

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

**MULTİPL SKLEROZ VE NÖRO-BEHÇET
HASTALIKLARINDA
KOGNİTİF SÜREÇLERDEKİ BOZUKLUKLARIN
OLAYA İLİŞKİN BEYİN POTANSİYELLERİYLE
İNCELENMESİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

F. SİNEM KARA

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : FİZYOLOJİ
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, FİZYOLOJİ ABD
Tez Sahibi : F. SİNEM KARA
Tez Başlığı : Multipl Skleroz ve Nörobehçet Hastalıklarında Kognitif Süreçlerdeki Bozuklukların Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleriyle İncelenmesi
Sınav Yeri : İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Sınav Tarihi : 03 / 07 / 2006

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

- 1.Prof.Dr. Sacit Karamürsel, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD
- 2.Prof.Dr. Tamer Demiralp, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD
- 3.Prof.Dr. Gülşen Akman-Demir, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD
- 4.Prof.Dr. Ertan Yurdakoş, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD
- 5.Doç.Dr. Ümmühan İşoğlu-Alkaç, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ad Soyad (İmza)

F. Sinem Kara

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim boyunca bana kognitif nörobilimi sevdiren bütün değerli öğretim üyelerine,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve büyük bir özveriyle bize vakit ayıran danışman hocam, Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Bu konuyu çalışmama sebep olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, aynı zamanda eş danışman hocam olan Doç Dr Gülşen Akman-Demir'e,

Nörobilime farklı açılardan bakmamızı sağlayan, kişisel desteğiyle de hep yanımda olan sevgili hocam, Doç Dr. Hakan Gürvit'e,

Deney aşamasında ve öncesinde desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım, Yasemin Keskin-Ergen, Mehmet Ergen, Zübeyir Bayraktaroğlu ve Atilla Uslu'ya,

En sıkışık zamanlardaki çok mühim yardımlarından dolayı sevgili Onur Yıldırım'a,

Son olarak, iyi günlerimde olduğu gibi hayatımın en zor zamanlarında da beni hep destekleyen sevgili aileme ve Gareth Sweetland'e,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-622/17032005 nolu proje olarak desteklemiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	36
TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	49
FORMLAR	58
ETİK KURUL KARARI	61
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Deneklerin demografik özellikleri

Tablo 4.1. Deneklerin demografik özellikleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.Dorsolateral Prefrontal Devre

Şekil 2.2.Orbitofrontal Devre

Şekil 2.3.Anterior Singulat Devre

Şekil 2.4. İlk EEG Kaydı

Şekil 2.5. Piramidal hücrelerde sinaptik akımlar

Şekil 2.6. Olaya ilişkin dalgaların belirginleşmesi

Şekil 2.7. OİP bileşenlerinin latans ve genliklerinin grafikte gösterilişi

Şekil 2.8. Yenilik paradigması

Şekil 3.1.Elektrotların, referansların ve EOG'lerin yerleşim şeması

Şekil 3.2.OİP kaydının yapıldığı oda ve uyaran-kayıt sisteminin basit şeması

Şekil 4.1. Yenilik Paradigmasına ait büyük ortalamalar.

Şekil 4.2. Sürekli Performans Testine ait büyük ortalamalar.

Şekil 4.3. Sürekli Performans Testinin Go ve NoGo koşullarına ait topografik haritalar.

Şekil 4.4. CNV paradigmasının büyük ortalamaları

Şekil 4.5. Yenilik Paradigmasının Yeni ve Hedef uyaranlarında ve Sürekli performans testinin Go ve NoGo koşullarında anlamlı fark gösteren dalgaların, ölçülen kanallardaki değerlerinin büyük ortalamalarına ait grafikler.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AgCl	: Gümüş klorür
Amp	: Genlik (Amplitüd)
AP	: Anterio-posterior dağılım
CNV	: Bağlı Negatif Değişim (İng: Contingent Negative Variation)
Cz	: EEG’de orta hat santral elektrot bölgesi
dB	: Desibel
DC	: Doğru akım (İng: Direct Current)
DL	: Dorsolateral
DM	: Dorsomedial
E	: Erkek
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (İng: Expanded Disability Status Scale)
EEG	: Elektroensefalogram
EOG	: Elektrookülogram
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Fz	: EEG’de orta hat frontal elektrot bölgesi
Hz	: Hertz
IQ	: Zeka Bölümü (İng: Intelligence Quotient)
kΩ	: Kilo ohm
K	: Kadın
Kont	: Kontrol
Lat	: Latans
μV	: Mikrovolt
MD	: Mediodorsal
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	: Milisaniye
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Uygulanabilir değil

NB	: Nöro-Behçet
NBH	: Nöro-Behçet Hastalığı
NS	: Anlamlı değil
Occ	: Oksipital
OİP	: Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri
Oz	: EEG’de orta hat oksipital elektrot bölgesi
p	: İstatistiksel anlamlılık değeri
PASAT	: İşitsel Seri Toplama Testi (İng: Paced Auditory Serial Addition Test)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RL	: Rostrolateral
Pz	: EEG’de orta hat parietal elektrot bölgesi
S1	: Koşullayıcı Uyaran
S2	: Uygulayıcı Uyaran
s	: Saniye
sm	: Santimetre
SPT	: Sürekli Performans Testi
SS	: Standart sapma
T2	: MRG’de bir görüntüleme yöntemi
VA	: Ventral Anterior
VEP	: Görsel Uyarılma Potansiyeli (İng: Visual Evoked Potential)
VM	: Ventromedial

ÖZET

Kara FS. Multipl Skleroz Ve Nöro-Behçet Hastalıklarında Kognitif Süreçlerdeki Bozuklukların Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleriyle (OİP) İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD. Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2006.

Multipl skleroz (MS) ve nöro-Behçet (NB) somatik, nörolojik belirtileri ve subkortikal tutulumları açısından benzer süreçlere sahip hastalıklardır. Her iki hastalık da yürütücü işlev ve bellek bozukluklarıyla karakterize fakat dil işlevlerinin bozulmadığı benzer kognitif bozukluk tablolarına yol açar. Bu çalışmanın öncesinde yapılan çalışmada, NB hastalarının frontal lob işlevlerini yansıtan nöropsikolojik testlerdeki performansı, yaş, hastalık süresi, EDSS ve eğitim seviyesi açısından eşlenmiş MS hastalarınınkinden daha kötüydü. Bizim çalışma hipotezimiz, NB hastalarının daha kötü yürütücü işlevlerinin, ek subkortikal gri madde tutulumuna bağlı olarak orbitofrontostriatal devrenin diskoneksiyonuyla ilişkili olabileceği şeklindedir. Bu farkın elektrofizyolojik bağlantılarını ortaya çıkarmak amacıyla frontal sistem işlevlerine duyarlı Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP) kayıtları yaptık. OİP’ler Sürekli Performans Testi (SPT), Yenilik Paradigması ve Bağlı Negatif Değişim (CNV) kullanılarak gerçekleştirildi. SPT paradigmasındaki NoGo-P3 potansiyellerinin genlikleri NB grubunda hem MS hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha küçüktü ve Yenilik paradigmasındaki P3a potansiyelleri yine NB grubunda kontrollerden anlamlı derecede daha küçüktü. Bu sonuçlar, sürdürülen dikkat, beklenti veya motor hazırlıkla ilgili iki grup arasında bir fark göstermezken, cevap inhibisyonu sürecinin NB hastalarında MS hastalarına göre daha bozuk olduğunu gösterdi. NB hastalarında inhibisyonun MS hastalarından daha ağır bozukluğu, NB hastalarında orbitofrontositriatal devrelerin daha şiddetli tutulumunu yansıtır olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, nöro-Behçet hastalığı, OİP, P3, prefrontal subkortikal devreler

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-622/17032005 no’lu proje olarak desteklemiştir.

ABSTRACT

Kara FS. Comparative Analysis of Impairment of Cognitive Processes in Multiple Sclerosis (MS) and Neuro-Behçet's Disease (NB) as Revealed by Event Related Potentials (ERP's). Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology, Master of Science Thesis. İstanbul. 2006.

Multiple sclerosis (MS) and neuro-Behçet's disease (NB) processes show similarities in terms of somatic neurological signs and subcortical involvement. Both diseases lead to similar cognitive impairment patterns characterized by executive dysfunction and memory impairment, but linguistic processing remains intact. In a previous study, the performance of NB patients on neuropsychological tests emphasizing frontal lobe functions was significantly worse than that of MS patients that were matched for age, disease duration, EDSS and education. Our working hypothesis is that the worse executive functions of NB patients are associated with more pronounced disconnection of orbitofrontostriatal circuit due to additional subcortical gray matter involvement. We recorded Event-Related Potentials (ERPs) sensitive to frontal system functions with the aim of revealing the electrophysiological correlates of this difference. ERPs were recorded using the Continuous Performance Test (CPT), Novelty Paradigm and Contingent Negative Variation (CNV) paradigm from MS and NB patients and healthy controls. The amplitudes of Nogo-P3 potentials in the CPT paradigm were significantly smaller in the NB group compared with both MS and control group and P3a potentials in Novelty paradigm were significantly smaller in the NB group compared with the control group. These results showed that the response inhibition process is more impaired in NB patients than in MS patients, while sustained attention, expectation or motor preparation didn't show any difference between the two groups. More severe dysfunction of inhibition for NB patients than MS patients might reflect more severe involvement of the orbitofronto-striatal circuits in NB patients.

Key Words: Multiple sclerosis, neuro-Behçet's disease, ERP, prefrontal subcortical circuits

This research was supported by The Scientific Research Unit of Istanbul University as the project no: T-622/1702005.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) ve nöro-Behçet hastalığı (NBH) genç erişkinleri etkileyen ve yineleyici-ilerleyici bir seyir gösteren, süregelen, inflamatuvar merkezi sinir sistemi hastalıklarıdır. Nörolojik açıdan birbirine benzer özellikler taşıyabilen bu iki hastalıktan MS’de duysal, motor belirtiler ön planda iken, NB hastalarında motor ve piramidocerebellar bulgular dikkati çeker (3,59,103).

Sadece klinik bulgulara dayanarak birbiri ile ayırt edilmesinde zaman zaman güçlükler yaşanabilen bu iki hastalığın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları belirgin farklar göstermektedir. MS hastalarında ağırlıklı olarak periventriküler ve derin ak maddede, beyin sapında, korpus kallozumda 3 mm’den geniş çaplı ovoid lezyonlar görülürken, NB hastalarında beyin sapı, diensefalon ve bazal ganglia bölgesine uzanan tek, bazen iki yanlı geniş lezyonlar, olguların küçük bir kısmında da başlıca derin veya periventriküler ak maddeyle sınırlı lezyonlar görülebilir. Beyinsapı atrofişi görülmesine karşın kortikal ve subkortikal atrofi görülmemesi Behçet hastalığını diğer hastalıklardan ayırt ettirici bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

MS ve NB hastalarında kognitif bozuklukların varlığı uzun bir süredir olgu serileri halinde bildirilmektedir (81). Literatürde bu konuda yapılan önceki çalışmalar, klinik gözleme dayanırken (1), mental işlevi değerlendirmede objektif nöropsikolojik (81,3,49) ve nörofizyolojik testlerin uygulandığı çalışmalar ender olarak görülmektedir (49). Gerek NB gerekse MS beyinde subkortikal yapıları tuttuğundan, her iki hastalığın benzer doğada kognitif bozukluklara yol açması beklenebilir. Her iki hastalıkta görülen tabloların başlıca frontal bulgular, frontal tutulumla sekonder olduğu düşünülen bellek bozuklukları ve dikkat bozukluğu gibi yürütücü işlev bozukluğuna dair bulgularla karakterize olduğu, buna karşılık dil işlevleri, vizyospasyal işlevler ve aritmetik-muhakeme gibi işlevlerin görece korunmuş olduğu bildirilmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.’dan Doç. Dr. Gülşen Akman Demir’in danışmanlığında Dr. Özgür Emir, iki hastalıkta kognitif tutulum paternlerinin bazı farklılıklar gösterebileceği öngörüsüyle yaptığı “Multipl Skleroz ve Nöro-Behçet Hastalarının Kognitif Özelliklerinin Karşılaştırması” çalışmasının sonucunda, MS ve

NB hastalarına uygulanan bazı nöropsikolojik testlerde önemli derecede farklılık belirlendi (Verbal Akıcılıkta Perseverasyon, Stroop Testi, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Frontal Davranış Envanteri). NB hastalarında MS hastalarına göre frontal disfonksiyon daha fazladır. Her iki hastalık arasındaki subkortikal patolojinin farklı yolları tutması nedeniyle sonuçlarda bu farkın görüldüğü sonucuna varılmıştır.

Olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP), beynin algısını ve kognitif işlevlerini doğrudan yansıtan elektrofizyolojik işaretlerdir ve duysal veya kognitif işlevlerle ilgili spesifik bilgiler taşırlar (15). Elektroensefalogram bazlı bir yöntem olan OİP'lerin milisaniyeler düzeyindeki zamansal çözünürlüğü en yeni işlevsel nörogörüntüleme tekniklerinin zamansal çözünürlüğünün çok ötesindedir. OİP ölçümlerinde kognisyon veya motor hazırlık süreçlerini oluşturmak üzere tasarlanan deney desenlerine *deneysel paradigmalar* adı verilir. Bizim bu çalışmada kullanmayı planladığımız paradigmalar, başlıca frontal yürütücü işlevleri incelemeye yönelik olarak hazırlanmış, yanıt denetimini yansıtan *Sürekli Performans Testi (SPT)*, çalışma belleği ve yanıtın hazırlanması ve geciktirilmesi süreçlerini yansıtan *Bağıl Negatif Değişim (CNV)* paradigması ve dikkatin beklenmedik bir uyarana refleksif olarak yöneltilmesini yansıtan *Yenilik (Novelty)* paradigmasıdır.

Belirli bir beyin bölgesinde lezyonu olan bir olguda, o beyin bölgesine özgü işlevleri ölçtüğü düşünülen testlerde performans normal sınırlar içinde çıkabilmektedir (38). Bu durum muhtemelen, söz konusu beyin bölgesinin, incelenen işlevlerden sorumlu geniş bir ağına sadece bir parçası olmasından, ve bazı koşullarda aynı işlevlerin, farklı nöronal yolların aktivasyonu sonucunda, değişik bir beyin stratejisiyle yerine getirilebilmesinden kaynaklanmaktadır (64). Bu tür olgularda nöropsikolojik testler patolojiye tümüyle duyarsız kalırken, bunlarla eşzamanlı gerçekleştirilecek elektrofizyolojik ölçümlerin temel patolojiye ilişkin önemli bilgiler sağlayabileceği açıktır. Çünkü, elektrofizyolojik veriler sadece uyarı-yanıt bağıntısını değil, arada gelişen bilgi işleme süreçlerinin milisaniyeler düzeyindeki zamanlamasını ve topografik alanlarını da göstermektedir. Bu nedenle, nöropsikolojik testlerle eşzamanlı OİP ölçümleri daha objektif ve daha fazla bilgi sağlayabilir.

Bilindiği üzere, motor programlamadan sorumlu basit motor devrenin yanısıra, 4 paralel devre daha frontal lobun farklı bölgelerini bazal ganglionlara ve talamusun farklı

bölgelerine bağlamaktadır. Bunlardan biri olan, dorsolateral prefrontal devrenin planlama soyutlama ve çalışma belleğinden, diğer bir tanesi olan orbitofrontal devrenin ise uygunsuz cevabın inhibisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (64). Bu bulgular ışığında kurduğumuz hipotez; subkortikal tutulumlu ve benzer klinik tablolara sahip bu iki hastalıkta, NB'nin yürütücü bozukluk açısından daha ağır gibi görünmesinin NB'deki ilave derin gri madde tutulumunda fronto-striatal devrelerin daha yaygın diskonneksiyonuyla ilgili olabileceğidir.

Bu bulgular ışığında amacımız, OİP metoduyla bellek ve dikkat işlevlerini yansıtan SPT, yenilik paradigması ve CNV paradigmasını, belirli kriterler altında oluşturulan nöro-Behçet (NB), multipl skleroz (MS) ve normal kontrol gruplarına uygulamak yoluyla, benzer tutulumlu NB ve MS hastalarında ortaya çıkan kognitif bozulmadaki farklılıkları nesnel bir biçimde ortaya koymak ve böylelikle her iki hastalık arasındaki subkortikal patolojinin farklı yolların tutulumuyla ortaya çıkmış olabileceğini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz (MS)

Multipl skleroz atak ve remisyon dönemleri ile seyredebilen veya ilerleyici olabilen, merkezi sinir sisteminde (MSS) miyelin kılıf harabiyeti ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Genel olarak MSS’de birden fazla lokalizasyonda dağınık belirtilere yol açar. Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomlar arasında ekstremitelerde güçsüzlük, görme kaybı, paresteziler, diplopi, vertigo ve denge bozukluğu sayılabilir (59). Hastalığın klinik başlangıç bulguları motor, görsel, duysal, serebellar ve mental olmak üzere beş başlıkta sınıflandırılabilir.

2.1.1. MS Epidemiyolojisi

Tropikal bölgelerde nadir olarak rastlanılan MS, en sık Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda’da görülür. Özellikle İngiltere ve İskandinav ülkelerinin çoğu bölgesinde prevalansı 100/100.000 üzerindedir ve kuzeye gittikçe artar (26,62,77).

Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla olan bu hastalığın puberte öncesi ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir. Hastalığın insidansının puberteden sonra hızla arttığı bilinmektedir. 30 yaş civarında zirveye ulaşır. Dördüncü on yıl boyunca yüksek kalır ve sonra azalır (10).

2.1.2. MS Etiyopatogenezi

MS etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber hastalığın nedeni, otoimmüniteye bağlı, genetik, enfeksiyöz ve rastlantısal demiyelinizasyon gibi sebeplere bağlanmaktadır.

2.1.3. MS Seyri

Şimdiye kadar birçok sınıflama kullanılmıştır ancak günümüzde sıkça kullanılan ve standart olarak kabul gören sınıflamaya göre şu alt grupları vardır (61):

1. *Ataklı (İng: Relapsing Remitting [RR])*: Atak ve iyileşmelerle giden formudur. Başlangıçta hastaların en az %70’i yineleyici tiptedir (59). Sonraki seyir tahmin edilemez. Kimi hastada nörolojik defisit düzelirken, kimisinde ikincil ilerleyici forma dönüşebilir.

2. *İkincil İlerleyici (İng: Secondary Progressive [SP]);* Yineleyici olarak başlayan hastalığın zamanla ataklar olmaksızın giderek artan nörolojik defisit ile karakterize formudur.

3. *Ataklı İlerleyici (İng: Relapsing Progressive [RP]);* Ataklar ve atakların ardından ilerlemeyle karakterizedir.

4. *Birincil İlerleyici (İng: Primary Progressive [PP]);* Başlangıçta bir atak olmaksızın yavaş yavaş ilerleyen ve nörolojik defisit giderek arttığı formudur.

MS'in klinik gidişatı çok değişkendir (30,59). İlk on yıllık süre içerisinde hastalar önceden tahmin edilemeyen aralıklarla, sessiz dönemlerin izlediği ani nörolojik bozukluk dönemleri, yani atak geçirirler. Ortalama olarak hastalarda her üç yıldaki atak sıklığı yaklaşık olarak ikidir (59). Zamanla ataklardan sonra iyileşme gözlenmeyebilir ve özürlülük kalıcı olabilir. Yineleyici seyri olan hastaların %10-20'si ilk 10 yıl içinde, %50'den fazlası 10 yıldan sonra ilerleyici seyre dönüşebilir. (61).

2.1.4. MS Patolojisi

Histopatolojik olarak MS lezyonları kan damarları etrafında (perivasküler alanda) aksonların etrafını da kılıf gibi saran mononükleer hücrelerden oluşan inflamasyon ve keskin sınırlı demiyelinizasyon alanlarından oluşan, ve “plak” olarak adlandırılan MSS lezyonları ile karakterizedir (30,57). MS lezyonları farklı lokalizasyonlarda, farklı yaşlarda, farklı büyüklükte olabilir. Lezyonlar karakteristik olarak periventriküler yerleşimlidirler, ancak serebrum, serebellum, beyinsapı, optik sinirler veya omurilikte bulunabilirler. Başlıca hasar oligodendrositlerde olmakla beraber, belli bir oranda akson kaybı da söz konusudur. Giderek söz konusu bölgeyi astrosit proliferasyonu ve gliotik doku doldurur. Çeşitli oranlarda remiyelinizasyon da görülebilir (30).

2.1.5. Mental Bulgular

Fiziksel özürlülüğün yanısıra ortaya çıkan kognitif bozukluk, MS hastalarında yaşam kalitesini düşüren önemli bir sorundur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik progresif MS hastalarının %65'inde kognitif bozuklukların varlığı bildirilmektedir (83). Oysa klasik nörolojik muayeneye bu oran sadece %5 olarak saptanmıştır. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda beyaz cevherde yoğunlaşmış olan serebral demiyelinizan plaklar subkortikal yapılarla korteks arasındaki bağlantıyı bozarak başlıca yürütücü işlevleri etkileyen kognitif bozukluklara yol açar. Kognitif

bozukluğun dil fonksiyonlarından çok öğrenme, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (37).

MS hastalarında işleme hızını değerlendiren birçok çalışmada hastalık süresi ve özürllülüğün ağırlığı ile işleme hızı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Buna karşılık, Amato ve arkadaşlarının MS hastaları ve kontrollerle yaptığı 10 yıllık kontrollü çalışmada fiziksel özürllülük, progresif seyreden hastalık ve artan yaşla ilişkilendirilmiştir (10).

2.1.6. Psikiyatrik Bulgular

MS hastalarında kognitif bozuklukların yanısıra psikolojik semptomlar da dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda depresyon %46-54, patolojik gülme ve ağlamalar %7-10, öfori %0-63, kognitif bozukluk %11-59 olarak bulunmuştur (67). Psikolojik semptomlar için periventriküler ve frontal lezyonların önemli olabileceği düşünülmektedir. Frontal lob ve limbik yapıların lezyonlarının afektif kontrol bozukluğu ve insiyatif bozukluğuyla, temporal lobağı periventriküler lezyonların depresyonla ve yaygın periventriküler lezyonların öforiyle ilişkili olduğuna dair ipuçları vardır (56).

MS'li hastalarda duygudurum bozukluklarına sanılandan daha sık rastlanmaktadır. Öfori pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir ancak doğal gelişimi ve prevelansı hala tam olarak bilinmemektedir. Depresyon, en sık görülen duygudurum bozukluğu olarak kabul edilip, insidansının ortalama %50 olduğu tahmin edilmektedir (37).

Ayrıca hastaların tedavi amacıyla kullanmak durumunda kaldıkları steroid ve interferon- β yan etki olarak psikiyatrik bozukluklara sebep olabilir. Sonuçta MS hastalarındaki depresyonun, multifaktöryel kökenli olduğu ve demiyelinizasyonun da etkisinin bulunduğu bir semptomlar kümesi olduğu sonucuna varılmıştır.

2.1.7. MS'te Lezyon Yüğü, Beyin Hacmi ve Kognitif İşlevler Arasındaki İlişki

Edwards ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, MS hastalarında beyin ak madde hacmi ve korpus kallozum çapının, kognitif disfonksiyonla önemli derecede korele olduğunu bildirmişlerdir (33), oysa gri madde hacminin kognitif işlevlerle ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Buna karşılık, Nocentini ve arkadaşları (76), seçici kognitif bölgelerin defisitlerini belirlerken bile, makroskopik ve mikroskopik beyin hasarının

tamamının noktasal beyin hastalığından daha önemli olduğunu ileri sürmektedirler. MS’de özürllük ve MRG’de görünen ak madde lezyonları arasındaki korelasyon genellikle düşüktür. Bunun, lezyon yerinin işlevsel özürllüğün boyutu ve tipini de etkiliyor olmasından kaynaklanıyor olduğu düşünülmektedir (29). Charil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MS’te büyük ölçekli MRG veri setinde lezyon bölgeleri ve özürllük türü arasında bir ilişkiyi göstermişlerdir (20). Sailer ve arkadaşları ise, MS hastalarıyla yaptıkları çalışmayla, MS’teki nörokognitif değişikliklerde baskın lezyon lokalizasyonundan çok toplam lezyon hacminin en önemli etken olarak görüldüğünü bildirdiler. Bu durum, MS lezyonlarının yaygın kortikal şebekelerde kısmi kopukluklara yol açtığı görüşüyle de uyumludur (99)

2.1.8. MS’te MRG Bulguları

MS hastalarının MRG’sinde, genel olarak periventriküler ve derin ak maddede, beyin sapında, korpus kallozumda 3mm’den geniş çaplı, geniş lezyonlar görülebilir. MRG, MS’in kesin tanısının yapılması ve diğer tanı seçeneklerinden uzaklaşılmasında da önemli rol oynamaktadır (59). Ancak MRG’ler, hastalar arası değişkenlik göstermekle beraber klinik özürllük ile korelasyonlar ortaya çıkarmaktadır (108).

2.2. Behçet Hastalığı (BH)

Behçet hastalığı etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. Tekrarlayan oral ve genital aftlar ve oküler, artritik, vasküler ve nörolojik tutulumla karakterizedir (100). Behçet hastalığı olan hastaların büyük bir yüzdesi, merkezi sinir sistemi tutulumunu işaret eden ağır nörolojik sorunlar göstermektedir (100). Behçet hastalığının başağrısından yaşamı tehdit eden ağır durumlara kadar değişen çok farklı bulguları olabilir ve kötü bir prognostik faktör olarak düşünülmektedir (68). BH’da nörolojik tutulum sıklığı çok değişik oranlarda bildirilmekle beraber yurdumuzda geniş serilerde bildirilen oran %5,3 – 7,6 arasındadır (2).

2.2.1. BH Epidemiyolojisi

Prevelansı İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde seyrekken, Japonya, Akdeniz ülkeleri ve ülkemizde (ipek yolunu takip eden ülkelerde) biraz daha sıktır (6). Genellikle 20’li yaşlarda ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı hastane serilerinde yaklaşık 3/1 iken bölge çalışmalarında 1,78/1 olarak bulunmuştur

(112). Kadınlarda seyri daha selimdir (6,79,103). Nörolojik tutulum gibi ciddi organ tutulumları erkeklerde daha sıktır (104).

2.2.2. BH Etiyopatogenezi

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin de etkisiyle, bağışıklık sisteminin normal dışı işlemesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.2.3. BH'de Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığının organ tutulumları arasında merkezi sinir sistemi tutulumu (MSS) en fazla korkulanlardandır. Uygun tedavi edilmezse yineleyen ataklarla birlikte ilerleyici bir kötüleşmeye yol açabilen bu durum, kalıcı sekeller veya ölümle sonlanabilmektedir. Çoğunlukla MSS etkilenir. Kas ve periferik sinir sistemi etkilenmesi çok seyrek olarak görülür. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. MS polikliniğinde gerçekleştirilen bir çalışmada 1 yıl içinde görülen tüm Behçet hastalarının %5,3'ünde MSS tutulumu saptanmıştır (102). Behçet hastalığında görülen MSS tutulumunu iki ana başlık altında toplamak mümkündür: *parenkimal MSS tutulumu* ve *major damarların oklüzyonuna bağlı gelişen* (başlıca dural sinüs trombozları) *MSS tutulumu*. Gerek klinik, gerekse prognoz açısından birbirinden çok büyük farklılıklar gösteren bu iki tutulum paterninin nöroradyolojik bulguları da çok farklıdır.

Parenkimal nörolojik tutulumda en sık görülen klinik tablo başlıca beyin sapı yapılarının tutulduğu bir meningoensefalit atağıdır. Buna paralel olarak MRG'de beyinsapında ve bazal ganglion bölgesine uzanan, bazen iki taraflı olabilen, bazen hafif kitle etkisi gösterebilen ve kontrast madde verildiğinde genellikle çok küçük bir bölümünde kontrast tutulumu saptanan geniş bir lezyon görülür. Atığın iyileşmesi ile birlikte kontrol incelemesi yapılırsa, bu geniş lezyonun çok küçülerek dağınık noktasal T2 hiperintensitelerine dönüştüğü, bazen de kaybolabildiği görülür. Bazı olgularda, özellikle progresif seyirli olanlarda aylar içinde başlıca bir beyin sapı atrofisi ortaya çıkabilir. Beyinsapı atrofisi görülmesine karşın kortikal ve subkortikal atrofi görülmemesi Behçet hastalığını diğer hastalıklardan ayırt ettirici bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyinsapı çevresinde lezyonlardan başka, hastaların küçük bir kısmında başlıca tutulum derin veya periventriküler ak maddeyle sınırlıdır. Bazı

durumlarda ise bunların radyolojik olarak multipl skleroz (MS) lezyonlarından ayrılması güç olabilmektedir (5).

2.2.3.1. Nörobeçet (NB) Epidemiyolojisi

Diğer hayati organ tutulumları gibi nörolojik bulgular da erkeklerde daha sıktır (103). Erkek kadın oranı ülkemizde 3,2/1'dir. Nörolojik tabloların sınıflandırması son olarak hastaların sendromlarına göre yapılmaktadır. Bu çalışmada olgular, MSS tutulumu, parenkimal (sıklıkla beyin sapı ve daha seyrek olarak da medulla spinalis tutulumu ile giden kronik meningoensefalit) veya parenkim dışı tutulum (başlıca dural sinüs trombozuna bağlı intrakranyal hipertansiyon) şeklinde ikiye ayrılarak incelenmiştir (3).

2.2.3.2. NB Seyri

Hastalar seyir özelliklerine göre 4 gruba ayrılırlar (3):

1. *Ataklı Seyir*: Hastalar bir veya birden fazla atak geçirir, sekelli veya sekelsiz olarak düzelirler.

2. *Sekonder Progresif Seyir*: Ataklar zamanla ilerleyici ve birikici progresif nörolojik defisite neden olurlar.

3. *Primer Progresif Seyir*: Ataksız başlar ve nörolojik defisit giderek ilerler.

4. *Sessiz Seyir*: Hastaların nörolojik bir yakınması yoktur, ancak nörolojik muayene ve/veya laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu vardır.

Ataklar sekelsiz veya sekelli düzelebilir ancak tekrarlayan atakların ağır sekeller bırakması kaçınılmazdır. Böyle hastalarda yıllar içinde ilerleyici ve birikici özrürlük veya agresif hastalık seyri sırasında ölüm söz konusu olabilir. Kötü prognostik faktörler arasında yaygın klinik tablo, kranyal görüntülemelerde beyinsapı ve/veya bazal ganglionlar bölgesinden diensefalona uzanan geniş lezyonlar ve beyin omurilik sıvısında hücre ve protein artışı sayılabilir (2).

2.2.3.3. NB Histopatolojisi

NB'de histopatolojik olarak başlıca iki tip lezyon bir arada görülür: yaygın, düşük dereceli, kronik meningoensefalit ile birlikte lokal nekrotik lezyonlar saptanmaktadır. Meninksler kalınlaşmıştır, çok yoğun olmayan lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu vardır. Meningeal tutulumun yanısıra parenkimal gri ve ak maddeye

dağılmış çok sayıda, sınırları belirli küçük nekrotik odaklar vardır. Bu bölgelerde lipidle yüklü mikrogial fagositler ve glial skarlaşma görülür (50). Lezyonlar özellikle beyinsapı, bazal ganglionlar, kapsüla interna ve pedinküllerde kümelenmiştir. Optik sinir ve medulla spinaliste de görülürler (58,98).

2.2.3.4. NB’de Klinik Bulgular

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., MS polikliniği tarafından incelenmiş parenkimal tutulumlu nöro-Behçet (NB) olgularında (3) en sık görülen bulgu, *piramidal bulgular*dır. Hastalarda ikinci olarak en sık görülen bulgu *kognitif bozukluk*tur; bunu izleyerek baş ağrısı, hemiparezi, beyinsapı ve serebellar bulgular sık görülür. Ülkemizde incelenmiş bir başka büyük seride ise en sık, baş ağrısı ve %53,7 piramidal sistem bulguları, bunun ardından da beyinsapı ve serebellar sistem bulguları ve kognitif bozukluklar olduğu bildirilmektedir (3).

2.2.3.5. NB’de Kognitif Bulgular

Parenkimal tutulumu olan Behçet hastalarında kognitif bozukluklar ikinci en sık görülen bulgudur (3). Kognitif bozukluklar içinde en sık rastlanan bozukluk ise davranış değişiklikleridir ve karşımıza disinhibisyon ve apati şeklinde çıkmaktadır (81).

2.2.3.6. NB’de MRG bulguları

Parenkim tutulumunda sıklıkla beyinsapı ve diensefalon lezyonları dikkat çekmektedir (3). Atak döneminde yapılan kranyal MRG incelemesinde NB hastalığını düşündürmesi gereken bulgular; beyinsapı, diensefalon ve bazen bazal ganglionlar bölgesine uzanan, bazen tek bazen iki yanlı lezyonlardır. Kronik dönemde izole beyinsapı atrofi ve 3. ventrikülde genişleme saptanabilir (5). Daha seyrek olarak MS benzeri ak madde lezyonları görülebilir (5).

2.3. Yürütücü İşlevler ve Prefrontal Korteks

Prefrontal korteks beyin rostral kutbundaki kortektir. Anatomik olarak talamusun medyodorsal çekirdeğinden projeksiyon alan serebral korteks kısmı şeklinde tarif edilebilir. Evrim süreci içerisinde prefrontal korteks, korteksin geri kalanına kıyasla çok daha büyük bir genişleme göstermiştir ve insanda maksimum boyutuna ulaşmıştır (38).

Yürütücü işlev terimi genellikle birden fazla kognitif işlevin işletilmesi gerektiği durumlarda, performansı optimize eden mekanizmalardan söz etmek için

kullanılmaktadır. Yeni hareket planları geliştirilmesi ve uygun yanıt dizilerinin seçilip zamanlamasının yapılması gerektiğinde yürütücü işleve gerek vardır. Alt işlevleri arasında, kısa süreli belleğin güçlendirilmesi, çalışma belleği, dikkat kaynaklarının yöneltmesi, belirli koşullar altında uygunsuz yanıtların inhibisyonu ve afektif ya da motivasyonel duruma göre davranışın denetlenmesi yer almaktadır.

Frontal lezyonu olan hastalarda klinikte gözlenen “yürütme bozukluğu sendromu” (İng: dysexecutive syndrome), yürütücü kontrolde bir kognitif sistemin olduğu yönündeki varsayım ve yürütücü işlevden frontal lobun sorumlu olduğu yönündeki teoriler ile açıklanmaktadır (93). Sosyal davranış bozuklukları orbitofrontal ve komşu medial frontal korteks lezyonları sonrası daha sık görülürken, yürütücü bozukluk ve çalışma belleği bozuklukları dorsolateral prefrontal korteks hasarlarıyla daha fazla ilişkilidir.

2.3.1. Frontal Subkortikal Devreler

Devreler frontal korteksin işlevsel bölgelerini, motor aktivite, göz hareketleri ve davranış için ortam sağlayan şebekelerdeki bazal ganglionlar ve talamusla birleştirir. Beş devre belirlenmiş ve işlev veya kortikal konumlarına göre isimlendirilmiştir (24); 1.Motor, 2.Okülomotor, 3.Dorsolateral prefrontal, 4.Lateral orbitofrontal, 5.Anterior singulat. Her devre, frontal lob, striatum, globus pallidus, substansiya nigra ve talamusu içeren aynı üye yapılardan oluşur.

Kaudat, putamen, nukleus accumbens ve talamus, bazal ganglia-talamokortikal davranış kontrolü “devreleri” ile (Şekil 2.1, 2.2 ve 2.3) frontal kortekse bağlanırlar (9,45,46). Bu devrelerin herbiri değişik yapılardan geçmelerine rağmen, frontal devrelerin hepsi dizayn olarak benzerdir. Her devrede eşleşen frontal kortikal alan ve striatum daha posterior olan kortikal bölgelerden girdiler alır (101). Bu girdiler, her devrenin etkileştiği süreçleri ortaya çıkararak işlevsel görevlerine ışık tutar.

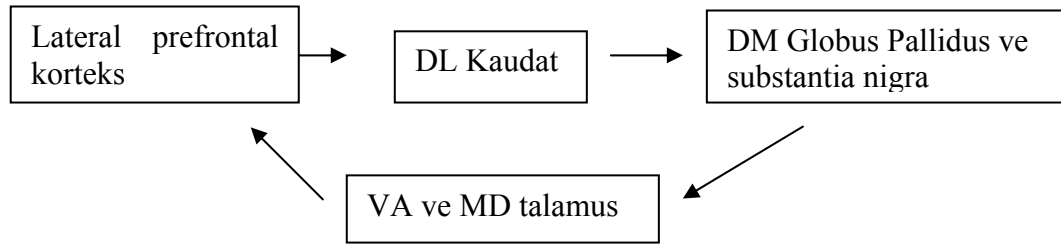
Bu devrelerle ilgili birkaç nokta özellikle bahsedilmeye değerdir. *İlk olarak*, bu devreler, bilgiyi geniş alana yayılmış kortikal bölgelerden görece küçük talamokortikal hedeflere yöneltirler. Bu hedeflerin hepsi davranışsal/kognitif kontrol görevleriyle tutarlı olarak prefrontal kortekstedirler. *İkinci olarak*, bu devreleri işaretleyen davranışlar, yolaklarının üzerinde birçok noktada oluşacak lezyonlar ile tekrar oluşturulabilirler. Örneğin, belli vizyospasyal “çalışma belleği” ödevleri (bilginin manipülasyonu sırasında bilginin kısa süreli devamlılığını içerir) uygulayabilme

yeteneği dorsolateral prefrontal korteksin bütünlüğüne bağlıdır (44). Ama aynı ödevler dorsofrontal devredeki kaudat (42) ve mediodorsal talamik çekirdek lezyonlarında da (43,7) bozulabilir. Bu ilişki frontal kortikal hasarın, yürütücü kontrol yokluğu için yeterli ama şart olmayan bir neden olduğunu öngörmektedir. *Son olarak*, devreler ayırık (ör: örtüşmeyen) ve mekansal olarak zorunlu görünmektedirler. Devreler korteks seviyesinde oldukça ayrılmışlardır. Kortikal lezyonlar bir devreyle ilişkili olan davranışları diğer devrelerden ayırabilir. Subkortikal olarak bu devreler çok daha yakın bir ilişki içerisindedirler. Bu anatomi subkortikal patolojinin, birden fazla devrede eş zamanlı lezyon oluşturarak sendromları birbirine karıştırabileceğini ön görmektedir.

Üç frontal devre yönetici kontrolle özellikle ilişkilidir: dorsolateral prefrontal devre, orbitofrontal devre, anterior singulat devre (8,63).

2.3.1.1. Dorsolateral Prefrontal Devre

Frontal lobların dorsolateral konveksitesinde yer alır. Parietal ve temporal korteksten bilgi alır ve böylece bu bölgeler mekansal ve zamansal bilgiye erişim sağlar. Bu devrenin (Şekil 2.1) lezyonları hedef seçimi, planlama, sıralama, cevap seti oluşturma, set değiştirme, sözel ve mekansal çalışma belleği, içgörü ve kendinin farkındalığı gibi birçok yüksek kognitif işlevler için etkilidir. (25,39)



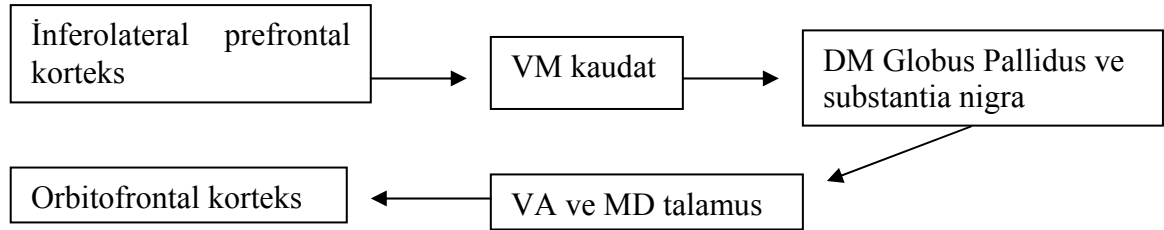
Şekil 2.1- Dorsolateral Prefrontal Devrenin yapısal elemanları şematize edilmiştir. DL: Dorsolateral, DM: Dorsal Medial, VA: VentralAnterior ve MD: Medial Dorsal

2.3.1.2. Orbitofrontal Devre

Frontal lobların “yörüngesi” ventral anterior ve inferior lateral bölgeleri içeren devamlı bir bölgeye denk gelir. “Orbitofrontal korteks” terimi ise frontal lobların bütün ventral yüzeylerini tanımlamak üzere kullanılır. (64) Orbitofrontal devre, amigdala ve

temporal kutuplardaki limbik merkezlerden girdiler aldığı gibi oksipital ve temporal loblardaki görme ve işitme alanlarından da girdiler alır.

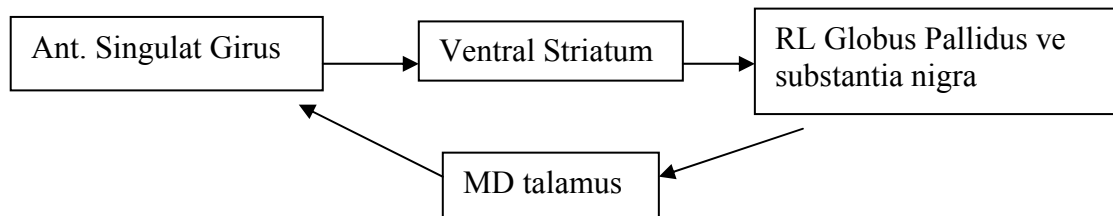
Orbitofrontal korteks muhtemelen viseral ve emosyonel durumların kognisyon ve sosyal davranış ile integrasyonunda kritik bir rol oynamaktadır (64). Bununla beraber orbitofrontal devre de sosyal ve içten yönetilen davranışlar ve uygunsuz davranışsal tepkilerin inhibisyonunda etkili görünmektedir (25). Orbitofrontal devre risk değerlendirmesi için özellikle gerekli olabilir. Küçük ama olabilirliği yüksek ödüller ve büyük ama olma ihtimali düşük ödüller arasındaki seçim, inferior ve orbitofrontal bölgeleri aktive eder. “Go/NoGo” ödevinde başarısızlık insanlarda ve hayvanlarda (32) orbitofrontal lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 2.2- Orbitofrontal Devrenin yapısal elemanları şematize edilmiştir. VM: Ventral Medial, DM: Dorsal Medial, VA: Ventral Anterior ve MD: Medial Dorsal

2.3.1.3. Anterior Singulat Devre

Bu devreye dahil olan frontal alanlar medial yerleşimlidir. Anterior singulat/meziofrontal korteks girdilerini hipokampus, amigdala ve paralimbik korteksten alır. Bu nedenle bazı yazarlar, anterior singulatı “paralimbik” olarak isimlendirmişlerdir. Anterior singulat içgörü ve hata düzeltme için önemlidir (96).



Şekil 2.3- Anterior Singulat Devrenin yapısal elemanları şematize edilmiştir. RL: Rostral Lateral ve MD: Medial Dorsal

2.3.2. Yürütücü İşlevlerin Bileşenleri: Dikkat, İnhibisyon, Çalışma Belleği

2.3.2.1. Dikkat

Dikkat işlevi, odaklanma, seçici dikkat ve dikkatin yönlendirilmesi gibi alt süreçler içerir. Ancak araştırmacılar bu alt süreçler konusunda bir fikir birliği içerisinde değildir. Odaklanma, sürdürülen dikkat ve dikkati yönlendirmekten oluşan üçlü bir organizasyon mekanizması gibi değerlendirildiğinde, seçici dikkat, dikkati odaklamanın bir parçası olarak düşünülmektedir.

Sürdürülen dikkat, zaman içinde odaklanmayı devam ettirme yetisidir. Sürdürülen dikkatin seçici dikkati kapsadığı öne sürülmektedir. Dikkatin bütün bileşenleri aynı zamanda bireyin genel uyanıklık halinden etkilenmektedir.

Pek çok dikkat modeli öne sürülmüştür. Bu modellerin ortak yanı, kortikal (frontal, prefrontal, parietal) ve subkortikal yapılar (limbik sistem, retiküler aktive edici sistem ve bazal ganglionlar) arasında bir etkileşim olduğunu ve bazal ganglionlar, talamus ve frontal loblar arasındaki yolların komplike işlevsel bir sistem oluşturduğunu ileri sürmeleridir.

Mesulam'ın entegre dikkat sistemi modeli genel dikkat süreçlerini anlamak için iyi bir yapı oluşturmaktadır. Bu modelde, dikkat süreçlerinin retiküler sistemi, limbik sistemi, frontal korteksi ve posterior parietal korteksi ilgilendirdiği ileri sürülmektedir. Frontal loblar talamus aracılığı ile hem retiküler sistemi etkiler hem de retiküler sistemden etkilenir. Oriyantasyon yanıtı ile ifade edilen bu yapıda frontal loblar, hedefe sabitlenmekten ve diğer işlevlerden sorumludur. Retiküler sistemin katkısı ise uyanıklığın düzeyini belirleme, hazır olma, dikkati sürdürme ve belirli bir düzeydeki uyanıklığı devam ettirme noktalarındadır. Limbik sistemde özellikle anterior singulat girusun dikkat süreçleri ve motivasyon ile ilişkisi söz konusudur. Limbik sistem, retiküler aktive edici sistem ve hipotalamus kaynaklı subkortikal etkiler, dikkatin kontrolü için gerekli olan sistemik matriksi oluştururlar. Sürdürülen dikkat frontal loblardaki, limbik yapılardaki ve subkortikal yapılardaki nöral sistemlerin bir etkileşiminin sonucudur. Orbital prefrontal korteks, hem limbik sistemden hem de hipotalamustan kaynaklanan impulsların düzenleyicisi olarak görülmektedir. Posterior parietal korteks ise bir iç duysal harita sağlar. Parietal lobdaki nöral sistemler ise seçici dikkat için şarttır (69).

2.3.2.2. İnhibisyon

Nöral inhibisyon bir nöral yapının yada sistemin diğer bir yapının ya da sistemin aktivitesini sona erdirmesidir. İnhibisyona katkıda bulunan nörolojik yapılar; limbik sistem, medial temporal lob, singulat ve ön beyin yolaklarıdır. Luria'nın modeli temel alındığında, hem kaudat hem de hipokampus uygunsuz uyarana yanıtın inhibisyonunda rol oynamaktadır. Cohen ve O'Donnell, frontal/limbik sistemlerin ve hipotalamusun inhibisyon sürecinde rol oynadığına işaret etmektedir (69).

2.3.2.3. Çalışma Belleği

Belleği sınıflandırırken bilginin sistemde tutulduğu süre baz alındığında duysal bellek (görsel uyarılar için ikonik bellek, işitsel için ekoik bellek), kısa süreli bellek (daha sonra Çalışma Belleği şeklinde yaygınlaşmıştır) ve uzun süreli bellekten; sistemdeki bilginin bilinçli kaydı veya bilinçli hatırlanmasından söz ediliyorsa açık (İng: explicit) veya örtük (İng: implicit) bellekten (veya deklaratif ve non-deklaratif) söz ediliyor demektir. Eğer sistemde tutulan bilgiler olayların kronolojisi, zamansal boyutu hakkındaysa veya herkesin paylaştığı bilgi anlamında genel geçer bilgilerse ilki için epizodik, ikincisi için de semantik bellek denmektedir. Eğer uzun süreli belleğe kaydedilmiş bilgilerden son zamanlarda kaydedilenler kastediliyorsa yakın bellekten, çok daha önceleri kaydedilmiş olanları kastediliyorsa uzak bellekten bahsedilmiş olunur. Bu çalışmada ilgilenilen bellek türü olan çalışma belleği, kısa süreli bellek kavramının genişletilmiş, revize edilmiş, modifiye edilmiş halidir ki kavram olarak da değişmiştir. Baddeley çalışma belleğini şöyle tanımlar: çalışma belleği, bilginin geçici bir süreliğine diğer daha zor görevlerle başa çıkılması için depolanmasıdır (13). Çalışma belleği terimi, bilginin bir şekilde ve geçici olarak saklanması anlamına gelir, muhakeme ve öğrenme gibi daha kompleks yetiler için gerekli olduğu varsayımına dayanır. Baddeley çalışma belleğinin şu üç ana unsurdan oluştuğunu kurgulamıştır.

1-Sözel materyalin zihinden tekrarlanması için fonolojik/artikülatör döngü.

2-Görsel materyalin zihinden tekrarlanması için görsel-mekansal eskiz defteri (İng: sketchpad).

3-Bu iki sistemi kontrol ederek kullanacak merkezi yürütücü sistem. Merkezi yürütücü sınırlı kapasitelidir ve uzun süreli bellekle diğer iki sistem arasında bağ kurmakla yükümlüdür. Strateji seçmek ve planlama bu sistemin işidir.

Son çalışmalarla çalışma belleğinde dorsolateral prefrontal bölgenin baskın bir rol oynadığı bulunmuştur. Prefrontal korteksin dorsolateral ve ventrolateral kısımları da mekansal ve mekansal olmayan çalışma belleğine katkıda bulunmaktadır. Çalışma belleği daha çok frontoparietal ağın kontrolü altındaki bir dikkat işleviyken uzun süreli açık bellek, limbik ağın kontrolü altındadır (69).

Bazı hastalıklar çalışma belleği performansını etkilemektedir. Klinikte epeyce iyi bilinen MS buna örnektir. Daha önceki davranışsal ölçümlere ilişkin yayınlar MS hastalarında çalışma belleği bozukluğunu bildirmişlerdir. (97)

2.4. Elektroensefalogram (EEG)

Beyin, nöronların ve glia hücrelerinin birbirleriyle etkileşim halinde olduğu karmaşık ağ yapısına sahiptir. İnsan merkezi sinir sisteminde yaklaşık 10^{11} nöron ve bu sayının 10-50 katı kadar glia hücresi bulunur. Merkezi sinir sistemi, çeşitli duyu organlarından gelen milyonlarca bilgiyi alır, gerekli cevabın oluşmasını sağlar (40). Bu nöronal aktivite en basit evrim düzeyinden en karmaşık olduğu insan serebral korteks düzeyine kadar her seviyede elektrokimyasal temele dayanır. Kimyasal aktiviteyi basit metodlarla izlemek mümkün değilken elektriksel değişimler elektroensefalogram ile kafa derisi üzerinden kaydedilebilir. EEG, serebral kortekste senkronize postsinaptik potansiyellerden kaynaklanan ve kafa derisi üzerinden kaydedilebilen elektriksel potansiyel değişimleridir. Spontan EEG aktivitesi yaşam süresince, derin koma dışında devam eder.

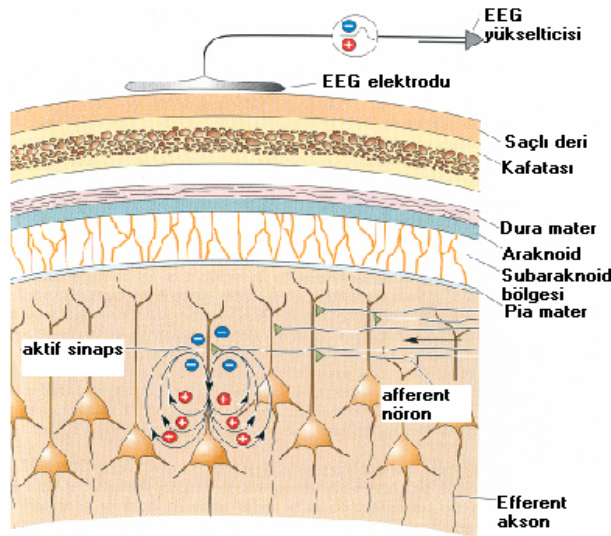
İnsan beyninin elektriksel aktivitesinin kaydı ilk kez Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından 1920'li yıllarda gerçekleştirilmiştir. Berger, kafatasını açmadan oluşan elektriksel akımların kaydedilmesine EEG adını vermiştir (Şekil 2.4). Beynin fonksiyonlarına göre değişen bu elektriksel aktivite örneğin uyku, anestezi, hipoksi gibi durumlarda ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda değişmektedir (60).



Şekil 2.4- Hans Berger tarafından kaydedilen ilk EEG, 1928.

EEG oldukça kolay bir kayıt yöntemidir. Elektrotlar kafa derisi üzerine iletken yardımıyla standart pozisyonlarda yerleştirilir. Bu elektrotlar yükseltici ve kayıt

araçlarına bağlanır ve düşük voltaj akımları ölçülür. EEG, beynin birçok bölgesinden serebral korteksteki piramidal nöron dendritlerinin sinaptik eksitasyonu sırasında açığa çıkan akımların ölçülmesine dayanır. Tek bir nöronun kaynaklanan akım çok düşüktür. Bu sinyal elektrotlara gelene kadar zarlar, sıvılar, kafatası ve deri gibi birçok tabakaya yayılır (Şekil 2.5). Ancak binlerce nöronun senkronize aktivitesi izlenebilecek kadar büyük bir EEG dalgası oluşturabilir. Piramidal hücrelerin kortekste birbirlerine paralel dizilmiş olması ve dendritlerinin korteks yüzeyine dik olması nedeniyle oluşan sinaptik potansiyeller çok az bir kayıpla kafatası üzerinden kaydedilebilirler. Piramidal olmayan hücreler ve glial hücreler piramidal hücreler gibi dizilime sahip olmadıklarından EEG oluşumuna katkıları önemsizdir (60). EEG beyin lezyonlarının, tümörlerinin, infarktüslerinin, enfeksiyonlarının tanısı için ve epileptik aktivitenin, psikozların ve beyin ölümünün tanısında kullanılabilir.



Şekil 2.5- Piramidal hücrelerde sinaptik akımlarla küçük elektriksel akımların oluşumu.

2.5. Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP)

Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP); süregiden EEG aktivitesinde, bir uyarının algılanması sırasında duysal ve kognitif süreçlerle gerçekleştirilen veya

motor faaliyete ait bilginin merkezi sinir sisteminde işlenmesi sırasında zamana bağımlı olarak ortaya çıkan potansiyel değişimleridir.

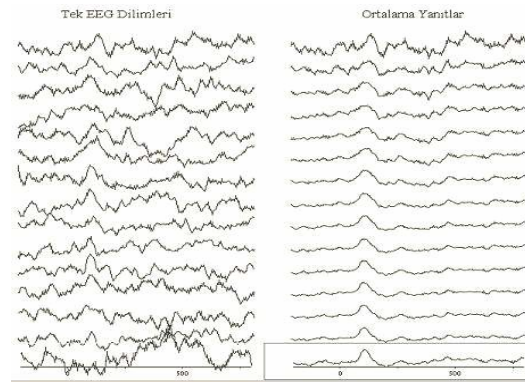
OİP'ler, olaylardan önce veya sonra ortaya çıkışlarına göre, belli bir uyarının verildiği zaman veya yapılması istenen motor cevabın gerçekleştirilme zamanı gibi dışsal kriterlere göre kategorize edilebilir. Bu kriterler, süregiden EEG aktivitesinde OİP sinyalinin yerini saptamak için referans oluşturur. Böylece belirli bir dışsal kritere bağlı olan EEG parçası alınıp, OİP sinyalini diğer EEG gürültüsünden ayırtırmak için ortalama alma işlemi uygulanabilmektedir. OİP dalga formlarının belirli bölgeleri veya zaman pencereleri bu dalgaların polaritesine (pozitif [P] veya negatif [N]), tepe latansına (uyarandan sonra ortaya çıkmaları için geçmesi gereken süreye) ve/veya sıralanma pozisyonlarına göre isimlendirilmiştir. Bu dalga formlarına OİP bileşenleri denmektedir. Örneğin, P3 (P300) kısaltması uyarandan yaklaşık 300 ms sonra ortaya çıkan pozitif sapmayı ifade etmektedir.

Buna göre, OİP bileşenleri bir olayın öncesinde veya sonrasında ortaya çıkan bileşenler olarak ikiye ayrılabilir. Olay öncesi OİP bileşenlerine örnekler, motor hazırlık potansiyeli ve bağıl negatif değişim (İng: Contingent Negative Variation, CNV). Olay sonrası OİP bileşenlerine örnekler ise, P1, N1/N140, P2, ve P3 (P3a, P3b) gibi potansiyellerdir.

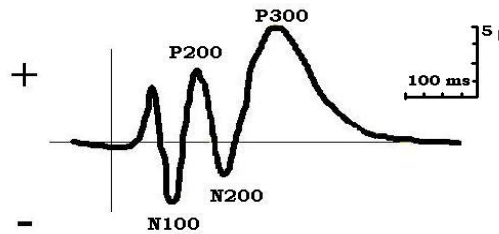
Bir olayı izleyen OİP bileşenleri iki gruba ayrılır. Bazı bileşenlerin özellikleri (genlik, latans ve polarite) (Şekil 2.7), duysal uyarının modalite ve yoğunluk gibi fiziksel özelliklerine bağlı olarak farklılaşma gösterir. Bunlar egzojen bileşenlerdir ve beynin uyarana zorunlu yanıtları olup uyarının fiziksel özelliklerinden daha fazla etkilenirler. Uyarının anlamına ise göreceli olarak duyarsızdırlar (48,90). Bunun yanında özellikleri ya da varlıkları uyarın ile kişinin etkileşimine bağlı olan ve dikkat, ödevle ilgililik, uyarana göre işlemenin doğası gibi içsel faktörlere göre değişen bir grup bileşen daha vardır. Bunlar da endojen bileşenlerdir. Endojen bileşenler daha çok kognitif fonksiyonlarla ilişkilidir ve kişinin seçici olarak uyarana dikkat etmesini gerektirirler ve bazıları beklenen uyarının yokluğunda dahi ortaya çıkabilir. Ancak, hemen hemen bütün erken duysal bileşenlerin kognitif manipölasyonlardan etkilendiği ve geç kognitif bileşenlerin de uyarının fiziksel özelliklerinden etkilendiği gösterilmiştir. Buna göre kesin bir endojen-egzojen ayrımı yapmak mümkün olmadığından, endojen-egzojen farkını zamana paralel olarak düşünmek daha doğru

olacaktır. Buna göre latans uzadıkça OİP'lerin kognitif faktörlere duyarlılığı gittikçe artmaktadır.

OİP ölçümünde temel prensip; tekrarlayan uyaranlara karşı elde edilen EEG dilimlerinin uyaran anı ile zamansal kilitli ortalamalarının alınmasına dayanır. Bu ortalama alma işleminin sonucunda beyin geri plandaki rastlantısal elektriksel aktivitesi sönerken, uyarana zamansal kilitli olan ve süreci yansıtan potansiyeller belirginleşirler (Şekil 2.6).



Şekil 2.6- Uyarandan önce belli bir zaman sonra ortaya çıkan rast gele dalgalar ortalaması alındığında düzleşirken, olaya ilişkin olarak çıkanların genlikleri daha da belirginleşmektedir .



Şekil 2.7- Literatürde OİP bileşenlerinin polarite, latans ve genliklerinin gösteriliş şekli.

Temel bir kural olarak, polarite ve/veya saçlı deri dağılımındaki farklılıklar genellikle, farklı nitelikteki nörokognitif işlevlere hizmet eden ayrı nöronal popülasyonların aktivitesini yansıttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Fakat bu daima böyle olmak durumunda değildir, çünkü saçlı deri yüzeyinde gözlenen bir dalga formu, beyindeki birkaç farklı kaynak tarafından oluşturulmuş elektriksel aktivitenin toplamından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, bir OİP tepesi tek bir nöronal üreticinin aktivitesini yansıtmak yerine, tepeden önce veya sonra maksimum aktif iki veya daha fazla kaynağın, tepenin olduğu zamana biriken, birleşmiş aktivitesini yansıttığı olabilir (91).

Bununla beraber, beynin şebekeler sistemi şeklinde çalıştığı (64) göz önünde tutulursa MRG, fMRG veya PET gibi yöntemlerle sadece farklı kognitif işlemler sırasında görev alan bölgeleri ve lokasyonlarını görebiliriz, ancak bu görevlerin görev alma sıralarını, zamansal işlem düzenini göremeyiz. Oysa OİP ile, bu diğer beyin görüntüleme tekniklerinden farklı olarak, kognisyonu milisaniye düzeyinde izleyebilir ve kayıtlayabiliriz (111).

2.5.1. OİP Bileşenleri

Çalışmamızda uyguladığımız paradigmlar sonucu elde ettiğimiz OİP dalga formlarında incelediğimiz OİP bileşenleri, P1 (P100), N1/N140 (N100/N140), P2 (P200) ve P3 (P300)'tür.

2.5.1.1. P1 (P100)

P1 (P100) dalgası oksipital korteks kaynaklıdır ve primer duysal işlemeyi yansıtır. P1'in oksipital kaynakları muhtemelen primer ve sekonder görsel alanları da içermektedir. Bu dalga seçici dikkatten etkilenir ve dikkat edilen uyaranlarda dikkat edilmeyenlere kıyasla daha büyük genlikte izlenir (91). Anlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nörolojik belirtileri olmayan Behçet hastalarında P1 dalgasının latansının sağlıklı kontrollere göre uzadığı gösterilmiştir (11). Multipl skleroz hastalarıyla yapılan çalışmalardan Piras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada P1 dalga formu kontrollere göre anlamlı bir fark göstermezken, Polich'in çalışmasında, P1'in latansının MS hastalarında kontrollere oranla uzadığı gösterilmiştir.

2.5.1.2. N1/N140 (N100/N140)

N1 potansiyeli uyarandan sonraki 90 ile 200 ms içerisinde tepe yapan negatif bir defleksiyondur. Genellikle yaklaşık 200. ms'de ortaya çıkan P2 (P200) bileşeni ile birlikte oluşur. N1 uyaran modalitesi ve kayıtlandığı elektrot yerleşimine bağlı olarak değişik isimlerle anılır. Görsel modalitede işitsele kıyasla biraz daha geç latanslı ve daha küçük genlikli bir N1 dalgası gözlemlenir. Görsel modalitedeki latans aralığı 140-250 ms arasındadır ve bu nedenle de N140 olarak adlandırılmaktadır.

N1, deneğe beklenmedik bir uyaran sunulan her koşulda gözlemlenebilir. Özellikle Cz'de maksimum değerlere ulaşması nedeniyle "verteks potansiyeli" olarak da adlandırılır. N1 habitüasyon gösteren bir OİP olduğundan uyarının tekrarlanması durumunda genliği azalır. Uyaran özelliklerindeki herhangi bir değişiklik bu

habitüasyon etkisinin kalkmasına, N1 genliğinin artmasına yol açar. İşitsel uyaranlarla elde edilen N1'in latansı, başlıca akustik faktörler tarafından belirlenir ve uyaranlar arası aralık kısaldığında genlik düşer.

Seçici dikkati değerlendirmek için Hillyard'ın geliştirdiği paradigmada iki tondan oluşan uyaranların sunulduğu kulak ve ton rastlantısal olarak değiştirilir ve denekten bir kulağa gelen ve diğerine göre daha ince olan sese dikkat etmesi istenir. Hedef seslerle standartlara kıyasla daha büyük bir N1 dalgası elde edilir. Buna göre, Hillyard ve ark. (55), dikkat edilmediğinde duysal girdinin daha ileri işlemeye tabi tutulmadığına dayanarak, dikkat etkisinin N1 bileşeninin genliğini değiştirdiğini ileri sürmüşlerdir. Näätänen ve ark. (70) ise, dikkat etkisinin dikkat edilmeyen OİP'ye negatif bir değişiklik (uyumsuzluk negativitesi, ing: mismatch negativity, MMN) eklenmesi ile ortaya çıktığını ve bunun N1 bileşenine zaman-bağımlı olmadığını ileri sürmüşlerdir.

2.5.1.3. P2 (P200)

Yaklaşık 200 ms'de ortaya çıkan pozitif bir dalga olan P2, hem egzojen hem de endojen bileşenler içeren bir dalgadır. P2 bileşeninin, uyaranların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesi ve seçici dikkat ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. P2 potansiyeli uyaranın temel algısal işlenmesini yansıtmaktadır. Aynı zamanda görsel OİP için dikkat öncesi bir tarama ile ilişkilidir. Ayrıca P2'nin uyaranın emosyonel ve motivasyonel içeriğine duyarlı olduğu sanılmaktadır. P2'yi oluşturan kaynakların, N1'i oluşturanlarla örtüşen, vertekste geniş bir alana yayıldığı gösterilmiştir. Bununla beraber, deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N1 genliğinde bir artışa yol açarken P2 genliğinde bir azalmaya yol açar. Diğer OİP bileşenlerinin aksine P2 bileşenini oluşturan kaynaklar ve genel işlevsel önemi üzerine çok az çalışma yapılmıştır (22).

2.5.1.4. P3 (P300)

P3 potansiyeli, nadir olan hedef uyarıdan yaklaşık 300 ms sonra gözlenen ve parietal elektrotlarda maksimum genliğe ulaşan bir pozitif dalga olarak görülür (75,86). Bu dalganın çalışma belleğinin güncellenmesini ve dikkat işlevini yansıttığı düşünülmektedir.

P3'ün genliği, verilen göreve yönlendirilen dikkat ile korele iken, P3 latansı, uyaranın sınıflandırılmasının hızını yansıtır. P3 genliğinin hedef uyaran olasılığına bağlı

olarak değiştiği bulunmuştur; hedef uyaran ne kadar seyrek ise, o kadar büyük bir P3 elde edilmiştir. Ayrıca genlik, uyarandan elde edilen bilginin miktarına göre de değişmiştir. Buna göre P3 dalgasının, gelen bilginin fonksiyonu olarak, bağlam veya belleğin güncellenmesi ile çevrenin o andaki modelinin değiştirilmesi işlemine yansıtığı ileri sürülmüştür (31).

Başka bir deyişle, P3 genliği çalışma belleğinin sürdürülmesini gerektiren ödevler tarafından üretilmektedir ve bundan dolayı P3' n uyarının işlenmesi ve uyarının zihinsel temsilinin güncellenmesi esnasında dikkat kaynaklarının yöneltilmesi ile ilgili işlemleri yansıtığı düşünülmektedir (88).

Öte yandan, uyarının kategorizasyonu zorlařtıķa, P3 latansının uzadığı bulunmuştur. Bu yüzden P3 latansının uyarın değerlendirme zamanının bir  l s  olduğu ileri sürülmüştür (31). Dolayısı ile P3 latansının mental işlevle ters orantılı olduğu düşünülmektedir (88). P3, cinsiyetler arası farklılık göstermese de bireyler arasında ve aynı bireyin yinelenen kayıtlamalarında, veya açlık, vücut ısısı ve mevsim gibi değişen durumlarda farklılık gösterebilmektedir. Bununla beraber, yaş, dikkat ve uyanıklık gibi faktörlerden de etkilenmektedir (51).

Ortamda  eldirici, şaşırtıcı bir uyaran bulunduğu zaman P3'ten daha erken görülen ve daha frontal olarak dağılan bir pozivit  gözlenir. Bu bileşeni "parietal P3" veya "P3b" olarak adlandırılan parietal dağılımlı klasik P3'ten ayırmak için, "frontal P3" veya "P3a" adı verilmiştir. P3a farklı veya  eldirici bir uyarının istemsiz yakalanması ile oluşan ilk işlem aşamasını yansıtırken, P3b ödevin gerçekleştirilme sürecinde hedef uyarının bellek işlemlerini başlatmasından sonraki dikkat kaynaklarını yansıtılmaktadır (28).

P3a'nın, P3b'den daha düşük bir latans göstermesi, anterior/santral bir dağılımı olması ve hızlı bir şekilde adapte olması frontal lob fonksiyonunu yansıtığı şeklinde yorumlanmıştır (21). Ancak, P3a'nın nöral kaynağı tek başına frontal lob aktivitesi değildir. P3a'nın oluşabilmesi için,  eldirici uyarıların saptanması sırasında, frontal lobdaki dikkatsel mekanizmaların ve hipokampal süreçlerin aktive olması gerekir (89).

Diensefalon, posterior neokorteks, özellikle inferior parietal lobül, medial temporal lob yapıları, çeşitli neokortikal alanlar dahil olmak üzere beynin pek çok bölgesinin P3 jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür (29,80). Özetle, saçlı deriden

kayıtlanan P3, kognitif işlevleri destekleyen yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkron aktivitesinin bir sonucudur (105).

2.6. Frontal Yürütücü İşlevleri Değerlendiren OİP Paradigmaları

Olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP), beynin algı ve kognitif süreçlerini doğrudan yansıtan elektrofizyolojik işaretlerdir ve duysal veya kognitif süreçlerle ilgili çok spesifik bilgiler taşırlar (16). OİP'nin, zamansal çözünürlüğü en yeni işlevsel görüntüleme tekniklerinin zamansal çözünürlüğünün çok ötesindedir. Bugün elimizde bulunan ölçüm araçları arasında beynin uyaran verildiği sıradaki duysal ve kognitif performansını en iyi ifade eden değişkenler OİP ve davranışsal yanıtlardır. OİP ölçümlerinde kognisyon veya motor hazırlık süreçlerini oluşturmak üzere tasarlanan deney desenlerine *deneysel paradigmalar* adı verilir. Bizim bu çalışmada kullanmayı planladığımız paradigmalar: Sürekli Performans Testi (SPT), Yenilik Paradigması ve Bağlı Negatif Değişimdir (CNV).

2.6.1. Sürekli Performans Testi (SPT)

Başlıca yanıt inhibisyonu olmak üzere frontal yürütücü işlevleri değerlendirmek için tasarlanmış nöropsikolojik bir testtir. Sürdürülen dikkati (64) ve çalışma belleğini ölçmek için kullanılmakla beraber aynı zamanda disinhibisyona da duyarlıdır. Sürdürülen dikkat ise uyanıklık hali ile yakın ilişkilidir.

Basit SPT'de, dakikada bir tane olmak üzere görsel olarak rastlantısal sunulan harfler arasında basit hedefler gösterilir, örneğin bu Z harfi olabilir ve normal erişkinlerin %90 oranında basit hedefleri tanınması beklenir. Bu oranlar beyin hasarlı hastalarda sırasıyla %80 ve %60'lara inmektedir. SPT'nin IQ değerinden etkilenmediği bildirilmiştir

Sürdürülen dikkate ek olarak bu test, perseverasyon ve disinhibisyona da duyarlıdır. Örneğin bazı hastalar hedefleri yakalayamaz ve sürekli omisyon hatası yaparken, bazı hastalar da çeldiricilere yanıt vermekten kendilerini alamazlar (komisyon hatası).

SPT kullanılarak yürütülen OİP çalışmalarında bazı tipik özellikler gözlenmektedir. Özellikle Go ve NoGo OİP'leri arasındaki tipik bir özellik P3 topografisine ilişkindir. Tipik olarak Pz'de maksimum gösteren NoGo-P3 topografik olarak daha önce konumlanmışken yine tipik olarak Pz'de maksimuma ulaşan Go-P3

konum itibariyle daha posteriordadır (18,12). Bu etkinin de yanıt inhibisyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Falgatter ve arkadaşları, P3 topografisindeki bu tipik özelliği “NoGo öne kayması” (ing: Nogo Anteriorization) olarak tarif etmişlerdir ve prefrontal/kognitif kontrolün nicel olarak ifade edilmesine imkan tanıyacak güvenilir bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir (34,35,92).

2.6.2. Bağlı Negatif Değişim (İng: Contingent Negative Variation, CNV)

CNV klasik olarak, uyarıcı bir uyarının (S1) öngörülebilir bir aralığın ardından motor veya mental işlem gerektiren ikinci (S2) (uygulatıcı) uyarının geldiği ödevlerle indüklenir. Zamansal olarak ayırık fakat birbiriyle bağlantılı iki olay arasında geçen sürede beyin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişimi yansıtır. Genellikle bu şekilde EEG’de frontal bölgede daha belirgin olmak üzere yavaş bir negatif kayma izlenir. Bu negatif kayma, uyarıcı nitelikteki ilk uyarandan sonra dikkatin beklenen uyarana yönlendirilmesi ve ikinci uyarana karşı verilmesi gereken motor veya zihinsel yanıtın hazırlanması ve ikinci uyarın oluşana kadar geciktirilmesi süreçlerini yansıtır (38).

Nörofizyolojik çalışmalar CNV gibi negatif kortikal yüzey potansiyellerinin, kortikal piramidal hücrelerin apikal dendritlerinin talamik afferentlerle depolarizasyonundan kaynaklandığını ve geniş bir kortikal alan üzerindeki eksitabiliteyi yansıttığını göstermektedir (17). Orta hat frontal elektrotlarda maksimum olan CNV’nin erken evresi S1’e yönelik bir oriyantasyon yanıtını içermektedir. Bu erken bileşenin amplitüdü fizyolojik uyanıklık ve S1’in uyarın özelliklerinden etkilenebilir (95). CNV’nin daha geç olup vertekste maksimum olan bileşeni daha büyük ölçüde motor hazırlığı yansıtır (17,95).

CNV’yi düzenleyen merkezi mekanizmaların, duysal bilgiyi filtreleyen talamokortikal mekanizmaların işleviyle yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (17,19,94,106). CNV oluşumu için gerekli olan odaklanmış dikkatin, belirli uyarın-yanıt çiftlerine imkan vermek için, önemli duysal bilgiyi dikkat dağıtan duysal girdiden filtrelemesi gerekmektedir (106). CNV’nin altında yatan kortikal potansiyeldeki negatif kayma artmış talamokortikal duysal bilgi akışını yansıtmaktadır (17,19,94).

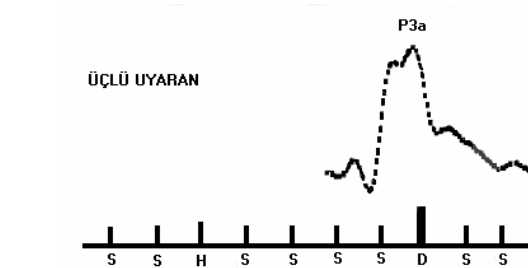
İnsan nörogörüntüleme ve hayvan çalışmalarından gelen deliller, uygulatıcı uyarının (S2) hazırlığının, prefrontal ve premotor kortekslerin posterior assosiyasyon bölgeleriyle uyum içinde hareket ettiğine işaret etmektedir (106). S2’den önce oluşan

CNV, prefrontal, temporal, premotor, primer motor ve somatik duysal korteks (47) ve bazal ganglionları (14) içeren kortikal ve subkortikal yapıların oluşturduğu bir şebeke tarafından meydana getirilmektedir.

2.6.3. Yenilik (Novelty) Paradigması

Yenilik paradigması dikkatin odaklanmasını gerektiren bir ödev sırasında, ödevden bağımsız, beklenmedik ve yeni bir uyarana karşı dikkatin otomatik olarak kaydırılmasını yansıtır (28). Yenilik paradigmasının frontal lob fonksiyonunu yansıttığı düşünülsede çeldirici uyarıların saptanması sırasında, frontal lobdaki dikkatsel mekanizmalarla birlikte hipokampal süreçlerin de aktive olması gerektiği düşünülmektedir (89).

Yenilik paradigmasında iki farklı uyarı rastgele bir sırada verilir. Bunlar hedef ve standart uyarılardır. Bir de bunlara ek olarak, rastgele yerleştirilmiş yeni ve şaşırtıcı olan üçüncü, yani novel uyarı bulunmaktadır. Şekil 2.8’de yenilik paradigması şematize edilmiştir. Tipik hedef ve standart uyarılara, köpek havlaması, cam kırılması, çığlık sesi, renk formları gibi şaşırtıcı yeni veya farklı (novel) uyarı eklendiği zaman bir P3 bileşeni meydana gelir. Genellikle frontosantral yayılımlıdır. Yenilik paradigmasının novel uyarı ile oluşan P3 “P3a” olarak adlandırılırken, hedef uyarılardan sonra ortaya çıkan P3 ise “P3b” olarak adlandırılır. Bu paradigmada denek novel uyarıya cevap vermez fakat bu uyarı otomatik olarak P3a bileşenini ortaya çıkartır [Şekil 2.8 (Hedef: H, Standart: S, Novel: D)]. Bununla beraber, deneğin ödev olarak cevap verdiği hedef uyarı P3b dalgasını ortaya çıkartır.



Şekil 2.8- Yenilik (üçlü uyarı, novelty) paradigması.

Yukarıdaki OİP paradigmalarının değerlendirmesini beklediğimiz kognitif süreçler sırasıyla; sürekli performans testi için yanıt inhibisyonu, sürdürülen dikkat, bağıl negatif değişim için bağlantılı iki olay arasında geçen sürede yanıtın hazırlanması

ve geciktirilmesi, motor planlama, çalışma belleği ve hazırlanan eyleme yönlendirilmiş dikkat ve yenilik paradigması içinde çalışma belleğinin güncellenmesi ve oriyantasyon işlevidir.

2.7. MS’te Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP)

Basit bir ödev sırasında mental aktivitenin zamanlamasını ve işlemlemesini yansıtan P3 dalgası MS’te yaygın olarak çalışılmıştır. Fakat, P3 latansı ve/veya genliği ve hastalık süresi, nörofizyolojik testler ve MRG arasındaki korelasyonlar hala tartışmalıdır (74,109). Piras ve arkadaşları ataklı MS hastalarında yaptıkları bir çalışmada, işitsel ve görsel oddball paradigmasında ve P1 (görselde), N1, P2 ve P3’ü incelemişlerdir. Sonuç olarak tüm hastalarda kayıt sırasında optik nörit mevcut olmasına karşın OİP’nin erken görsel ve işitsel bileşenlerde anlamlı sonuç elde edilememiş fakat P3’e ait latanslarda kontrollere göre anlamlı bir uzama ve genliklerde ise anlamlı bir düşme görülmüştür (85,87). Bu bulgular görsel ve işitsel uyaranların işlenişine farklı nöral yolların katılıyor olduğu ve bu farklı tipteki uyaranların işleyişinde farklı kaynakların etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (52,53)

Sailer ve arkadaşları MS hastaları ve kontrollerle yaptıkları OİP çalışmasında görsel bir ödev ve işitsel bir yenilik paradigması kullanarak N1, P3a ve P3b bileşenlerinin genlik ve latanslarını incelemişlerdir. MS hastalarının kontrollerle kıyaslandığı bu çalışmada sonuç olarak N1, P3a ve P3b bileşenlerinin genlik ve latansları ne görsel ne de işitsel paradigmada anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Buna karşın Polich çalışmasında, MS hastalarına ait P3 latanslarının kontrollere göre anlamlı derecede uzadığını bulmuştur.

Başka bir çalışmada Geisser ve arkadaşları, demanslı MS hastaları, demansı olmayan MS hastaları ve kontrollerde işitsel çift-oddball paradigmasında N1, P2 ve P3 bileşenlerinin genlik ve latansını karşılaştırmışlardır. Demanslı olmayan MS hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı bir fark bulmazken demanslı MS hastalarının N1, P2 ve P3 latanslarının kontrollere göre anlamlı derecede uzadığını bulmuşlardır.

Ruchkin ve arkadaşları (97), MS’li hastada ve eşleştirilmiş bir kontrol grubu ile işitsel ve görsel-mekansal uyaranları kullanarak çalışmışlardır. İşitsel uyaranlar sırasında MS hastaları, davranışsal sonuçları itibariyle kontrollerden çok daha fazla hata oranına sahipken, görsel-mekansal uyaranlarda kontrol grubundan farklı değildir. Aynı hastalardan elde edilen OİP verileri de bu sonuçların bir benzeridir. MS’li

hastalarla yapılan çalışmada bellek yükünün artışı, tutma sırasındaki OİP aktivitesi işitsel uyaranlar sırasında oldukça azalmış, görsel-mekansal uyaranlar sırasında etkilememiştir. Bu OİP verileri MS'li hastalarda çalışma belleğinin fonolojik döngüsüne ilişkin hasarlanmalar olduğunu göstermiştir. Burada OİP tekniğinin hastalarda hangi kognitif sürecin sağlam kaldığını, hangi sürecin de bozulduğunu gösterebildiğini görmekteyiz.

2.8. NB’te Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP)

Nöro-Behçet hastalığıyla ilgili şu ana kadar yapıldığını bildiğimiz tek bir çalışma bulunmaktadır. Gökçay ve arkadaşları, 18 nöro-Behçet hastasında (16 parenkimal NB, 2 vasküler NB) Fz ve Cz kanallarından aldıkları kayıtlarda işitsel oddball paradigmasını uygulamışlar ve oluşan P3 dalgasını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak P3 dalgası genliğinin nöro-Behçet’li hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediğini fakat latansın kontrollere göre anlamlı derecede uzamış olduğunu ileri sürmüşlerdir (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya dahil edilen 15 nöro-Behçet (NB) ve 14 multipl skleroz (MS) hastası, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. Multipl Skleroz ve Demiyelinizan Hastalıklar Biriminden Doç. Dr. Gülşen Akman-Demir ve arkadaşları tarafından aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir.

3.1.1.1. Çalışmaya alınma-dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri:

Çalışmaya, parankimal tutulumlu ve ataklı nöro-Behçet hastaları ve bunlara aşağıdaki özelliklere göre eşlenmiş yineleyici veya ikincil progresif MS hastaları alınmıştır. Behçet hastalığı tanısı için hastaların Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine, MS tanısı için ise Mc Donald kriterlerine uygun olmaları şartı aranmıştır.

Çalışma prospektif özelliktedir ve çalışmaya alınan tüm hastaların nörolojik muayenesi, özürlülük derecelendirmesi, frontal davranış envanteri, PASAT (İng: Paced Auditory Serial Additon Test; İşitsel Seri Toplama Testi) testi, Beck depresyon ölçeği, nöropsikiyatrik envanter, tek kişi tarafından yapılmıştır. Diğer nöropsikolojik testler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji laboratuvarlarında bu konuda uzmanlaşmış kişiler tarafından klinik tanıya kör olarak yürütülmüştür. Hastaların özürlülük derecelendirmesi ise Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeğine (ing: Expanded Disability Status Scale, EDSS) göre belirlenmiştir.

Her iki hastalık grubunu eşlemede göz önüne alınan faktörler:

1. Fiziksel özürlülük derecesi (EDSS) ($\pm 0,5$ puan),
2. Yaş (<5 yaş)
3. Eğitim düzeyi (± 3 yıl)
4. Hastalık süresi (MS hastalarında ilk ataktan sonra geçen süre; Behçet hastalarında nörolojik tutulumun ortaya çıkmasından sonra geçen süre alınmıştır)

5. Cinsiyet (mümkün olduğunca cinsiyet bakımından eşleştirilmeye çalışılmış, ancak uygun bir kontrol bulunamaması halinde farklı cinsiyetten hastayla eşleştirmeye izin verilmiştir).

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Ön planda spinal tutulumu olan hastalar,
2. Okur-yazar olmayan hastalar,
3. Hastalık sebebiyle tam görme kaybı bulunan hastalar,
4. Test uygulanamayacak kadar ileri kognitif bozukluğu olan hastalar,
5. Primer progresif MS ve NB hastaları çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu 15 (on erkek, beş kadın) sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Kontrol olgularının hiçbirinde kognitif bozulmayı düşündüren bir öykü, davranışsal semptom, ruhsal rahatsızlık veya sistemik hastalık hikayesi yoktu ve hiçbir psikoaktif madde ya da kortikal eksitabiliteyi etkileyebilecek ilaç kullanmıyordu. Denekler, yaşları ve eğitim düzeyleri hastalarinkine eş olacak şekilde belirlendi (Tablo 3.1) ve tüm olgular en az ilkokul mezunuydu.

3.1.3. Demografi

Tablo: 3.1. Deneklerin demografik istatistikleri.

	EDSS	Hastalık Süresi	Eğitim Süresi	Yaş	Cinsiyet
MS	2,4 ($\pm 1,7$)	7,9 ($\pm 5,9$)	8,2 ($\pm 3,8$)	37,8 ($\pm 8,4$)	9K/5E
NB	2,2 ($\pm 1,3$)	6,0 ($\pm 5,5$)	8,4 ($\pm 3,9$)	38,1 ($\pm 10,5$)	5K/10E
Kontrol	NA	NA	9,9 ($\pm 5,8$)	36,3 ($\pm 6,6$)	5K/10E

Bu çalışmada yukarıda demografik özellikleri verilen her üç grupta, kognitif süreçlerde ortaya çıkan beyin potansiyel değişimleri elektrofizyolojik olarak değerlendirildi. Bu amaçla, nöropsikolojik test skorlarının yanısıra Olaya-İlişkin Beyin Potansiyelleri (OİP) ölçüldü. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı doğrultusunda

gerçekleştirildi. Tüm denekler çalışma öncesi bir gönüllü bilgilendirme formu imzaladılar.

3.2 OİP Paradigmaları

Verileri oluşturmak için kullandığımız Yenilik (İng: Novelty) Paradigması, Sürekli Performans Testi (SPT, İng: Continuous Performance Test, CPT) ve Bağlı Negatif Değişim (İng: Contingent Negative Variation, CNV) Paradigması bilgisayar ortamına aktarılarak şu şekilde uygulandı:

3.2.1. Yenilik Paradigması

Dikkatin odaklanmasını gerektiren bir ödev sırasında, ödevden bağımsız, beklenmedik ve yeni bir uyarana karşı dikkatin otomatik olarak kaydırılmasını yansıtır. Yenilik paradigmasının frontal lob fonksiyonunu yansıttığı düşünülse de çeldirici uyarıların saptanması sırasında, frontal lobdaki dikkatsel mekanizmalarla birlikte hipokampal süreçlerin de aktive olması gerektiği düşünülmektedir.

Deneklere işitsel olarak, bir kulaklık aracılığıyla, 70 desibel şiddetinde ve 500 ms uzunluğunda, standart (1000 Hz ses), hedef (1500 Hz ses) ve novel uyarılar dinletildi. Hedef ve standart uyarılar için saf tonlar kullanılırken novel uyarı için köpek havlaması ya da kapı gıcirtısı gibi sürekli değişen ve çeldirici özelliği yüksek sesler uyarı olarak kullanıldı. Uyarılar arası süre 2000 ms idi. Toplam uyarı sayısı ise 300 olup bu uyarılardan hedef uyarının gelme olasılığı %15, novel uyarının gelme olasılığı %15 ve standart uyarının gelme olasılığı %70 olarak düzenlendi. Denekten ödev olarak sadece hedef uyarıları duyduğu zaman (ince ses, 2000 Hz) farenin sol düğmesine basması istendi. Kayıtlardan önce deneme yapılarak, deneklerin ince ses–kalın ses ayrımını tam olarak yapıp yapamadıkları kontrol edildi. Yenilik paradigmasında hedef uyarılara karşı elde edilen N1, P2 ve P3b potansiyelleri, ve novel uyarılara karşı elde edilen N1, P2, ve P3a potansiyellerinin genlik ve latansları değerlendirildi.

3.2.2. Bağlı Negatif Değişim (CNV)

Ayrık fakat birbiriyle bağlantılı iki olay arasında geçen sürede beyin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişimi yansıtır. Genellikle bu şekilde birbiriyle ilişkilendirilmiş iki uyarı arasında geçen sürede EEG’de frontal bölgede daha belirgin olmak üzere yavaş bir negatif kayma izlenir. Bu negatif kayma, uyarıcı nitelikteki ilk

uyarandan sonra dikkatin beklenen uyarana yönlendirilmesi ve ikinci uyarana karşı verilmesi gereken motor veya zihinsel yanıtın hazırlanması ve ikinci uyarana oluşana kadar geciktirilmesi süreçlerini yansıtır.

CNV paradigmasında birinci (koşullayıcı, S1) uyarıcı olarak bilgisayar ekranında 200 ms boyunca beliren mavi bir kare kullanıldı. 1500 ms sonra ikinci (uygulatıcı, S2) uyarıcı olarak ise kulaklık aracılığıyla işitilen 50 ms uzunluğunda (1000 Hz) saf bir ton kullanıldı. İkinci uyarıcıyla birinci uyarıcı arasındaki süre ise 8,5 s idi. Bu paradigmadaki birinci uyarıcıyı ikinci uyarıcının takip ettiği toplam 35 uyarıcı çifti verildi. Deneklerden ödev olarak mavi kareyi gördükten sonra işitsel uyarıcıyı işitir işitmez farenin sol düğmesine basmaları istendi. İki uyarıcı arasında geçen sürede ortaya çıkan yavaş negatif potansiyel kayma CNV potansiyelini oluşturmaktaydı. CNV potansiyeli, erken (500-1000ms) ve geç döneminin (1000-1500 ms) ortalama genlikleri ölçülerek nicelleştirildi.

3.2.3. Sürekli Performans Testi (SPT)

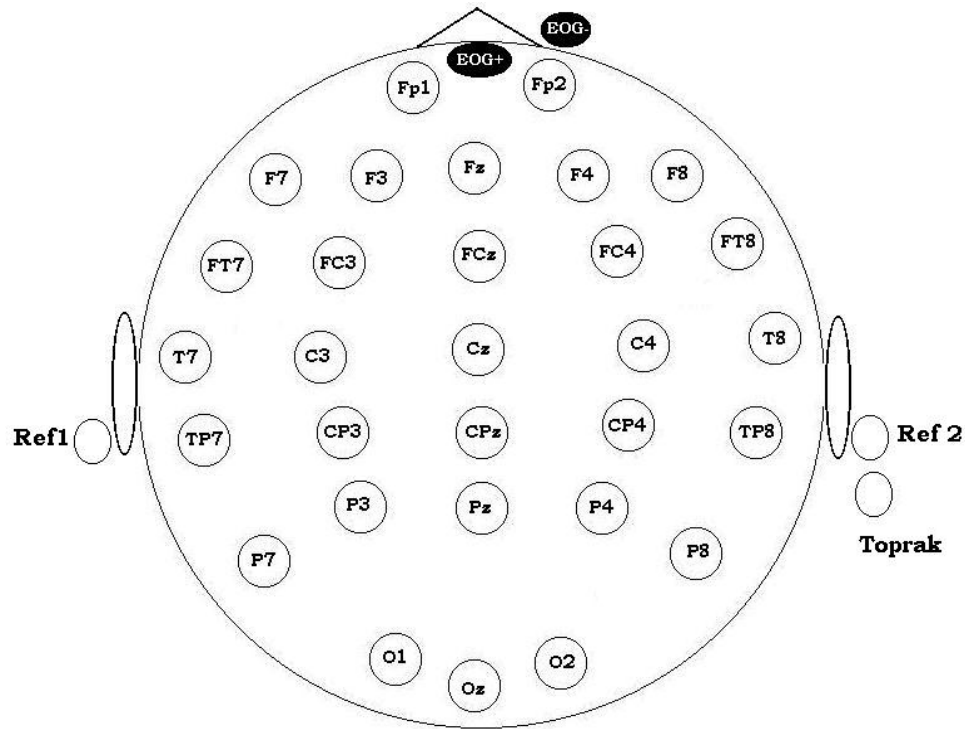
Sürekli performans testi başlıca yanıt inhibisyonu olmak üzere frontal yürütücü işlevleri değerlendirmek için tasarlanmış nöropsikolojik bir testtir. Dikkati ve çalışma belleğini ölçmek için kullanılmakla beraber aynı zamanda disinhibisyona da duyarlıdır.

Deneklerden, bilgisayar ekranına ardışık olarak 1500 ms'de bir çıkan ve ekranda 200 ms gözüken 12 harf (10 çeldirici [B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L], 1 koşullayıcı [A], 1 hedef [Z]) içinden A harfinden sonra gelen Z harfine karşı bilgisayar faresinin sol tuşuna basarak yanıt vermesi istendi. Bu paradigmadaki kullanılan harf uyarıcılarının miktarı ise 400'dü. Bunlardan %20'si koşullayıcı, %10'u Go koşulu, %10'u NoGo koşulu ve %60'ı çeldirici olacak şekilde düzenlendi.

SPT ile elde edilen A'dan sonra gelen Z (Go), A'dan sonra gelen çeldirici harf (NoGo), çeldirici harften sonra gelen Z (NoGo), çeldiriciden sonra gelen çeldirici (NoGo) koşullarından yalnızca A'dan sonra Z gelen ve bireyin tuşa bastığı koşullar (Go) ile A'dan sonra çeldirici harfin geldiği ve bireyin tuşa basmadığı koşullarda (NoGo) elde edilen OİP'ler değerlendirildi. Deneğin A'dan sonra Z'nin geldiği durumda yanıt verdiği Go ve A'dan sonra çeldiricinin geldiği durumda yanıt vermediği NoGo koşullarına karşılık gelen OİP'lerde P1, N140, P2 ve P3 potansiyellerinin genlik ve latansları ölçüldü.

3.3. Kayıt

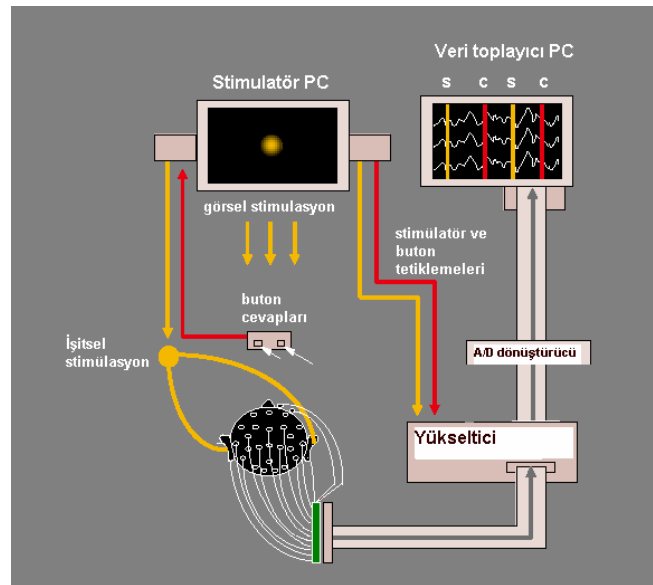
Kayıtlar, etrafında faraday kafesi olan ve sesten izole 2,5x3x3 m ölçülerinde loş olarak aydınlatılmış bir odada alındı. Olaya ilişkin potansiyeller uluslararası 10-20 sistemine göre Fp1, Fp2, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz, F3, FC3, C3, CP3, P3, O1, F4, FC4, C4, FC4, P4, O2, F7, FT7, T7, TP7, P7, F8, FT8, T8 TP8, P8 bölgelerine yerleştirilen 30 elektrottan, iki kulak memesinin ortalaması referans alınarak unipolar olarak kaydedildi (Şekil 3.1). Denekler sağ kulak memesinden topraklandı. “Easy Cap” elektrot yerleştirme sistemi kullanılarak halka elektrotlar, hastanın başına göre ayarlanabilen lateks bone üzerinedeki plastik halkalara yerleştirildi. Elektrotlar ve saçlı deri arasında iletken olarak Abralyt 2000 Jel kullanıldı. Hem dikey hem de düşey düzlemdeki göz hareketlerinin yaratacağı artefaktların izlenebilmesi için elektrookülogram (EOG) kaydı yapıldı. EOG, biri sağ gözün eksternal kantusunda diğeri ise nazyon bölgesinde olmak üzere yerleştirilen iki elektrottan bipolar olarak kaydedildi. EOG ve referans için Ag-AgCl disk elektrotlar ve EEG pastası kullanıldı. Kayıt öncesinde tüm elektrot dirençlerinin 30 k Ω altında olmasına dikkat edildi.



Şekil 3.1: Elektrotların, referansların ve EOG'lerin yerleşim şeması

Denekler yanıtları 2 düğmeli bir bilgisayar faresi aracılığı ile verdiler. Deneklerden 41'i baskın ellerinin sağ elleri olduğunu bildirirlerken, 2 NB hastası ambidekster, 1 NB hastası da solak olduğunu bildirdi. Bununla beraber, bu hastaların tümü bilgisayar faresini sağ elleriyle kullandılar. Deneklere uyarılar, oturur pozisyonda, 80 sm uzaklıktaki 15" bilgisayar ekranında, uyarılar ekranın merkezinde yer alacak şekilde, dikeyde ve düşeyde $3^{\circ}15'$ görme açısı içerisinde 4,5 x 4,5 sm boyutlarında gösterildi. Ekrana gönderilen görsel uyarılar gri fon üzerinde SPT ve CNV paradigmasının farklı koşulları ile uyumlu olacak şekilde, beyaz harflerden ya da mavi bir kareden ibaretti. Yenilik ve CNV paradigmalarına ait işitsel uyarılar ise 70 dB şiddetindeydi ve deneklere bir kulaklık aracılığıyla dinletildi. Kayıtlar sırasında kanalların tamamı izlendi.

Kayıtlar La Mont Medical Inc. şirketinin 32-kanallı EEG aleti ile sürekli ve sayısal olarak alındı. 0.1 Hz yüksek geçiren ve 70 Hz alçak geçiren filtre uygulandı ve 256 nokta/sn örnekleme hızı ile bilgisayara kaydedildi. Veri kümesinin elde edilmesinde uygun frekans aralığında yükseltilmiş EEG verisi bilgisayar ortamında işlenebilmek üzere sayısallaştırılarak kaydedildi ve bunun için analog/sayısal (A/D) dönüştürücü kullanıldı. Test sırasında, uyarı sunumunu yapan bilgisayarla EEG verilerini toplayan bilgisayar arasında kurulan iletişimde, uyarının sunum anı ve deneğin reaksiyon anıyla zamansal olarak kilitli EEG dilimleri belirlenerek, uyarı ve/veya yanıt ile ilgili beyin elektriksel yanıtları analiz edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: OİP kaydının yapıldığı oda ve uyarı-kayıt sisteminin basit şeması.

3.4. Analiz

3.4.1. Veri Analizi

Ham veriler değerlendirilmeden önce, 0,1-50 Hz arasında bant geçiren filtre kullanılarak gözden geçirildi ve artefaktlı bölgeler işaretlendi. Artefakt eliminasyonunun ardından SPT ve Yenilik paradigmaları için uyarandan 500 ms önce ve 1000 ms sonrası arasında yer alan 1500 ms'lik EEG dilimleri, CNV içinse ilk uyarandan 300 ms öncesi ile 1700 ms sonrası arasındaki 2000 ms'lik EEG dilimleri oluşturuldu. Her deney koşulu için EEG dilimlerinin ortalaması alındıktan sonra uyarandan 100 ms öncesi ile yanıt arasındaki ortalama genlik sinyalden çıkartılarak ölçülen potansiyeller izoelektrik çizgiye çekildi. Her gruptaki deneklerin ortalama potansiyellerinin ortalamaları alınarak büyük ortalamalar elde edildi. Büyük ortalamalarda belirgin tepe ve vadiler ve bunların yer aldığı zaman pencereleri belirlendikten sonra tek deneklerin ortalamalarında bu tepe ve vadilerin genlik ve latansları ölçüldü.

Görsel modalitede gerçekleştirilen SPT deneyinde görme alanlarından kaynaklanan P1, N140 potansiyelleri oksipital bölgeye lokalize olarak gözlenirken P3 potansiyeli tüm kafaya yayılmaktaydı. P3 potansiyeli Go koşulunda orta hat parietalde maksimuma ulaşırken, NoGo koşulunda ise orta hat santralde maksimuma ulaşan NoGo tipi P3 potansiyeli gözlemlendi. SPT'de P3 potansiyeli fronto-oksipital orta hat elektrotlarında (Fz, Cz, Pz, Oz) ölçülürken, P1 ve N140 potansiyelleri ise oksipital elektrotlarda (Oz, Oz, O2) ölçüldü. Büyük ortalamaların incelenmesinde P1-N140 60-180 ms arasındaki en pozitif ve en negatif tepeler olarak belirlenirken, P3a ve P3b ise 260-500 ms arasındaki en pozitif tepe olarak belirlendi ve tek deneklerin ortalamalarında bu tepeler saptanırken bu zaman pencereleri esas alındı.

İşitsel modalitede gerçekleştirilen Yenilik paradigmasında ise tüm kanallarda hedef uyaranlara karşı N1, P2, P3b, novel uyaranlara karşı ise N1, P2, P3a paterni elde edildi. Dolayısıyla Yenilik paradigmasında bu potansiyeller fronto-oksipital orta hat elektrotlarında ölçüldü (Fz, Cz, Pz, Oz). Büyük ortalamalarda N1 ve P2 potansiyelleri 80-250 ms arasındaki en negatif ve en pozitif tepe olarak gözlenirken, P3a ve P3b potansiyelleri ise 230-430 ms arasındaki en pozitif tepeler olarak görüldü. Bu nedenle, tek deneklerde ölçüm yapılırken bu zaman pencereleri esas alındı.

CNV paradigmasında ise, CNV potansiyeli S1 uyarısına karşı çıkan görsel yanıtı takiben işitsel S2 uyarısına kadar süren yavaş bir negatif kayma şeklinde gözlemlendi. CNV genlikleri fronto-okspital orta hat elektrotlarında (Fz, Cz, Pz, Oz) değerlendirildi. CNV’de 500-1000 ms ve 1000-1500 ms zaman pencerelerindeki yavaş negatif kaymanın ortalama genlikleri ölçüldü.

N1, N140, P1 ve P2 bileşenleri ölçülürken 1-30 Hz arasında, P3b ve P3a bileşenleri ölçülürken ise 0.1-10 Hz arasında sayısal filtreleme uygulandı. CNV’de 500-1000 ms ve 1000-1500 ms zaman pencerelerinin ortalama genlikleri ölçülürken ise 0.1-16 Hz arası sayısal filtre uygulandı.

Verilerin işlenmesinde İstanbul Üniversitesi Elektro-Nöro-Fizyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde Prof. Dr. Tamer Demiralp ve Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu tarafından geliştirilen yazılımlar kullanıldı.

3.4.2. İstatistiksel Analiz

MS, NB ve Kontrol grubuna ait bu değerler ve bunların topografik yayılımları, hastalık grubu (3 seviye) ve antero-posterior yayılım (4 seviye: Frontal, santral, parietal, oksipital) faktörlerini içeren yinelenmiş ölçümler için ANOVA testiyle analiz edildi. Anlamlı bulunan faktörler ve etkileşimler için farkın hangi gruplar arasında anlamlılık kazandığını belirlemek için ikili gruplarda (Kont-MS, Kont-NB, MS-NB) yeni ANOVA testleri uygulandı. Denek içi faktör (antero-posterior yayılım) için serbestlik derecelerine Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan 14 MS hastasının 9'u kadın 5'i erkek, 15 NB hastasının 5'i kadın 10'u erkek ve 15 kontrolün 5'i kadın 10'u erkekti. Bu fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Deneklerin demografik özellikleri.

	MS	NB	Kont	
	Ortalama/SS	Ortalama/SS	Ortalama/SS	p
EDSS	2,4 ($\pm 1,7$)	2,2 ($\pm 1,3$)	NA	NS
Hastalık Süresi	7,9 ($\pm 5,9$)	6,0 ($\pm 5,5$)	NA	NS
Eğitim Süresi	8,2 ($\pm 3,8$)	8,4 ($\pm 3,9$)	9,9 ($\pm 5,8$)	NS
Yaş	37,8 ($\pm 8,4$)	38,1 ($\pm 10,5$)	36,3 ($\pm 6,6$)	NS
Cinsiyet	9K/5E	5K/10E	5K/10E	NS

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Yenilik paradigmasının hedef ve novel uyarılarında, Sürekli Performans Testinin Go ve NoGo Koşullarında, ve CNV paradigmasında elde edilen olaya ilişkin beyin potansiyellerinin büyük ortalamaları sırasıyla Şekil 4.1., Şekil 4.2. ve Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Sürekli Performans Testinin Go ve NoGo koşullarına ait topografi haritaları Şekil 4.3.'te gösterilmektedir. Anlamlı farklar gösteren koşul ve uyarıların, analizleri yapılmış olan kanallardaki büyük ortalamalarını gösteren grafikler ise Şekil 4.5.(a-h)'te sıralanmıştır.

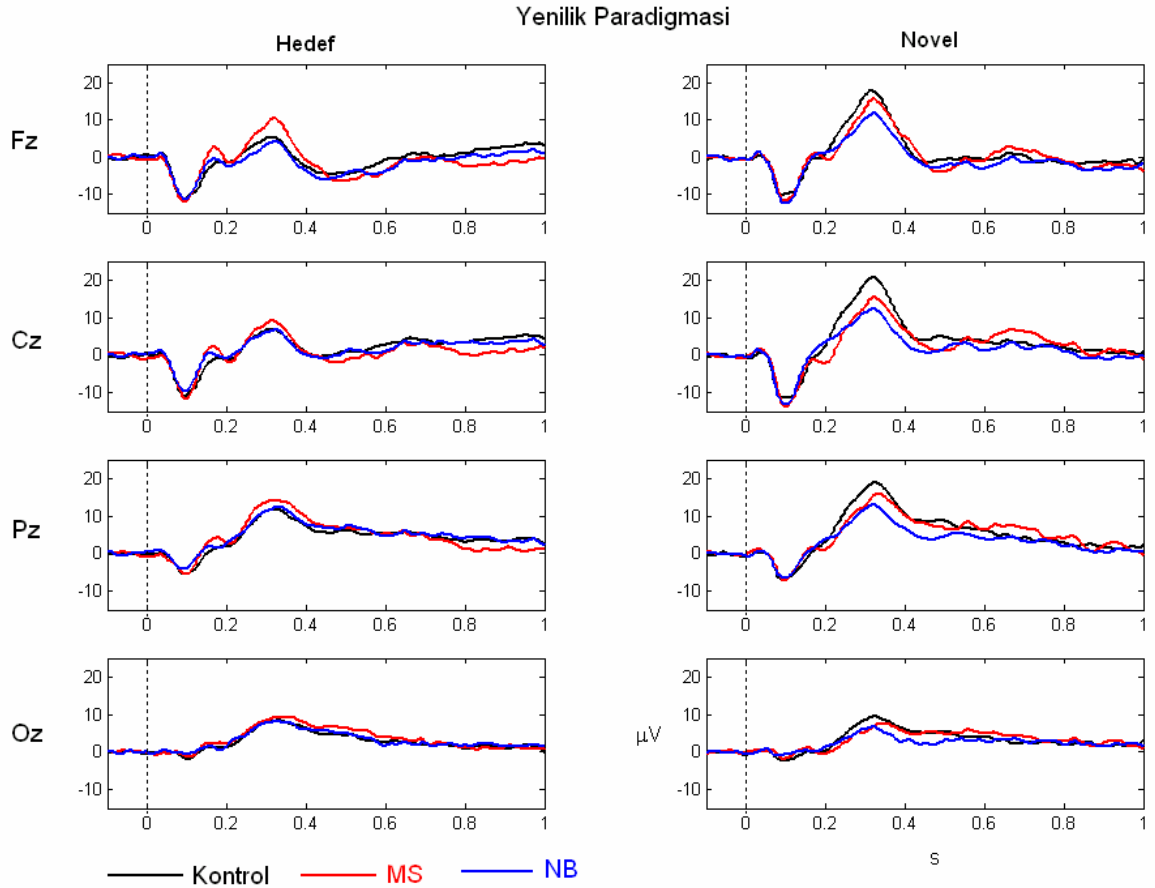
4.2.1. Yenilik (Novelty) Paradigması

4.2.1.1. N1 Dalgası

Yenilik paradigmasında gerek yeni gerekse hedef uyarılarla elde edilen potansiyelerde N1 dalgasının latans ve genlik değerleri, MS, NB ve kontrol gruplarında anlamlı fark göstermedi.

4.2.1.2. P2 dalgası

Novel Uyarı: Genliklerde gruplar arası fark yokken latansta anlamlı fark bulundu (Grup: $[F(2,41) = 3,86; p<0,03]$). Post-hoc analizlerde bu farkın NB grubunda MS grubuna göre anlamlı derecede daha uzun latanslardan kaynaklandığı saptandı. (MS-NB: $[F(1,27) = 9,10; p<0,006]$).



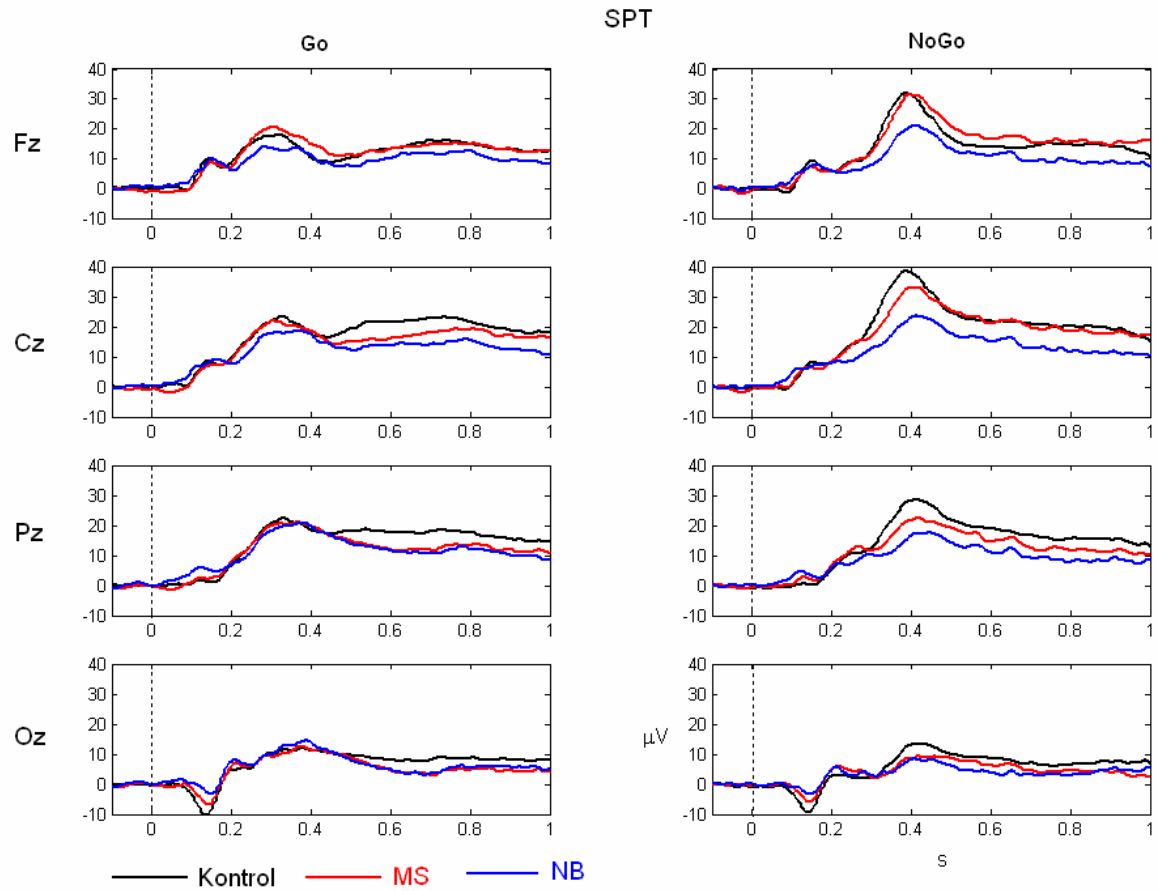
Şekil 4.1. : Yenilik Paradigmasına ait büyük ortalamalar.

Hedef Uyarı: Hedef uyarılarıyla elde edilen potansiyellerde P2 genliği gruplar arasında anlamlı fark gösteriyordu (Grup: $F(2,41) = 4,56; p<0,02$). Post-hoc analizlerde bu farkın hem MS grubunun (MS-KONT: $F(1,27) = 8,26; p<0,008$) hem de NB grubunun (NB-KONT: $F(1,28) = 4,90; p<0,04$) kontrol grubundan daha yüksek P2 genliklerine sahip olmasından kaynaklandığı saptandı. Latansta ise, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

4.2.1.3. P3 Dalgası

Novel uyaran (P3a): Novel uyaranlarla elde edilen potansiyellerde P3a genlikleri anlamlı fark göstermekteydi (Grup: $F(2,41) = 3,71$; $p < 0,03$). Post-hoc analizlerde bu farkın P3a genliklerinin NB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı (NB-KONT: $F(1,28) = 9,85$; $p < 0,004$). Bu genlik azalması santral bölgede daha belirgindi (AP*NB-KONT: $F(3,84) = 2,95$; $p < 0,063$) ve bunun sonucunda P3a genlikleri kontrol grubunda santral elektrotlarda maksimuma ulaşırken, NB grubunda parietal bir maksimum göstermekteydi. P3a dalgasının latansları ise gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. MS'te ise hem latans hem de genlik açısından bir fark görülmedi.

Hedef uyaran (P3b): Hedef uyaranlarla elde edilen P3b potansiyelinin genlik ve latansları gruplar arasında anlamlı fark göstermedi.



Şekil 4.2.: Sürekli Performans Testine ait büyük ortalamalar.

4.2.2. SPT (Sürekli Performans Testi)

4.2.2.1. N140 Dalgası

Gruplar arası genlik ve latans farklarında, Go ve NoGo koşullarının hiçbirinde istatistiksel anlamlılık görülmedi.

4.2.2.2. P1 Dalgası

Hem Go hem de NoGo koşulu için genliklerde gruplar arası fark yoktu.

Go koşulunun P1 latans değerleri anlamlı farklılık gösterdi (Grup: $[F(2,40) = 3,49; p<0,04]$). Post-hoc analizlerde bu farkın, NB'de latansın kontrollere göre anlamlı derecede uzamasından kaynaklandığı görüldü (NB-KONT: $[F(1,28) = 6,49; p<0,02]$).

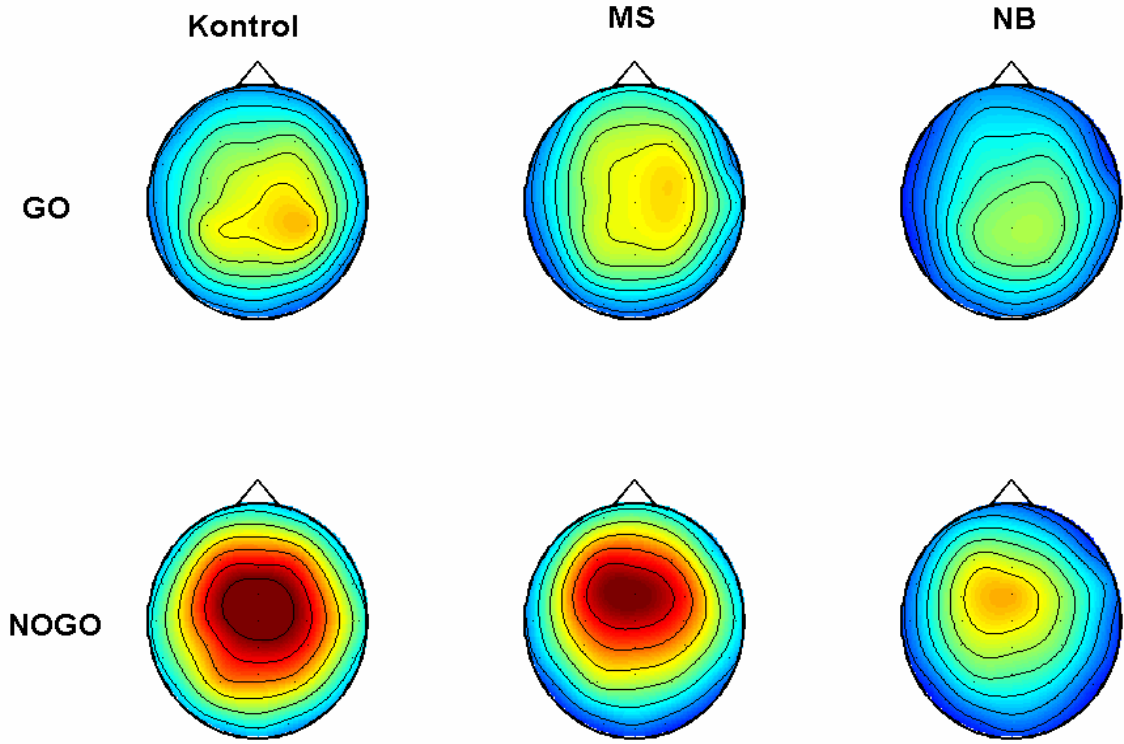
NoGo koşulunda gruplar arası latans farkının anlamlılığa yakın olduğu (Group: $[F(2,40) = 3,10; p<0,056]$) ve post-hoc analizlerde MS ve kontrol grupları arasında anlamlılığa yakın bir latans farkı (MS-KONT: $[F(1,26) = 4,00; p<0,056]$), NB ve kontrol grupları arasında ise anlamlı bir latans farkı olduğu görüldü (NB-KONT: $[F(1,28) = 5,16; p<0,03]$). NB grubunun latans değerleri kontrol grubundan daha uzundu.

4.2.2.3. P3 Dalgası

Go koşulu (Go-P3): Gruplar arasında genel olarak genlik ve latans açısından anlamlı fark yoktu. Ancak, NB grubunda frontosantral bölgeye ait genlikler MS grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (AP*MS-NB: $[F(3,78) = 5,31; p<0,009]$) ve frontosantral bölgedeki latans değerleri MS grubunun frontosantral bölge latans değerlerinden anlamlı derecede daha uzundu (AP*MS-NB: $[F(3,78) = 3,44; p<0,05]$).

NoGo koşulu (NoGo-P3): Gruplar arası genlik farkları anlamlı bulundu (Grup: $[F(2,40) = 6,03; p<0,005]$). Post-hoc analizlerde bu anlamlılığın NB grubunun genliğinin, hem MS (NB-MS: $[F(1,26) = 5,12; p<0,03]$) hem de kontrol grubuna göre (NB-KONT: $[F(1,28) = 13,06; p<0,001]$) anlamlı derecede daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü. Genliklerde gruplar arası topografik farklar anlamlı bulundu (AP*Grup: $[F(6,120) = 4,41; p<0,004]$). NB grubunda genlikler frontosantral bölgede MS ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (AP*NB-MS: $[F(3,78) = 7,77; p<0,003]$ ve AP*NB-KONT: $[F(3,84)$

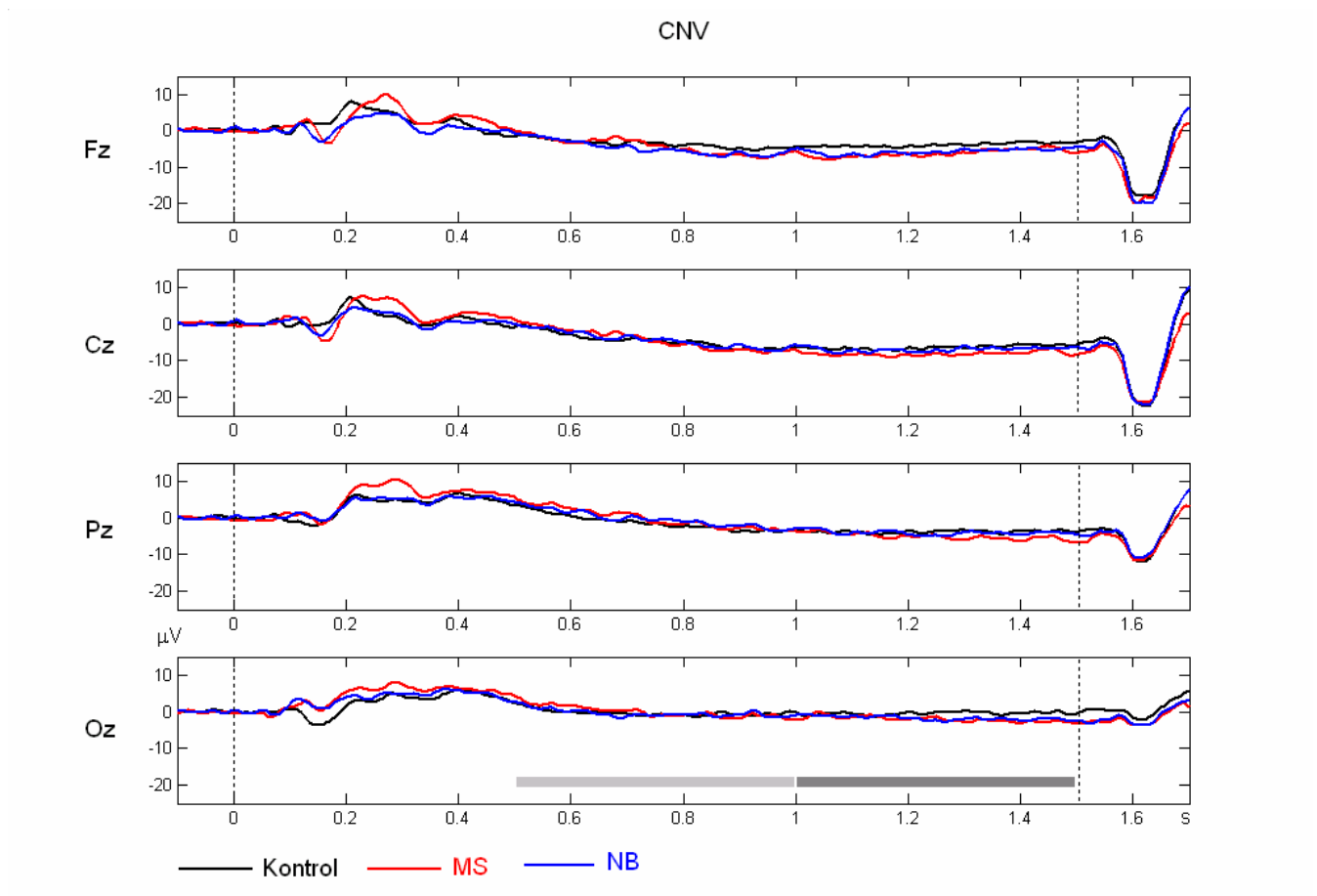
= 4,24; $p < 0,02$]). Latans değerleri ise, gruplar arasında hiçbir anlamlı farklılık göstermedi.



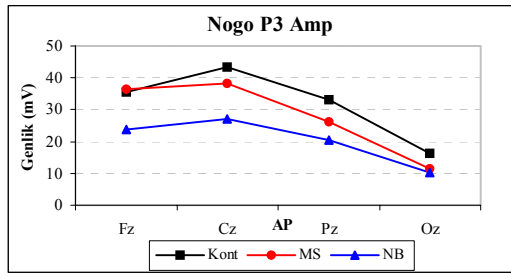
Şekil 4.3.: Sürekli Performans Testinin Go ve NoGo koşullarına ait topografik haritalar.

4.2.3. CNV (Bağıl Negatif Değişim)

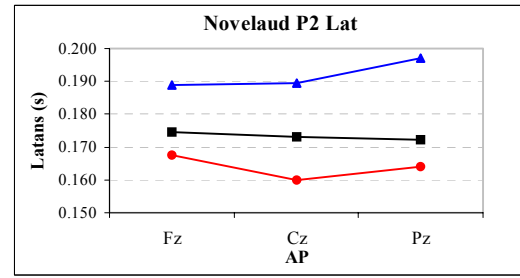
CNV paradigmasında hem 500-1000 ms hem de 1000-1500 ms dilimindeki ortalama değerler, MS, NB ve kontrol gruplarından hiçbirinde anlamlı fark göstermedi.



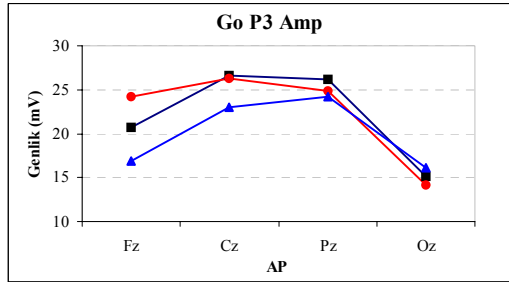
Şekil 4.4.: CNV paradigmasının büyük ortalamaları.



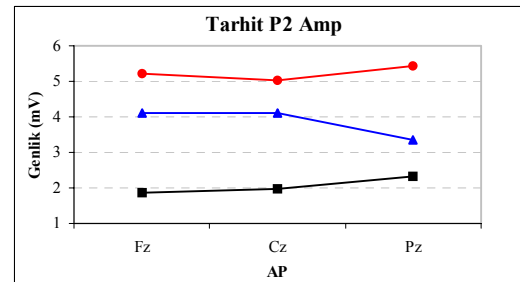
(a)



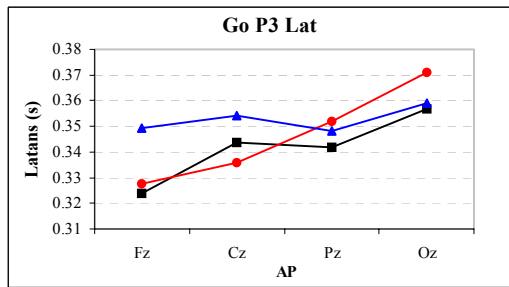
(e)



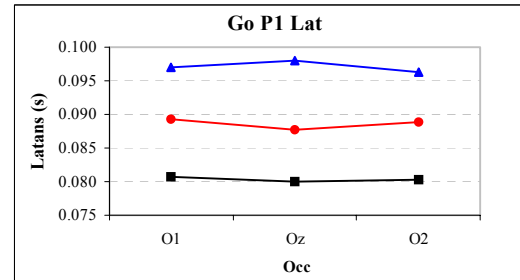
(b)



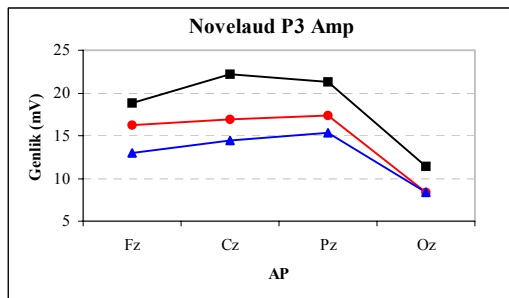
(f)



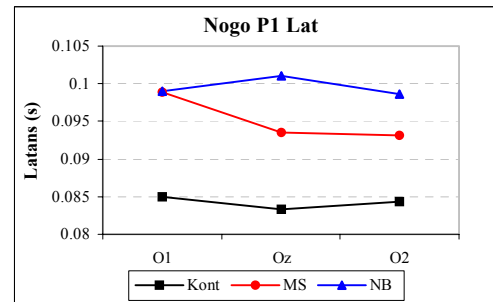
(c)



(g)



(d)



(h)

Şekil 4.5.: Yenilik Paradigmasının Yeni ve Hedef uyarılarında ve Sürekli performans testinin Go ve NoGo koşullarında anlamlı fark gösteren dalgaların, ölçülen kanallardaki değerlerinin büyük ortalamalarına ait grafikler.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen en belirgin bulgular şunlardı:

1. Görsel alandan elde edilen erken bir dalga olan P1 dalgasının latansı MS grubunda kontrollerden fark göstermezken NB grubunda kontrollerden anlamlı derecede daha uzundu. Bu latans uzaması hem Go hem de NoGo koşulunda elde edilen tutarlı bir bulguydu.
2. İşitsel modalitede gerçekleştirilen yenilik paradigmasında hedef uyaranlara karşı elde edilen P2 genliği hem MS hem de NB grubunda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti.
3. Yenilik paradigmasındaki novel uyaranlara karşı elde edilen P2 dalgasının latansı NB grubunda MS grubundan anlamlı derecede daha uzundu.
4. Yenilik paradigmasındaki novel uyaranlarla elde edilen P3a potansiyelinin genliği MS grubunda kontrollerden anlamlı fark göstermezken NB grubunda anlamlı derecede daha düşüktü.
5. SPT paradigmasında Go uyaranlarına karşı elde edilen P3 genlikleri NB grubunda frontosantral bölgede MS grubundan daha düşük genlikli ve daha uzun latanslıydı.
6. SPT paradigmasında NoGo uyaranlarına karşı elde edilen P3 genlikleri NB grubunda hem kontrol hem de MS grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. Bu fark frontosantral bölgede daha belirgindi.
7. CNV paradigmasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

NB’de P1 latansının hem Go hem de NoGo koşulunda kontrol grubuna göre uzamış olması primer görsel işlemedeki bozulmayı göstermektedir. P1 latansındaki uzamanın MS hastalarında görülmemiş olması, görsel uyarılma potansiyellerinin MS’deki değişimlerine ilişkin literatürdeki bazı bulgularla çelişmektedir. Literatürde MS’de tüm duysal modalitelerde duysal korteks yanıtlarının latansının uzadığı yönünde bulgu mevcuttur (73,110). Buna karşın, özellikle de MS’in ataklı formunu sergileyen hastalarda OİP kaydında ölçülen P1 latansının kontrollerden farklı bulunmadığını

gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (54,85). Görsel modalitede bu ölçümler genellikle difüz flaş uyarını veya periferik retinayı da uyaracak şekilde geniş açılı satranç tahtası şeklindeki bir uyaranda siyah ve beyaz karelerin yer değiştirmesiyle elde edilen pattern-reversal tipi uyarılarla elde edilmektedir. Bizim çalışmamızda görsel olarak fiksasyon noktası çevresindeki 3°15' lık açı içinde sunulan harflerle ise P1 latansında uzama saptanmamaktadır. Bizim çalışmamızda P1 latansının MS hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede gecikmemiş olması kullandığımız uyarıların klasik görsel uyarılma potansiyeli kayıtlamalarında kullanılanlar gibi yüksek ışık şiddeti veya kontrastlar içeren uyarılar olmamalarına ve fovea çevresine yoğunlaşan dar bir görme açısında yer alıyor olmaları nedeniyle latans uzamasının yeterince belirgin izlenememesine ve incelenen MS grubundaki hastaların genelde hafif düzeyde olmalarına bağlanabilir.

P2 genellikle N1-P2 bileşeninin ve “Verteks potansiyelinin” sonu olarak bildirilir. Deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N1 genliğinde bir artışa yol açarken P2 genliğinde bir azalmaya yol açar. Bu etki en iyi, uyarana dikkat edilmediğinde oluşan OİP’nin, aynı uyarana dikkat edildiğinde oluşan OİP’den çıkartılması ile değerlendirilebilir. Böyle bir çıkartma işlemi, 1978’de Näätänen ve arkadaşları tarafından “İşlem Negativitesi” (İng: Processing Negativity, PN) olarak adlandırılan, geniş negatif bir dalga oluşturur. Bu nedenle, PN’nin hem N1 hem de P2’yle toplanarak ve örtüşerek, dikkat edilen koşullarda negatif N1 potansiyelinin büyümesine fakat pozitif P2 potansiyelinin küçülmesine neden olduğu düşünülmektedir (65,66,71,72).

P2 dalgasının modülasyonunun uyarıların kategorizasyonunun ve dolayısıyla ödevle ilgili uyarının ilgisiz olandan ne kadar kolay ayırt edilebildiğinin bir göstergesi olduğu, böylece P2’nin uyarı sınıflandırmanın tamamlanmasıyla birlikte dikkatin uyarıdan çekilmesini yansıttığı ileri sürülmektedir. P2’nin genliği yaşlanmayla beraber lineer bir artış gösterir. Bu ise dikkat kaynaklarını uyarılardan geri çekme kapasitesindeki ilerleyen bozulmaya bağlanmaktadır (41). Bu etki frontal alanlarda en belirgindir ve muhtemelen ödevle ilişkisiz uyarıların enterferansını engelleyen beyin bölgelerinin burada bulunmasından kaynaklanmaktadır (27). Şizofrenlerde yapılan birkaç çalışma da bu görüşü destekliyor görülmektedir. Araştırmacılar, P2 bileşeninin şizofrenlerde normallerden daha büyük iken NoGo P3’ün ise normale göre daha küçük olduğunu bildirmişlerdir (78). Bu durum dikkatsel kaynakları uyarılardan geri çekme

yeteneğindeki bozulmayla beraber uygunsuz uyarının inhibisyonundaki bozulmayı da yansıtabilir.

Bu bağlamda, çalışmamızda hem MS hem de NB hastalarında kontrollere göre hedef uyarılarla oluşan P2 genliğindeki artış, MS ve NB hastalarının seçici dikkatlerinde ve uyarın kategorizasyonundaki bozulmaya yönelik bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Buna ek olarak, SPT paradigmasının sadece NoGo koşulunda oluşan P3 genliğinin, NB hastalarında hem MS hastalarından hem de kontrollerden anlamlı derecede daha düşük olması ve bu farkın frontosantral bölgede artıyor olması, MS hastalarından farklı olarak NB hastalarında bir disinhibisyon bozukluğu olduğunu göstermektedir.

MS hastalarında SPT paradigmasının Go koşulunda ve yenilik paradigmasının hedef uyarılarıyla elde edilen P3 potansiyellerine ait bir fark görülmemesi, literatürde oddball paradigmasındaki hedef uyarılara karşı P3 latansında uzama ve genliğinde düşme olduğunu bildiren çalışmalarla çelişkili görünmektedir (85,87). Bu çalışmalarda elde edilen Go P3 genliğindeki düşme ve latans uzamasının çalışma belleğindeki bozulmayı yansıttığı ileri sürülmüştür. Bizim incelediğimiz grupta bu bulgunun anlamlılığa ulaşmaması, hasta gruplarımızın genişletilmiş özürllük durum ölçeği ve klinik ölçütlere göre görece hafif olgulardan oluşmasına bağlı olabilir. Ancak, benzer genişletilmiş özürllük durum ölçeği skorlarına sahip olmalarına karşın, NB olgularında SPT'nin Go koşulunda frontal bölgede MS olgularına göre daha düşük genlikli ve uzun latanslı P3 elde edilmesi, frontal işlevler açısından NB olgularının benzer genel klinik özelliklere sahip MS olgularından daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir.

Yenilik paradigmasında P3a ve P3b'nin latanslarında anlamlı bir farkın görülmemiş olması, literatürde P3 farkının işitsel paradigmalarda görsellere göre daha az belirgin olması ve bu sürecin oluşumunu destekleyecek alternatif stratejilerin geliştirilmiş olmasına bağlanabilir. NB hastalarında Yenilik paradigmasının novel uyarılarına karşı kontrollere göre özellikle frontosantral alanda P2 latansının anlamlı derecede uzaması, hedef uyarın ve standart uyarılarla fazladan meşgul edilen dikkat kaynaklarının novel uyarının kategorizasyonunda gecikmeyi yansıtırken, anlamlı derecede düşük genlikli P3a elde edilmesi, ödevden bağımsız, beklenmedik ve yeni bir uyarana karşı dikkatin otomatik olarak kaydırılmasında bir bozulmayı yansıtmaktadır (28). Bu farkın MS hastalarında görülmeişi NB hastalarında dikkat süreçlerinin

dikkatin yeni ve beklenmedik koşullara yönlendirilmesi, yani oriyantasyonu kapsayan bir seviyede MS hastalarından daha ileri düzeyde bozulduğunun bir göstergesi olabilir.

MS ve NB hastalığının uzun vadeli oluşu, subkortikal tutulumlu olmaları, tekrarlayan ataklarının bulunması, ilerleyici seyretmeleri gibi açılardan birbirine paralel bir seyir izlemeleri uzun süredir bilinmektedir. Ancak, kognitif elektrofizyolojik ölçümler klinik mauyene bulguları açısından benzeşen hatta bazı durumlarda karışıklığa sebep olan bu hastalıkların aslında duysal ve kognitif süreçlerde bazı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.'dan Doç. Dr. Gülşen Akman Demir'in danışmanlığında Dr. Özgür Emir'in yaptığı çalışmada, çalışmamıza katılmış olan MS ve NB hastaları nöropsikolojik testlerle kognitif açıdan karşılaştırılmış ve NB olgularında çalışma belleği ve dikkat açısından MS'den anlamlı bir fark saptanmazken, kısa süreli bellekte ve yürütücü işlevlerde NB hastalarının MS hastalarından daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda, uygunsuz yanıtın inhibisyonu ve oriyantasyon yanıtında NB hastalarında gözlenen elektrofizyolojik bulgular, nöropsikolojik değerlendirmelerin NB'de frontal yürütücü işlev bozukluklarının daha ağır olduğu yönündeki sonucunu desteklemektedir. Ancak, nöropsikolojik testlerle dikkatin odaklanması sürecinde iki grup arasında fark saptanmamış olmasına karşın, elektrofizyolojik bulgular, oriyantasyon da dahil olmak üzere dikkatin odaklanmasının NB hastalarında MS hastalarına göre daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir.

Diğer bir önemli nokta, SPT testinin nöropsikolojik test olarak uygulanması ve davranışsal yanıtlarla değerlendirilmesi durumunda MS ve NB grupları arasında fark görülmemesine karşın, elektrofizyolojik ölçümlerde özellikle SPT'nin NoGo koşulunda NB hastalarının belirgin derecede daha bozuk yanıtlar ürettiklerinin ortaya konmasıdır. Bu nokta, nöropsikolojik değerlendirmelerin elektrofizyolojiyle eşzamanlı uygulanması durumunda duyarlılıklarının arttırılabileceğini göstermektedir.

Genel olarak MS ve NB olgularında morfolojik görüntüleme ile elde edilen bulgular ile kognitif bozukluğun derecesi arasında net bir bağıntı bulmak zordur. Kognitif işlevler, aynı olayın yinelenmesine karşı değişen bağlam, canlının gereksinimlerinde oluşan değişimler, motivasyon, beklenti v.b. çerçevesinde, beynin adaptif bir şekilde değişken yanıtlar üretmesi anlamına gelmektedir (107). Kognitif alanda ortaya çıkan bozukluğun ise belirli bir yerdeki patolojiden çok, çeşitli beyin

yapıları arasındaki dinamik etkileşimlerle ilişkili olması beklenmektedir. Elektrofizyolojik yöntemler, ve özellikle OİP, beynin bu tür dinamik etkileşimlerini nesnel şekilde ortaya koyabilecek işlevsel sinyalleridir (23).

“Prefrontal korteks” ve “frontal lob sendromu terimleri” genellikle frontal lobun paralimbik ve heteromodal bölgelerine karşılık gelir. Prefrontal korteks iki fonksiyonel eksenin kesişim bölgesi olarak düşünülebilir: biri çalışma belleği-yürütücü işlevler-dikkat (prefrontal ve posterior parietal kortekste transmodal üst merkezleriyle birlikte), diğeri sosyal davranış (prefrontal ve orbitofrontal paralimbik kortekste transmodal üst merkezleriyle birlikte). Kaudat çekirdek başı ve talamusun mediodorsal çekirdeği her iki fonksiyonel eksenin subkortikal bileşenleridir.

Subkortikal demans kognisyonda yavaşlama, hafıza bozuklukları, strateji oluşturma ve problem çözme gibi karmaşık entellektüel ödevlerde zorlanma, vizyospasyal anormallikler ve duygudurum ve afekte bozulmalarla karakterize klinik bir sendromdur. Subkortikal demans dejeneratif ekstrapiramidal hastalıklarda meydana gelmekle beraber inflamatuvar, enfeksiyöz ve vasküler durumlarda da belirlenmiştir. Histolojik, metabolik ve nörokimyasal araştırmalar hastalığın oluşumunun öncelikli olarak subkortikal nörotransmitter sistemlerin ve subkortikal yapıların veya subkortikal-frontal bağlantıların disfonksiyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Subkortikal demans, öncelikle serebral korteksi etkileyen Alzheimer tipi demans benzeri hastalıklardan nörofizyolojik ve anatomik olarak farklıdır. Subkortikal demansın klinik özellikleri, filogenetik ve ontogenetik olarak erken olgunlaşan yapılar tarafından yürütülen temel işlevlerin (motivasyon, duygudurum, zamanlama, uyanıklık) bozulmasını yansıtmaktadır. (38) Orbitofrontal ve medial frontal alanlardaki lezyonlar (paralimbik korteksi içeren frontal lob parçası) daha çok disinhibisyon sendromlarını ortaya çıkarırken, dorsolateral frontal lobdaki lezyonlar (heteromodal korteksi içeren kısımlar) daha çok hastanın yaratıcılığının, inisiyatifinin ve merakının kaybolduğu ve apati ve emosyonel küntlük sergilediği abulik sendroma neden olmaktadır (64).

Bu bağlamda, çalışmamızda benzer klinik seyir ve özürlülük derecelerine rağmen MS ve NB hastalarında OİP bulgularının farklılaşıyor olması, farklı fronto-striatal devrelerin etkilenimine bağlanabilir. NB grubunda özellikle yanıt inhibisyonu ve oriyantasyonda ortaya çıkan bozukluk orbito-fronto-striatal devrenin daha fazla

etkilenmiş olması gerektiğini düşündürmektedir. Buna alternatif olarak her iki hastalığın adı geçen devrelerdeki farklı yatkınlık tarzları ileri sürülebilir. Fronto-striatal devrelerin basal ganglionlar veya talamus gibi subkortikal bileşenlerini tutarak kognitif bozukluklara neden olduğu bilinen Parkinson ve Huntington hastalıkları ve progresif supranükleer paralizi subkortikal demansla ilişkilendirilmektedir bu bağlamda nöro-Behçet hastalığı da benzer yapılarıdaki tutulum yatkınlığı nedeniyle subkortikal demansla ilişkilendirilebilir. MS ise kortiko-subkortikal bağlantıları tutarak bir tür “subkortikal diskoneksiyon demansı” olarak isimlendirilebilecek bir tabloya neden olabilir (85,87). Devrelerdeki gri madde yapılarının tutulması daha kalıcı ve göreceli olarak ağır tablolara yol açarken, bağlantıları sağlayan ak madde yollarının tutulumu göreceli olarak daha fazla kompensasyona eğilim gösteriyor olabilir. Hem MS hem de NB hastalarının MRG bulgularında talamusa lokalize görülen lezyonların işlevsel bozukluklarının sadece NB’te ortaya çıkıyor olması ise, MS’teki lezyonların patofizyolojisinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Akman Demir G, Baykan Kurt B, Serdaroğlu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazıcı H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome Arch Neurol. 1996;53(7):691-694
2. Akman Demir G, Serdaroğlu P. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. Aktuel Tıp Dergisi 1997;2:2:101-103
3. Akman Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B and Neuro-Behçet study group. Clinical Patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. Brain 1999;2171-2181
4. Akman Demir G, Serdaroğlu P. Neuro-Behçet's disease; a practical approach to diagnosis and treatment. Practical Neurology 2002;2:340-347
5. Akman Demir G, Bahar S, Çoban O, Taşçı B, Serdaroğlu P. Cranial MRI in Behçet's disease; 134 examinations of 98 patients. Neuroradiology 2004;851-859
6. Alema G. Behçet's disease In: Vinken PJ, Bruyn GW(eds) Handbook of clinical neurology. N.Holland, Amsterdam 1978;vol 34:475-517
7. Alexander GE, Goldman PS: Functional development of the dorsolateral prefrontal cortex: an analysis utilizing reversible cryogenic depression. Brain Res 1978; 143:233–249
8. Alexander GE, DeLong MR, Strick P: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 1986; 9:357–381
9. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR: Basal gangliathalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions, in Progress in Brain Research, vol 85, edited by Uylings HBM, Van Eden CG, De Bruin JPC, et al. London, Elsevier, 1990; pp 119–146
10. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive Dysfunction in early onset Multiple Sclerosis: A reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001;58:1602-1606
11. Anlar O, Akdeniz N, Tombul T, Calka O, Bilgili SG. Visual evoked potential findings in Behcet's disease without neurological manifestations.Int J Neurosci. 2006;116(3):281-7

12. Atkinson C. M., Drysdale K. A., Fulham W. R., Event-related potentials to stroop and reverse stroop stimuli *International Journal of Psychophysiology*, 2003; 47:1-21
13. Baddeley AD. Working memory. In: Gazzaniga MS (baş editör). *The Cognitive Neuroscience*. 4th ed. The MIT Press, London, 1997; pp: 755-764
14. Bares M, Rektor I. Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2022–30
15. Başar E, Demiralp T, Schürmann M, Başar-Eroglu C, Ademoglu A. Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis and cognition. *Brain and Language* 1999; 66:146-183
16. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schurmann M., Oscillatory brain theory: a new trend in neuroscience. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 1999;18(3):56-66
17. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990;70:1–41
18. Bokura H., Yamaguchi S., Kobayashi S, Electrophysiological Correlates for Response Inhibition in Go/NoGo Task. *Clinical Neurophysiology*, 2001; 112:2224-2232
19. Brunia CH, van Boxtel GJ, Wait and see. A Review. *Int J Psychophysiol*. 2001;43(1):59-75
20. Charil A. ve ark., Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *NeuroImage*, 2003; 19:532–544
21. Comerchero MD, Polich J. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:24-30
22. Crowley KE, Colrain IM, A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2004;1388-2457
23. Cummings JL, Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *The British Journal of Psychiatry*.1986;149: 682-697
24. Cummings, Frontal-subcortical circuits and human behavior, a Review. *Arch Neurol*. 1993;50(8):873-80

25. Cummings JL: Anatomic and behavioral aspects of frontalsubcortical circuits, in Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex, vol 769, edited by Grafman J, Holyoak KJ, Boller F. Ann NY Acad Sci, 1995;1–13
26. Cutler RWP. Demyelinating disease. In: Dale DC, Federman DD, Cassel CK et al. Scientific American Medicine. New York Scientific American Inc. 1993; sec II, ch IX
27. Dempster FN. Inhibitory processes: a neglected dimension of intelligence. Intelligence 1991;15:157–73
28. Demiralp T, Ucok A, Devrim M, Isoglu-Alkac U, Tecer A, Polich J. N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. Psychiatry Research 2002; 111:167–179
29. Desmedt JE, Debecker J. Wave form and neural mechanism of the decision P350 elicited without pre-stimulus CNV or readiness potential in random sequences of near-threshold auditory clicks and finger stimuli. Electroencephal Clin Neurophysiol 1979; 47:648-670
30. Dhip-Jalbut S et al. Immunology of Multiple Sclerosis. Ann Allergy 1990; 64:433-444
31. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? Behavioral and Brain Sciences 1988; 11:355-372
32. Drewe EA: Go no-go learning after frontal lobe lesions in humans. Cortex1975; 11:8–16
33. Edwards SGM, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in Multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2001;104:214-223
34. Fallgatter A. J., Electrophysiology of the Prefrontal Cortex in Healthy Controls and Schizophrenic Patients: a Review. Journal of Neural Transmission, 2001; 108:679-694
35. Fallgatter A. J., Herrmann M. J., Electrophysiological assesment ofImpulsive Behavior in Healthy Subjects. Neuropsychologica, 2001;39:328-333
36. Feinsod M, Abramsky O, Auerbach E: Electrophysiological examinations of the visual system in multiple sclerosis J Neurol Sci 1973;20:161-175
37. Foong A, Ron MA. Neuropsychiatry: Cognition and Mood Disorders. Practical Neurology Multiple Sclerosis, 2003:115-125

38. Fuster J, The Prefrontal Cortex Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe. Second edition, Raven Press, New York, 1989; 150-184, 209-252
39. Fuster JM: Memory and planning: two temporal perspectives of frontal lobe function, in Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe, edited by Jasper HH, Riggio S, Goldman- Rakic PS. New York, Raven, 1995; pp 9–18
40. Ganong WF, Tıbbi fizyoloji, Çeviri Ed. Doğan A. 19. Baskı, İstanbul: Barış kitabevi, 1999;88-124, 203-213., Guyton AC, Hall JE, Textbook of Medical Physiology. 9th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; 565-620
41. Garcia-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguiere F. Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs. neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. Neuropsychologia 1992;30(8):723–41
42. Goldman PS, Rosvold HE: The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile rhesus monkeys. Brain Res 1972; 43:53–66
43. Goldman PS: An alternative to developmental plasticity: heterology of CNS structures in infants and adults, in CNS Plasticity and Recovery of Function, edited by Stein DG, Rosen J, Butters N. New York, Academic Press, 1974; pp 149–174
44. Goldman-Rakic PS: Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational knowledge, in Handbook of Physiology, vol 5, edited by Plum F, Mountcastle V. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1987; pp 373– 417
45. Goldman-Rakic PS, Selemon LD: New frontiers in basal ganglia research. Trends Neurosci 1990; 7:241–244
46. Goldman-Rakic PS, Selemon LD: Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. Schizophr Bull 1997; 23:437–458
47. Golob E.J., Ovasapyan V., Starr A., Event-related potentials accompanying motor preparation and stimulus expectancy in the young, young-old and oldest-old. Neurobiology of Aging, 2005;26:531–542
48. Goodin DS: Event related (endogenous) potentials. In: Aminoff MJ. Eds. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 3rd Ed. New York: Churchill Livingstone, 1992;627-648
49. Gökçay F., Çelebisoy N., Kısabay A., P300 and neuropsychological evaluation in Behçet's disease with and without neurological manifestations. Journal of Neurology, 2004;251:676–679

50. Hadfeld MG, Aydın F, Lippman HR, Sanders KM. Clinical Neuropathology 1997;vol 16(2):391-393
51. Hanağası AH. Amyotrofik lateral skleroz hastalığında nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller. İstanbul Üniversitesi İTF Nöroloji AD, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1998
52. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995a;94:191–220
53. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995b;94:229–50
54. Halliday AM, Mushin J: The visual evoked potential in neuroophthalmology, in Sokol S (ed): *Electrophysiology and psychophysics: Their use in ophthalmic diagnosis (Int Ophthalmol Clinics)*. Boston, Little, Brown, 1980; sf 155-183
55. Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 1973;182: 177-180
56. Hohner WG. Temporal lobe involvement in MS patients with Psychiatric disorders. *Arch Neurol* 1987;44:187-190
57. Julien J et al. MS: An overview. *Biomed and Pharmacother* 1989;43:335-346
58. Kawakita H, Nishimura M, Satoh Y, Sihibata N. Neurological aspects of Behçet's disease. A case report and clinicopathological review of the literature in Japan. *J Neurol Sci* 1967;5:417-439
59. Kinkel RP ve ark. Multiple Sclerosis. In: Conn Hfed. *Current Therapy*. 1996; 883-893
60. Lopes Da Silva FH. Dynamics of EEGs as signals of neuronal population: Models and theoretical considerations. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd Ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1993; 63-77
61. Lublin FD et al for the National MS Society (USA) Advisory Committee. Clinical Trials of New Agents in MS. *Neurology* 1996;46:907-91
62. Martyn CN. The epidemiology of MS In: Matthews WB, Compton A, Allen IV, Martyn CN, eds. *McAlpine's MS*. New York. NY: Churchill Livingstone.1991; 3-40

63. Mega MS, Cummings JL: Frontal-subcortical circuits in neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358–370
64. Mesulam M M., Principles of behavioral and cognitive neurology, second edition, Oxford University Press, New York, 2000;1-256
65. Michie PT, Bearpark HM, Crawford JM, Glue LC. The nature of selective attention effects on auditory event-related potentials. *Biol Psychol* 1990;30(3):219–50
66. Michie PT, Solowij N, Crawford JM, Glue LC. The effects of between-source discriminability on attended and unattended auditory ERPs. *Psychophysiology* 1993;30(2):205–20
67. Minden SL et al. Affective disorders in Multiple Sclerosis: Review and recommendation for clinical research. *Neurol* 1990;47:98-104
68. Monastero R. ve ark., Cognitive impairment in Behcet's disease patients without overt neurological involvement. *Journal of the Neurological Sciences*, 2004; 220:99–104
69. Moscovitch M, Umiltà C. Conscious and Nonconscious Aspects of Memory: A Neuropsychological Framework of Modules and Central Systems, In Lister RG (Eds.) *Perspectives on Cognitive Neuroscience*, Weingartner, New York, Oxford University Press, 1991; pp. 229-267
70. Naatanen R, Gaillard AW, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*. 1978; 42: 313-29
71. Naatanen R, Michie PT. Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol*. 1979;8(2):81–136
72. Naatanen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*. 1987;24(4):375–425
73. Namerow NS, Enns N: Visual evoked responses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1972;35:829-833
74. Newton MR, Barrett G, Callanan MM, et al. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain*. 1989; 112:1637–60
75. Niedemeyer E. , Da Silva F.L., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1993;597-612

76. Nocentini U, Rossini PM, Carlesimo GA et al. Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of Multiple Sclerosis correlation with MRI findings. *European Neurology* 2001;45:11-18
77. O'Connor P, MSc, FRCPC, on behalf of the Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis. *Neurology*, 2002;59(Suppl 3):1-33
78. O'Donnell BF, Hokama H, McCarley RW, Smith RS, Salisbury DF, Mondrow E, Nestor PG, Shenton ME. Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *Int J Psychophysiol* 1994;17(3):219-31
79. O'Duffy JD. Behçet syndrome. *New Engl J Med* 1990;322(5):326-328
80. Okada YC, Kaufman L. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephal Clin. Neurophysiol* 1983;55:417-426
81. Öktem Tanör Ö, Baykan Kurt B, Gürvit H, Akman Demir G, Serdaroğlu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with Neuro-Behçet disease. *J Neurol* 1999;246:113-119
82. Petrides M, Pandya DN: Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1984; 228:105-116
83. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG et al. Guidelines for neuropsychological research in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47:94-107
84. Piras ve ark., Halliday AM, McDonald WI, Mushin J: Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982-985
85. Piras R, Magnano I, Canu EDG, Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003;74:878-885
86. Polich J., P300 clinical utility and control of variability. *J. Clin. Neurophysiology*, 1998;15,14-33
87. Polich J, Romine JS, Sipe JC, Aung M, Dalessio DJ P300 in multiple sclerosis: a preliminary report *Int J Psychophysiology*. 1992;12(2):155-63
88. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*. 2000; 38: 3-19

89. Polich J: Theoretical Overview of P3a and P3b. In: Polich J (ed). *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, 2003;83-98
90. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, Lamantia AS, McNamara JO. *Neuroscience*. Massachusetts: Sinauer, 1997;465-482
91. Regan D., *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Elsevier, Amsterdam, 1989;195-248,436-451
92. Riccio CA, Reynolds CR, Lowe P, Moore JJ, The continuous performance test: A window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology*; 2002;17:235-272
93. Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, *The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive functions*. Oxford university Press, New York, 2000;117-120
94. Rockstroh B, Johnen M, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N, Rudolph K, Ostwald J, Schnitzler HU. The pattern and habituation of the orienting response in man and rats. *Int J Neurosci*.1987;37(3-4):169-82
95. Rohrbaugh JW, Syndulko K, Lindsley DB. Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science*.1976;191(4231):1055-7
96. Royall DR., Lauterbach EC., Cummings JL., *Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research*, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.2002;14:377–405
97. Ruchkin DS, Grafman J, Krause G, Johnson Jr R, Canoune HL, Ritter W. Event-related brain potential evidence for verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117:289-305
98. Rubinstein LJ, Ulrich H. Meningo-encephalitis of Behçet's Disease: Case report with pathological findings. *Brain*.1963;19:95-101
99. Sailer M., Heinze H.J., Tendolkar I., Influence of cerebral lesion volume and lesion distribution on event-related brain potentials in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001; 248:1049–1055
100. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284–91
101. Seltzer B, Pandya D: Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*.1989;281:97–113

102. Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome, A prospective study. Arch Neurol 1989; 46:265-269
103. Shimizu T, Ehrlich G, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism.1979;8(4):223-260
104. Siva A, Kantarcı H, Saip S, Altıntaş A, Hamuryudan V, Islak C, Koçer N, Yazıcı H. Behçet's disease; diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001;248:95-103
105. Smith ME, Halgren E. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. Electroencephal Clin Neurophysiol 1990; 76:235-248
106. Skinner ve Yingling, Regulation of Slow Potential Shifts in nucleus Reticularis Thalami by the mesencephalic Reticular Formation and the frontal granular cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1976;40(3):288-96
107. Squires KC, Squires NK, Hillyard SA., Decision-related cortical potentials during an auditory signal detection task with cued observation intervals. J Exp Psychol Hum Percept Perform. 1975;1(3):268-79
108. Thompson AJ et al. Serial gadolinium-enhanced MRI relapsing remitting Multiple Sclerosis of varying disease duration. Neurology 1992;42:60-63
109. Tourtellotte WW, Syndulko K, Jennings P. Use of P300 and a dementia rating scale in the evaluation of cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl.1984;101:32-4
110. Wilson WB, Keyser RB: Comparison of the pattern and diffuse light visual evoked responses in definite multiple sclerosis. Arch Neurol 1980;37:30-34
111. Yaltkaya K. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. İçinde: Yaltkaya K, Nuzumlalı D. (Eds.) Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Dern. Yay. İzmir, 1994;s.1-21
112. Yurdakul S., Günaydın I., Tüzün Y., Tankurt N., Pazarlı H., Özyazgan Y., Yazıcı H., The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheum 1988;15:820-822

FORMLAR

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın Gönüllü Katılımcı,

Katılacağınız çalışmada sizden sestten izole, loş aydınlatmalı bir odada kafa deriniz üzerine bir iletken madde sürüldükten sonra yerleştirilecek elektrotlar ve elektrotların yerinde durmasını sağlayacak bir başlık aracılığı ile elektroensefalografi kullanılarak olaya ilişkin potansiyel kayıtları alınacaktır.

Bu amaçla toplam 30 elektrot kafa derisi üzerine, 2 elktrot sol gözünüzün iki yanına 2'şer elektrot da klipsler aracılığı ile kulak memelerinize yerleştirilecektir.

Bu süre zarfında sizden başlıca 3 farklı kayıt alınacaktır. Bu kayıtlarda yenilik paradigması, CNV ve sürekli performans testlerinin bilgisayar versiyonları uygulanacak bir başka deyişle bilgisayarda bazı şekilleri izlemeniz veya kulaklıkla verilen bazı sesleri dinlemeniz istenecek ve sizden bilgisayar faresinin sol düğmesine basarak bazı ödevleri yerine getirmeniz istenecektir.

Bu işlemin tamamı yaklaşık olarak 2 saat sürecektir. Bu işlemler sırasında elektrotların cilt üzerindeki basıncı nedeniyle hafif bir baş ağrısı hissedebilirsiniz. Kapalı alanlardan rahatsız oluyorsanız kapalı bir odada bulunmanın rahatsızlığını yaşayabilirsiniz. Bu durumlar ortaya çıktığı taktirde kayda ara verilip başağrınız dinene kadar kayıt odası dışına alınarak dinlenmeniz sağlanacaktır.

30 gönüllünün katılacağı bu araştırmanın sonucunda multipl skleroz ve nöro-Behçet hastalıklarının muayenesinde yeni ve objektif bir muayene yöntemi geliştirilmiş olacak ve klinikte ayrımı zor olan bazı olgularda maliyeti az olan bir yöntem ile tanıya gidilmesi mümkün olacaktır.

Bu işlem nedeniyle herhangi bir zarar görmeniz durumunda çalışma sorumlusu Sayın Prof. Dr. Tamer Demiralp, Fizyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi ile ilişkiye geçebilirsiniz.

Bu çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızı, katılımda gönüllülüğün esas olduğunu ve bu çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğunuzu, isminizin saklı tutulacağını, etik kurulların ve resmi makamların size ait tıbbi bilgilere ulaşabileceğini, araştırma sırasında ortaya çıkan, sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bunun, size veya yasal temsilcilerinize bildirileceğini, açıkça hatırlatırız. Çalışmaya katılmanız halinde sizden elde edilecek veriler araştırmacıların seçimi doğrultusunda çalışmaya dahil edilmeyebilir.

İsteddiğiniz aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Bu araştırma ile ilgili herhangi bir masraf şahsınıza veya bağlı olduğunuz sağlık kurumu veya sigortasına yansıtılmayacaktır, size de çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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

Gönüllünün adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
 Yerel Etik Kurulu



Sayı : 737

Tarih : 09.11.2004

Konu :

Sayın, Prof.Dr.Tamer DEMİRALP
Fizyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi: 23.09.2004 tarih, 563/2004 sayılı yazınız.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz, Yüksek Lisans Öğrencisi Sinem KARA'nın yürüteceği "Multiple Skleroz ve Nöro-Behçet Hastalıklarında Kognitif Süreçlerdeki Bozuklukların Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri ile (OİP) incelenmesi " başlıklı çok merkezli tez çalışması kurulumuzda incelendi, etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Bilgilerinize saygılarımla sunarım.

Prof.Dr.Ahmet GÜL
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

EKİ:Tutanak

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi: 06.10.2004
Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salonu
Toplantı Sayısı: 09
Prot.No.Sayısı :

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Tamer DEMİRALP'in sorumlu araştırmacılığını üstlendiği, Yüksek Lisans Öğrencisi Sinem KARA'nın yürüteceği "Multiple Skleroz ve Nöro-Behçet Hastalıklarında Kognitif Süreçlerdeki Bozuklukların Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri ile (OİP) incelenmesi " başlıklı çok merkezli tez çalışması çalışma kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet GÜL

Prof.Dr.Mübeccel DEMİRKOL

Prof.Dr.Berrin UMMAN

Prof.Dr.Cahide GÖKKUŞU

Prof.Dr.Koray ACARLI

Prof.Dr.Selim BADUR

Prof.Dr.Aykan CANBERK

Prof.Dr.Pınar SAİP

Prof.Dr.Beyhan ÖMER

Prof.Dr.Oğuzhan ÇOBAN

Prof.Dr.Veli UYSAL

Prof.Dr.Kamil PEMBEÇİ

Prof.Dr.Nuran YILDIRIM

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fatma Sinem	Soyadı	Kara
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	26/04/1979
Uyruğu	T.C.		
Tel	05336262165	Email	sinemkara@hotmail.com

Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise / Fakülte, Üniversite	Mezunet Yılı
Fakülte	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2003
Lise	FMV Ayazağa Işık Lisesi	1997

Yabancı Dilleri

	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İtalyanca	orta	orta	orta
Fransızca	zayıf	zayıf	zayıf

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	var
SPSS	var
Matlab	var