösterilerek yaklaşık iki saat kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. İşlem için uygulanacak elektrotlar ve jellerin kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Nöropsikolojik değerlendirmeyi içeren testler, hasta-hasta olmayan kişilerin nöropsikolojik potansiyellerin açığa çıkarılması ve tanıya yönelik çıkarım yapılmasına yönelik olacaktır. Uygulanan nöropsikolojik testlerin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır.

Bu çalışma için sizden veya güvence altında bulunduğunuz herhangi bir kurum ve kuruluş tarafından ödeme alınmamaktadır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı ret edebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyad: Prof. Dr. Bahar Güntekin

Görevi: Öğretim Üyesi

Adresi: İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Biyofizik AD.

Kavacık Güney Kampüsü

Tel: ~~44 33 44~~ dahili: ~~2105~~

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin /görüşme tanığınin:

Adı Soyadı:

Görev:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

10.2. Standardize Mini Mental Test

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):

Yaş:
Meslek:

Aktif El:

Tarih:/...../.....
T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaç
Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

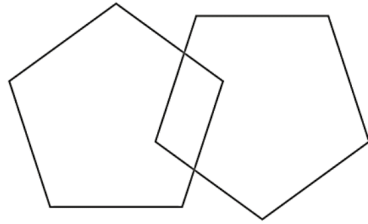
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan). ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ()



11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-772.02-E.58639
Konu : Etik Kurulu Kararı

27/10/2020

Sayın Samet Hakan UZUNLAR

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Yaşlanmada ve Nörodejenerasyonda İşlevsel Bağlantısallığın, Emosyonel Yüz İfadeleri Uyararı ve EEG Olaya-İlişkin Koherans Yöntemi ile İncelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Dr. Ogr. Uye. Mahmut TOKAC tarafından 27.10.2020 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 7D4BACFEXB kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

Etik Kurul Onayı (Devamı)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaşlanmada ve Nörodejenerasyonda İşlevsel Bağlantısallığın, Emosyonel Yüz İfadeleri Uyararı ve EEG Olaya-İlişkin Koherans Yöntemi ile İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Samet Hakan UZUNLAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Yüksek Lisans Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Onayı (Devamı)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:801	Tarih: 22/10/2020				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlnur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma