

---

# Demanssta Elektrofizyolojik İncelemeler

Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ\*

Demans tanısında elektrofizyolojik incelemelerin kullanımı, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının yanında sınırlı kalır. Elektrofizyolojik testler kognitif fonksiyon sırasında insan beyninin fizyolojisini inceleme olanağı sağlar. Kognitif fonksiyon sırasında beyin bölgelerinin görev alma sırasını gösterir (Yaltkaya ve Nuzumlalı 1994). Bununla beraber bu testler klinik amaçlar için de kullanılabilir. Kognitif fonksiyonlarda değişiklik oluşturan bozukluklarda elektrofizyolojik testlerde çeşitli değişiklikler saptanır. Bu testlerin geliştirilmesi ve yapısının daha iyi anlaşılması ile demans tanısında, demansın prognozunu tayininde, demans tedavisi için geliştirilen ilaçların etkilerinin araştırılmasında ve daha başka beyin hastalıkları ile ilgili araştırmalarda geniş kullanım olanağı bulunabilir. Bu yazıda bu testler hakkında genel bilgilerin yanısıra demanslı hastalarda saptanan değişiklikler ve araştırma konuları hakkında bilgiler verilecektir.

## I. Olaya İlişkin (Endojen) Potansiyeller (OİP):

Eksternal bir uyarı vererek spesifik bir duyuşsal yolun uyarılması ile EEG motiflerinde elektriksel

potansiyel değişiklikleri elde edilir. Bunlara uyarılmış potansiyel denir. Kısa latanslı beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ve görsel uyarılmış potansiyeller çeşitli klinik amaçlar için kullanılırlar. Bu eksojen ya da, stimulusa ilişkin potansiyellerin amplitüd ve latansları verilen stimulusun fiziksel özelliklerine bağımlıdır, deneğin uyarıcı ile ilgilenmesinden bağımsızdır. Denek uykuda iken bile elde edilirler.

**Olaya ilişkin potansiyeller (OİP)** ise yine bir uyarılmış yanıtıdır (potansiyel). Latansları daha uzundur, eksternal bir stimulus ya da olay ile ortaya çıkarlar ancak eksojen olanlardan farklı olarak obje dikkatini uyarana verdiğinde ve bir stimulusu diğer stimulus grubundan ayırdığında ortaya çıkarlar. OİP'ler stimulusun fiziksel özelliklerinden bağımsızdır.

OİP'ler, bir hedefi (uyarıcı) diğerinden ayırtmak gibi kognitif sayılacak bir fonksiyonla bağlantılı olması sebebiyle enformasyon sürecinin evreleri ile ilişkilendirilmişler ve kognisyon bozukluğu gösteren hastaların değerlendirilmesinde kullanılmışlardır.

OİP'ler bir dizi negatif ve pozitif dalgalar serisidir. Bu dalgalar şekillerine göre N (=negatif) ve P (=pozitif dalga) olarak (örneğin; 3. Pozitif dalga = P3 gibi) veya latanslarına göre (örneğin; ortalama latansı 300 ms olan pozitif dalga = P300 gibi)

---

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, SİVAS

isimlendirilirler. Major dalgalar N1, P2, N2, P3 başka deyişle N100, P200, N200, P300'dür. Bu dalgalar arasında en iyi bilineni ve kognitif fonksiyonların göstergesi olarak kabul edileni P3=P300'dür. Sağlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşırlar. P300 latansı normal bireylerde 250-600 ms gibi geniş değerler arasında değişir. Çocuklarda latans daha uzundur.

### **OİP'lerin elde edilme yöntemi:**

OİP'lerin elde edilmesinde kullanılan uyarım yöntemi sık uyarımların arasından daha seyrek ya da gelişigüzel düzende yineleyen uyarımların ayırıldılması prensibine dayanan "odd ball paradigması" ya da şaşırtmalı uyarım dizisidir. Deneğin seyrek uyarımla karşılaştığında bunları sayması ya da bir düğmeye basması istenir. Bu sırada oluşan dalga P300'dür. Düzenli aralıklarla verilen aynı tip uyarım dizisi içine arada bir uyarımın verilmemesi ve kişinin bunlara dikkat etmesiyle de P300 oluşur. OİP'lerin diğer dalga formları N1, P2 ve N2'dir. Sık gelen potansiyeller N1-P2 (egzojen) yanıtını oluştururken, seyrek gelenler N2-P3 (endojen) yanıtı oluşturur.

Buraya dek sözü edilen konular hakkında daha geniş bilgiler "Elektrodiagnosis in Clinical Neurology" ve "Olaya İlişkin Potansiyeller" adlı kitaplarda mevcuttur (Goodin 1992, Yalıtıkaya ve Nuzumlalı 1994).

### **OİP'lerin nöral mekanizmaları:**

Alzheimer'lı hastalarda, sırasıyla hipokampal, parietotemporal ve prefrontal disfonksiyon görülür (Knight 1990). Bu yapıların üçünde de kolinerjik eksiklik söz konusudur. Alzheimer'lı hastalarda erken dönemlerde P300 değişiklikleri meydana gelir (Goodin ve ark. 1978a). Bu bulgu, asetil kolinin (Ach) P300 rejenerasyonu üzerinde kritik rolü olduğunu düşündürür. Ach blokörü olan skopolamin normal şahıslara verilirse P300 değişiklikleri ve hafıza kusuru meydana gelir (Hammond ve ark. 1987).

Oldukça geniş bir kaynak olan "Event Related Brain Potentials" adlı kitapta Knight (1990), Halgren ve arkadaşları ile Vaughan'ın yaptığı çalışmalara atfen hipokampal veya parietotemporal bölgelerin P300'ün nöral jeneratörü olduğunu belirtmektedir.

### **P300'ün psikolojik anlamı:**

P300'ün amplitüdündeki değişimler enformasyon işleminin derecesi ya da kalitesini yansıtır, latans ise kognisyon yeteneği ve hafıza kapasitesi ile ilgilidir (Polisch ve Herbst 2000).

### **P300'ün demanslı hastalarda kullanımı:**

Çeşitli etiyolojilere bağlı demanslı hastalarda P300'ün pik latansı, aynı yaş grubundaki normal kişilere kıyasla uzamıştır (Goodin ve ark. 1978ab). Demans ilerledikçe kognitif fonksiyonların bozulmasına paralel olarak P300 latansı da uzar (Polisch ve Herbst 2000). Alzheimer'lı hastalarda P300 latansı uzamış, amplitüdü azalmıştır (Goodin ve ark. 1978a, Golob ve Starr 2000).

Oral fizostigmin (Asetilkolin esteraz inhibitörü) verilirse Alzheimer'lı hastalarda hafıza fonksiyonu bozulur (Thal ve ark. 1983). **Ancak fizostigmin'in P300 üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.**

P300, demanslı hastaları depresyona bağlı psödo-demans'tan, erken Alzheimer'lı hastaları normal bireylerden ayırtmakta, ayrıca demans subtiplerini ayırtmak ve tedavi stratejilerini değerlendirmekte kullanılabilir (Polisch ve Herbst 2000).

### **P300'ün habitüasyonu:**

Habitüasyon, uyarımların tekrarlaması ile amplitüd azalması, latans uzaması ya da yanıt olasılığının azalması anlamına gelir. Habitüasyon bilgi işlem sürecinin bir göstergesidir. Daha çok normal sağlıklı bireylerde çalışılmıştır. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada Parkinson'lu hastalarda uyarım sayısı arttıkça N100 yanıtında latans uzaması saptanmış ve habitüasyon incelemesinin bilgi işlem sürecini değerlendirmede ek ve hassas bir yöntem olabileceği ileri sürülmüştür (Jiang ve ark. 2000).

**Demanslı hastalarda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.**

### **P300'ün güvenilirliği ve duyarlılığı:**

Yakın zamanlarda yayınlanmış ve konuyu geniş olarak ele alan bir makalede bu konu hakkında bilgiler verilmektedir (Polisch ve Herbst 2000).

Yazarlar P300 elde edilmesinde en sık kullanılan "odd ball paradigması" ya da "iki uyarım ayırımı" yöntemiyle tekrarlayan testlerde hem amplitüd hem latans bakımından tutarlılık bulunduğunu

fakat testler arasındaki süre farklılığının P300 habitüasyon oranlarını etkileyebileceğini belirtmektedirler. Yazarlar ayrıca biyolojik faktörlerin (örneğin; sirkadyan, mevsimsel, hararet, yiyecek alımı, yorgunluk, yaş, cinsiyet vb.) P300'ü etkileyebileceğini özellikle hasta gruplarının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda biyolojik faktörlerin etkilerini azaltmak için benzer koşulların sağlanması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

P300 hastalık durumlarını ne kadar gösterir? Yazarlar literatürde Alzheimer'lı hastalarda şimdiye dek yapılan 21 OİP çalışmasını gözden geçirerek P300'ün amplitüd ve latansının hastalık durumlarını, kontrol durumlarından tutarlı bir şekilde ayırd edebileceği sonucuna varmışlardır. Ancak yazarlar temel bulgular ve yöntemler hala geliştirildiği için uygulamalar rutine sokulmadan önce ek çalışmaların yapılması gerektiğini de vurgulamaktadırlar.

### **Hazırlık potansiyeli:**

Hedef uyarı ve sık uyarıya ait yanıtlardan önce çıkan erken yavaş dalgadır. **Yaşlanma ve Alzheimer hastalığının bu potansiyel üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır (Golob ve Starr 2000).**

### **II. Beklentisel Negatif Değişim (Contingent Negative Variation = CNV)**

Bu bölümde yer alan bilgiler "Olaya İlişkin Potansiyeller" adlı kitaptan derlenmiştir (Yalıtıkaya ve Nuzumlalı 1994).

Belirli zaman aralığı ile verilen 2 ardışık uyarının izoelektrik çizgide oluşturduğu negatif kaymadır. Uyarıların ilki hazırlayıcı (koşullandırıcı), ikincisi yapıtıcıdır (buyruksal). İlk uyarın genellikle oditer ya da vizüel (klik ya da flaş), buyruksal olanı klik, ton, flaş, ya da elektrik şokudur. Buyruksal olanla birlikte bireyin mental ya da motor bir görevi yerine getirmesi gerekir. CNV, koşullandırıcı uyarıdan 200 ms sonra negatif kayma olarak ortaya çıkar, buyruksal uyarıyı izleyerek izoelektrik çizgiye döner. Latans, yükselme zamanı, amplitüd gibi parametrelere bakılır. CNV diğer OİP'ler gibi kognitif fonksiyonları yansıtır. Alzheimer'lı hastalarda amplitüd düşmesi görülür.

### **III. Elektroensefalografi (EEG):**

Demanslı hastalarda EEG'nin spesifitesi azdır. Çünkü normal yaşa bağımlı değerler ile örtüşür

(Sandson ve Price 1996). Erken dönem Alzheimer hastalarında EEG'de amplitüd düşmesi ve posterior alfa ritminde yavaşlama görülür. Fakat spesifik değildir (Sandson ve Price 1996). **Alzheimer'lı hastalarda ilaç etkinliğine, kullanılan ilaçların hastalığın seyrini değiştirip değiştirmediğine ait yeterli veri yoktur. EEG dalgaları değişken olarak ele alınabilir ve ilaç etkinliği bu değişkenler ile kestirilebilir.**

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

Kantitatif EEG, subjektif kognitif bozukluğu erken dönemde gösterebilir (Prichep ve ark. 1994). Verilen bir ilacın etkileri araştırılabilir (Neufeld ve ark. 1994, Altun ve ark. 2001). Demans subtiplerinin ayırımında kullanılabilir (Szeliş ve ark. 1994). Hastalığın prognozunu önceden tahmin etmede bilgi sağlayabilir (Soininen ve ark. 1991).

FFT kullanılarak koherans ve faz farkı gibi başka parametrelere de bakılabilir. Koherans, iki zaman serisi (örneğin; iki elektroddan kaydedilmiş 2 EEG sinyali) arasındaki frekans eksenindeki korelasyonu gösterir. Yani belli bir frekans komponenti için iki sinyalin birbiri ile ne kadar korelasyon; zaman içerisinde bu 2 sinyalin ne derecede birlikte değişim gösterdiklerinin bir ölçüsüdür. Örneğin: CZ elektrodundan kaydedilen gamma bandı komponenti, OZ'nin kaydettiği EEG gamma bandı komponenti ile birlikte değişiyorsa yani bu komponent birinde azaldığında diğerinde de azalıyor, birinde çoğaldığında diğerinde de çoğalıyor aralarında bu frekans bandı için yüksek bir koherans var demektir. Aynı iki sinyal, içerdikleri diğer frekans bandları için ayrıca değerlendirilir. Bu bandlardaki koherans değerlerinden de söz edilebilir.

İki sinyal arasında belli bir frekansta yüksek bir koherans değeri bulunursa bu şu anlama gelir: Ya bu iki sinyalin her ikisinin de ortak bir jeneratörleri vardır, ya da bu iki sinyalden biri diğerinin jeneratörüdür (sebebidir). Bu konuda yorum yapabilmek için de o frekans komponentinin sinyallerin

hangisinde önce geldiğini bulmak gerekir. Önce gelenin sonra gelenin sebebi olduğu düşünülür.

İki adet sinüzoidal sinyalden hangisinin önce, hangisinin sonra geldiğini gösteren parametre bu iki sinüzoidal sinyal arasındaki faz farkıdır, derece ile ifade edilir (Chatfield 1992).

Bütün bu analizler FFT tabanlı analizlerdir. Uygun bilgisayar programı ile hem koherans hem de faz kros-spektrumları kolayca elde edilebilirler.

Alzheimer'lı hastalarda power spektrum, koherans ve faz farkı, aynı yaş grubundaki normal şahıslardan farklı paternler gösterdiği bildirilmiştir (Baggio ve ark. 1991). **Bu nedenle bu yöntemin Alzheimer hastalığı tanısında ve konu ile ilgili diğer araştırmalarda kullanılabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda yapılmış fazla çalışma yoktur.** İlginç bir konudur.

#### KAYNAKLAR

- Altun Ü, Hanoğlu L, Altunhalka A ve ark. (2001) Alzheimer hastalığında donepezil hidroklorür etkinliğinin kantitatif EEG ile değerlendirilmesi. Demans Dergisi, 1(4):110-120.
- Baggio ve ark. (1991) New techniques for the visualisation of EEG Fourier Analysis: Comparison of power, coherence and phase patterns between elderly normals and SDAT patients. Alzheimer Disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies. K Iqbal, DRC MC Lachlan, B Wimblad, ve ark. (Ed), Chichester, John Wiley&Sons, s.69-72.
- Chadfield C (1992) Analysis of time series, An Introduction. 4. Baskı, 1989, Reprinted, London, Chapman and Hall, s.136-148.
- Goodin DS (1992) Event-related potentials, Electrodiagnosis in Clinical Neurology. MJ Aminoff (Ed), 3. Baskı, New York, Churchill Livingstone, s.627-648.
- Goodin DS, Squires KC, Starr A ve ark. (1978a) Long latency event related components of the auditory evoked potentials in demantia. Brain, 101:635-648.
- Goodin DS, Squires KC, Henderson ve ark. (1978b) Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subject. Electroencephalogr Clin Neurophysiology, 44:447-458.
- Hammond EJ, Meador KJ, Aung-Din R ve ark. (1987) Cholinergic modulation of human. P3 event-related potentials. Neurology, 37:346-350.
- Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R ve ark. (2000) Habituation of event-related potentials in patients with the Parkinson's Disease. Physiology and Behavior, 68:741-747.
- Knight RT (1990) Neural mechanism of event-related potentials: Evidence from human lesive studies, Event-Related Brain Potentials. SW Rohrbaugh, R Parasuraman, R Johnson (Ed), New York, Oxford University Press, s.3-18.
- Neufeld MY, Rabey MJ, Parmet Y ve ark. (1994) Effects of a single intravenous dose of scopolamine on the quantative EEG in Alzheimer's disease and age- matched controls. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 91:407-412.
- Polisch S, Herbst KL (2000) P300 as a clinical assay: Rationale, evaluation, and findings. Int J Psychophysiol, 38:3-19.
- Prichep LS, John ER, Ferris SH ve ark. (1994) Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. Neurobiol Aging, 15(1):85-90.
- Sandson TA ve Price BH (1996) Diagnostic testing and demantia, neurologic clinics, Diagnostic Testing in Neurology. RW Evans (Ed), 14. Cilt (1), Philadelphia, W. B. Saunders Company, s.45-59.
- Soininen H, Partanen J, Laulumaa V ve ark. (1991) Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow- up and clinical outcome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 79:342-348.
- Szelies B, Mielke R, Herholz K ve ark. (1994) Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for clasification of vascular and degenerative dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 91:131-139.
- Thal LJ, Fuld PA, Masur DM ve ark. (1983) Oral physostigmin and Lecithin inprove memory in Alzheimer Disease. Ann Neurol, 13:491-496.
- Yaltkaya K, Nuzumlalı D (1994) Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, s.22-35.