

# Sağlıklı Bireylerde ve Kognitif Etkilenmesi Olanlarda Kokusal ve Görsel Elektrofizyolojik İncelemelerin Tanıya Katkısı ve Nöropsikolojik Test Sonuçlarıyla İlişkisi

## The Contribution of Olfactive and Visual Electrophysiological Tests to Diagnosis in Healthy and Cognitively Affected Individuals and its Relation to Neurophysiological Test Results

Mehmet Tayfun KAŞIKÇI

Çanakkale Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Çanakkale

### Öz

Çalışmamıza unutkanlık yakınması tanımlayan ya da bu yakınma ile getirilen 45 olgu ile yakınması olmayan ve nörolojik muayeneleri normal bulunan 39 olgu alınmış ve olguların tümünde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Servisi Nöropsikolojik Test Bataryası, Koku Tarama Testi, Normal ve Koku ile aktive edilmiş EEG, Görsel Uyandırılmış Yanıtlar ile Olaya İlişkin Potansiyel incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Koku Tarama Testinde normal olgularda ortalama koku skoru 8 ve alt sınırı 5 olarak bulunmuş, koku skorları ile yaş ve nöropsikolojik incelemeler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Koku skorlarının hasta grupları ile karşılaştırılmalarında elde edilen sonuçlar anlamlı bulunmuştur. EEG incelemelerinde gerek normal gerekse hasta gruplarında özgün anormallikler saptanmamış ve çoğunluğunda normal EEG bulguları saptanmıştır. Ancak koku uyararı ile birlikte anormal EEG oranlarında artma izlenmiş ve artış özellikle kötü koku uyarımında belirginleşmiştir. Görsel Uyandırılmış Yanıt Çalışması binoküler olarak gerçekleştirilmiş ve normal olgular ile hastalarda saptanan belirgin anormallik P100 genliğinde düşme olmuştur. P100 genliği ile koku skorları ve yaş arasında normal olgularda anlamlı ilişki saptanmış, hastalarda ise bu ilişki saptanmamıştır. Olaya İlişkin Potansiyel incelemelerinde normal inceleme sonrası ayrıca kokusal uyararı uygulanmış ve belirgin anormallik olarak normal olgularla kıyaslandığında P3 genliğinde düşme, Alzheimer Hastalığı grubunda ise P3 latansında uzama saptanmıştır. Özellikle kötü koku uyarımında benzer bulguların belirginleştiği gözlenmiştir. Çalışma sonucunda klinik ve elektrofizyolojik olarak kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde yaptığımız testlerin geliştirilerek uygulanmasının yararlı olacağı kanısı oluşmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kognitif Etkilenme, Koku Tanıma, Olaya İlişkin Potansiyeller

### Abstract

This study includes 45 patients with memory complaints and 39 normal subjects. All participants were examined with neuropsychological test battery, smell identification test, EEG, olfactor evoked EEG, visual evoked responses and event related potential studies. Mean score in smell identification test was 8 and cut off score was 5. There was significant relation between smell scores and neuropsychological test scores. Significant results were found in the patient group. In EEG examination, specific abnormalities were detected neither in normal nor patient groups and majority of the EEGs were normal. However smell stimulation increased the rate of abnormal EEG findings where the noxious smells especially increased the abnormality rate. Visual evoked response study performed as binocular and major abnormality between the patients and normal subjects was decrease in the P100 amplitudes. In the normal subjects, there were significant relationships between the amplitude of the P100 waves and smell scores and age although it was not observed in the patient group. In the event related potential studies olfactor stimulation was performed after routine examination and main abnormality was found as decrease in the P3 amplitude in the patient groups. In the Alzheimer patients group there was increase in the latency of P3 wave. Noxious smells strengthened these findings. As a conclusion in the evaluation of the cognitive disorders such procedures may be useful and may provide additional information.

**Keywords:** Cognitive Impairment, Event Related Potentials, Smell Identification

### Giriş

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) normal yaşlanma ile Alzheimer Hastalığı arasındaki klinik durumu tanımlar. HKB tanısı konulan olguların Alzheimer Hastalığı'na dönüşümü yıllık %6-25 düzeyindedir ve bu oran Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından belirtilen yıllık Alzheimer

Hastalığı'na yakalanma oranı olan %1-2'ye göre belirgin yüksektir (1,2).

Alzheimer Hastalığı'nda nörofibriler yumaklar öncelikle transentorinal, entorinal kortekste görülmekte, ardından diğer temporal lob yapıları ile orbitofrontal kortekse yayılmaktadır (3). En belirgin lezyonlar entorinal, peririnal kortekste, subikulum, amigdala ve ilgili bağlantı alanlarında gözlenmekte olup koku bilgisinin işlenmesinde önemi olan entorinal bölge erken dönemde etkilenmektedir (3,4).

Koku tanıma ve ayırt etme işlevinin kognitif etkilenmesi olan olgularda başlangıçta öncelikli olarak bozulduğu, bu bozulmanın kognitif etkilenmenin patolojik süreciyle koşut gittiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (5). Bu bilgi doğrultusunda koku tarama testleri ile kognitif etkilenmenin erken evrelerinde tanı koyabilme

ORCID No  
Mehmet Tayfun KAŞIKÇI 0000-0001-7256-6191

Başvuru Tarihi / Received: 06.07.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 15.08.2019

Adres / Correspondence : Mehmet Tayfun KAŞIKÇI  
Çanakkale Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Çanakkale

e-posta / e-mail : dr\_mtayfun@yahoo.com

çabaları da inceleme yöntemlerinden birini oluşturmaktadır (6).

Kognitif etkilenmesi olan olgularda beynin elektrik aktivitesinde ki olası farklılıklar klasik ve en yerleşmiş elektrofizyolojik yöntem olan elektroensefalografi (EEG) ile gösterilebilir (7). Ayrıca görsel belleğin etkilenmesi ve görme yollarının incelenmesiyle dolaylı da olsa demans süreci hakkında bilgi edinebilmek olasıdır. Yapılan çok sayıda çalışmada kognitif etkilenmesi olan olgularda Görsel Uyandırılmış Yanıtların normal olgulara göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (8).

Kognitif olaya ilişkin potansiyellerden (OİP) en iyi bilineni P300'dür (P3) ve işitsel, görsel ya da somatosensoryel gibi farklı uyaranlarla elde edilebilir. P300 latansı kognitif kötüleşmenin derecesini yansıtmaktadır (9).

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya unutkanlık yakınması nedeniyle başvuran 45 olgu alındı. Kontrol grubuna nörolojik yakınması ve yakın geçmişte geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu bulunmayan, nörolojik muayenesi normal 39 olgu seçildi. Tüm olgularda; Nöropsikolojik Test Bataryası (Kısa Mental Durum Muayenesi- MMSE, Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası-BGYA, Global Bozulma Ölçeği-GDS, Klinik Demans Evreleme Ölçeği-CDR), Koku Tanıma Testi, Normal ve Koku ile aktive edilmiş EEG, Görsel Uyandırılmış Yanıtlar-GUY, Olaya İlişkin Potansiyeller-OİP uygulandı. HKB tanısı için; CDR 0.5 olması, GDS evre 3 olması, gündelik yaşam aktivitelerinin korunmuş olması kabul edildi. Bu değerlerin üstü Alzheimer Hastalığı grubu olarak kabul edilirken, yalnızca depresyon ölçeğinde bozulma olanlar ise depresyon grubuna alındı.

Koku tanıma testi için tarafımızca oluşturulmuş koku bataryası kullanıldı (Tablo 1). Koku bataryasında irritan olan kokular kokusal özelliği kaybolmayacak biçimde 1/10 oranında sulandırıldı. Olgulara test tüpleri 5 saniye boyunca koklatıldı. Kontrol grubu ve çalışma olgularına koku testi sonrasında EEG incelemesi yapıldı. Normal çekim sonrası tüm olgularda önce 40 saniye iyi (yasemin), ardından 40 saniye kötü koku uyararı (amonyak) uygulandı.

**Tablo 1.** Koku örnekleri (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Koku Bataryası)

	Koku	Açıklama-Tanım
1-	Nane	Mentol, okaliptüs
2-	Kimyon	Baharat, karabiber
3-	Aseton	Keskin, eter
4-	Kahve	Kahve
5-	Tiyoglikonik asit	Lağım, kötü
6-	Leylak	Hoş, güzel çiçek
7-	Tarçın	Baharat, tarçın
8-	Amonyak	İdrar, kötü
9-	Yasemin	Hoş, güzel çiçek
10-	Su	Kokusuz

EEG incelemesi sonrası olgulara GUY ve OİP incelemeleri uygulandı. GUY incelemesi tam alan ve iki göz uyarımı ile kayan dama tahtası modelinde gerçekleştirildi ve Oz kayıtları değerlendirilerek N75, P100, N145 latansları ile P100 genliklerinin iki ayrı çalışmadan elde edilen ve anlamlı farklılık göstermeyen değerlerinin ortalamaları kullanıldı. OİP incelemeleri kayan dama tahtası modeli kullanılarak gerçekleştirildi. Sık uyaran olarak 32 açılı dama tahtası, ender uyaran olarak da 64 açılı (daha küçük) uyaran kullanıldı ve ender uyarının verilme sıklığının rastlantısal olmasına dikkat edildi. Takiben olgulara önce yasemin ardından amonyak koklatılarak ikişer kez daha aynı kayıtlar alındı.

OİP çalışmasında latans ve genliğin ortalama değerlerinin saptanması sonrasında, koku öncesi değerlerle iyi ve kötü koku uygulanması sonrası saptanan değerler anlamlılık yönünden normal ve hasta grupları içinde karşılaştırıldı. Gerek GUY gerekse OİP çalışmasında hastalardan elde edilen değerler normal olgulardan elde edilen ortalama değerlere göre farklılık gösteriyor ya da belirgin yanıt alınmıyorsa sonuç anormal olarak kabul edildi.

## Bulgular

Normal olgu grubuna yaşları 21 ile 77 arasında değişen (ortalama: 55 yıl, SD:14.88 yıl) 26'sı kadın, 13'ü erkek toplam 39 olgu alındı. Normal grup içinde koku skoru 7.7, SD 1.45 ve alt sınırı 2 SD ile birlikte 5 olarak bulundu. MMSE puanı $\geq$ 27, BGYA $\leq$ 2'dir. Koku tanıma testinde kadın erkek arasında anlamlı fark saptanmadı. Koku skoru ve yaş ilişkisi değerlendirilmesi sonucunda yaş ile koku skoru arasında ters korelasyon saptandı. Buna göre yaşın ilerlemesi ile birlikte koku tanıma azalmaktadır (r:-0.48, p<0.01). Koku skorları ile MMSE arasında doğru, BGYA arasında ise ters olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (MMSE; r:0.57, p<0.01, BGYA; r:-0.38, p<0.05).

EEG incelemelerinde önce aktivasyon yöntemi kullanılmadan çekim yapılmasını takiben önce iyi sonra da kötü koku uyararı verilerek aktivasyon uygulandı. Temel EEG incelemesinde 27 olguda (%69.2) EEG normal bulunurken, 12 olguda (%30.8) çeşitli tipte anormallikler (zemin aktivitesinde hızlanma, genlikte düşme gibi) saptandı. İyi ve kötü koku aktivasyonu ile yapılan EEG incelemelerinde de benzer EEG anormallikleri bulunmuş olmasına rağmen her üç incelemede de dikkati çeken iyi ve kötü koku aktivasyonunun EEG üzerine anlamlı etkisi olmadığıdır.

Çalışmamızda GUY incelemesinde P100 latansı ortalaması 99.9 msn=100 msn olarak bulunmuş ve 2 SD eklenmesiyle üst sınır 122 msn olarak saptandı. Genlik ortalaması ise 5.3  $\mu$ v olarak saptandı. GUY'ların yaş, koku skoru ve nöropsikolojik testlerle ilişkisinde GUY incelemesinde koku skoru

ile P100 genliği arasında anlamlı ilişki saptanmış olup koku skoru arttıkça genlikte artma izlendi. Yaş ile genlik arasında ise anlamlı ters korelasyon bulunmasına rağmen ( $p<0.05$ ), diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda N1 latansı üst sınırı 112 msn, P3 latansı üst sınırı 490 msn ve P3 genlik alt sınırı ise 4  $\mu$ v olarak bulundu. Koku uyarınının OİP'ler üzerine etkisinde koku uyarını verilmesi ile N1 ve P3 latanslarında anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ ). Normal olgularda gerek koku uyarını verilmeden gerekse iyi ve kötü koku uyarını sonrası yapılan OİP incelemesinde koku skorları, yaş ve nöropsikolojik testler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Kötü koku uyarını ile gerçekleştirilen OİP incelemesinde ise genlik ile anlamlı ters ilişki saptandı. Buna göre uyarın ile birlikte genlikte belirgin düşme izlenmektedir ( $r:-0.42$ ,  $p<0.05$ ).

Çalışmamızda hasta grubuna yaşları 50-86 arasında değişen (ortalama: 69.9 yıl, SD: 9.77 yıl) 20'si kadın, 25'i erkek toplam 45 olgu alındı. Hasta grubundaki olgular klinik muayene ve nöropsikolojik test sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı;

Alzheimer hastalığı: 12 Olgu, HKB: 25 Olgu, Depresyon: 8 Olgu. Hasta gruplarında koku skorlarında en belirgin anormallite Alzheimer Hastalığı grubunda saptanmış olup sırasıyla HKB ve depresyon gruplarında koku skorları anormal bulunan olgu sayısının giderek azaldığı saptandı.

Hasta gruplarında temel ve iyi-kötü koku uyarın aktivasyonu ile gerçekleştirilen EEG incelemesinde olguların 29'unda (%64.4) bulgular normal olup 16 olguda (%34.6) çeşitli tipte anormallikler (zemin aktivitesinde yavaşlama, hızlanma, genlikte düşme gibi) saptandı.

Hasta gruplarında elde edilen GUY incelemesinde P100 latansları ile genliklerinin normal gruba göre karşılaştırılması yapıldığında P100 latansları arasında anlamlı bir fark olmadığı, HKB, HKB+Alzheimer Hastalığı grubunda P100 genliğinde normal gruba göre anlamlı farklılık (azalma) olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Hasta gruplarında GUY'ların yaş, koku skoru ve klinik testler arasında anlamlı ilişkisi saptanmadı. Hasta gruplarında elde edilen GUY değerleri Tablo 2'dedir.

**Tablo 2.** Hasta gruplarında GUY ortalama değerleri (HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, Ort.: Ortalama, ÜS: Üst Sınır, AS: Alt Sınır)

	Tüm olgular n=45				Alzheimer Hastalığı n=12				HKB n=25				Depresyon n=8			
	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS
N75 (msn)	74	8.8	92		71.3	7.9	87		75.4	9.2	94		73.6	7.8	89	
P100 (msn)	101.4	12.2	126		95.4	11	117		101.5	11.7	125		110	9.9	130	
N145 (msn)	134.4	14.4	163		130	13.2	156		135.1	16.2	168		139.3	5.2	150	
Genlik ( $\mu$ v)	4.4	2.3		0	5.3	2.1		1.2	3.5	2.1		0	5.9	2.1		2.5

Koku uyarını verilmeksizin gerçekleştirilen OİP incelemesinde, normal olgulara göre HKB ve HKB+Alzheimer Hastalığı grubunda P3 genliğinde

anlamlı azalma, Alzheimer Hastalığı grubunda ise P3 latansında anlamlı artış izlendi ( $p<0.05$ ), (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta gruplarında koku uyaransız OİP değerleri (HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, Ort.: Ortalama, ÜS: Üst Sınır, AS: Alt Sınır)

	Tüm olgular n=45				Alzheimer Hastalığı n=12				HKB n=25				Depresyon n=8			
	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS	Ort.	SD	ÜS	AS
N1 (msn)	94	13.8	121		97	15	127		92	12.4	117		95	5	105	
P3 (msn)	420	48.3	517		435	43.1	521		421	48.2	517		407	54	515	
Genlik ( $\mu$ v)	10	4.6		1	9.5	3.6		2	10	4.4		1	11	5.2		0

İyi koku uyarını etkisinde gerçekleştirilen OİP'lerde Alzheimer Hastalığı grubunda P3 latansında uzama, HKB grubunda genlikte azalma şeklinde anlamlı fark saptandı. Alzheimer Hastalığı ve HKB gruplarının birleştirildiği grupta da P3 latansında uzama ve genliğinde düşme anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ), (Tablo 4).

Kötü koku uyarını ile elde edilen OİP ortalama değerlerinde özellikle P3 latanslarında uzama ilgi çekicidir. İyi kokuda olduğu gibi kötü koku

uyarınında da yine Alzheimer Hastalığı grubunda P3 latansında uzama, HKB grubunda ise P3 genliğinde azalma saptandı. Birleştirilmiş grupta ise P3 latans ve genliğindeki farklılığın daha da belirginleştiği izlendi (Tablo 5).

Alzheimer Hastalığı grubunda OİP'ler ile yaş, koku skoru ve nöropsikolojik testler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). HKB grubunda ise P3 latansının MMSE ve genliğinin yaş ile ters yönde anlamlı ilişkisi saptandı. P3 latansı ile MMSE

arasındaki ilişkinin iyi ve kötü koku uyarımı etkisinde de devam ettiği gözlemlendi. Koku uyarımı verilmesi sonrasında ise OİP genliği ile BGYA arasında hem iyi hem kötü kokuda anlamlı ters korelasyon izlendi ( $r:-0.43, p<0.05$ ;  $r:-0.42, p<0.05$ ).

Depresyon grubunda iyi koku uyarımı sonrası P3 latansının MMSE ve genliğinin koku skoru ile anlamlı ilişkisi saptanmış olup N1 latansının yaş ve BGYA ile ilişkisi saptandı ( $r:0.7, p<0.05$ ;  $r:0.8, p<0.05$ ). Alzheimer Hastalığı ve HKB gruplarının birleştirildiği grupta yapılan değerlendirmede ise koku uyarımı verilmeden yapılan OİP incelemesinde yaş ile P3 genliği arasında ters korelasyon saptandı. Yaşın artması ile P3 genliğinde düşme izlenmektedir ( $r:-0.37, p<0.05$ ).

**Tablo 4.** İyi koku etkisinde OİP’lerde normal olgulara göre hasta gruplarının değerlendirilmesi (Değerler p cinsinden verilmiştir, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk).

	N1 (msn)	P3 (msn)	Genlik ( $\mu$ v)
Alzheimer Hastalığı	0.67	0.046	0.35
HKB	0.13	0.06	0.044
Depresyon	0.33	0.98	0.64
Alzheimer H.+HKB	0.17	0.028	0.047
Kruskal-Wallis	0.48	0.17	0.25

**Tablo 5.** Kötü koku etkisinde OİP’lerde normal olgulara göre hasta gruplarının değerlendirilmesi (Değerler p cinsinden verilmiştir, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk).

	N1 (msn)	P3 (msn)	Genlik ( $\mu$ v)
Alzheimer Hastalığı	0.31	0.05	0.297
HKB	0.13	0.4	0.002
Depresyon	0.11	0.68	0.57
Alzheimer H.+HKB	0.106	0.002	0.003
Kruskal-Wallis	0.26	0.02	0.027

## Tartışma

Koku tanımanın azalması Alzheimer Hastalığı’nda kokusal işlev bozukluğunun ilk bulgularındandır ve birçok farklı koku tanıma testleri ile bu bozukluk gösterilmiştir (5,10). APO-E4 alleli varlığından dolayı Alzheimer Hastalığı riski altında olan ancak demans bulguları göstermeyen bireylerde bile koku tanımada belirgin bozulmalar izlenmektedir (11). Koku bozukluğunun hızla arttığı hastaların demans düzeylerinde de hızlı bir ilerleme olduğu gösterilmiştir (12). Benzeri çalışmalarla kokusal etkilenme demans derecelendirme ölçeklerindeki düzeyler ile ilişkilendirilmiş ve koku alma bozukluğu ile hastalığın nöropatolojisi arasında ilişki kurulmuştur (13).

Entorinal kortekste zaman içerisinde artan dejenerasyon ve dejenerasyonun olfaktor bulbusa retrograd ilerleyişi demanstaki artışın öncü

habercisidir. HKB nedeniyle izlenen ve henüz Alzheimer Hastalığı’na evrilmemiş yaşlı bireylerde de Alzheimer Hastalığı’na ilerleyenlerin koku eşliğinde demans tanısı konmadan önceki bir yıla oranla belirgin bozulma saptanmıştır (14). Uzun süreli izlem çalışmalarında Alzheimer Hastalığı olan olgularda zaman içerisinde koku belleği skorlarının giderek düştüğü saptanmış olup Alzheimer Hastalığı riski altında olan ailelerde ise daha düşük koku tanıma sonuçları elde edilmiştir (12,15).

Çalışmamızda koku tanıma skorlarında normal olgular ile hasta grupları arasında anlamlı farklılıklar saptanmış olup en belirgin anormalite oranı ise Alzheimer Hastalığı ve HKB gruplarında bulundu. Demans düzeyindeki değişimin koku tanımada bozulma ile koşut gittiği izlendi. Gerek normal, gerekse hasta olgularında yaş ile koku tanımanın azaldığı ve koku skorlarının klinik nöropsikolojik testlerle belirgin anlamlı ilişkisinin olduğu sonucuna varıldı.

Alzheimer Hastalığı olan hastalarda EEG anormalliklerinin; kortikal nöronların kaybı, aksonal patoloji ve kolinerjik hasarın neden olduğu işlevsel ayrışımardan kaynaklandığı belirtilmekte ve anormalitenin özellikle ortalama dalga frekanslarında yavaşlama ile daha az kompleks aktivite görülme biçiminde belirginleştiği ileri sürülmektedir (7). Başka bir çalışmada ise hasta grubunda elde edilen dalgaların frekansında azalma ile birlikte genliklerinde düşme gözlemlenmiş, kontrol grubunda ise farklılık görülmemiştir (16).

Bizim çalışmamızda EEG incelemelerinde özgün bulgu saptanmadı. Gerek normal gerekse hasta grubundaki olgulardaki normal EEG görülme oranı % 70 saptandı. Anormal olarak nitelenen EEG’lerde ortaya çıkan anormalite çoğunlukla zemin aktivitesinde hızlanma ile genlikte düşme biçimindeydi. Çalışmamızda ayrıca EEG aktivasyon yöntemi olarak kokusal uyarı verilerek ve hem iyi hem de kötü uyarı ile EEG aktivasyonu gerçekleştirildi. İyi ve kötü koku uyarımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Görsel bellek performansları değerlendirilen 1425 olguda performans skorları düşük olanlarda Alzheimer Hastalığı ortaya çıkma riskinin görsel bellek skorları normal olan gruba göre belirgin daha yüksek olduğu saptanmıştır (17). Diğer bir çalışmada da Alzheimer Hastalığı olan olgularda GUY latanslarında uzama saptanırken, genlikte değişme bulunmamıştır (18).

Alzheimer Hastalığı’nda GUY’ların yaş ve demans derecesiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada 74 yaş altı demans grubunda P100 latanslarında belirgin gecikme saptanmıştır (19). GUY bileşenlerinin orta evre Alzheimer Hastalığı olan hastalar ile yaşlı kontrol grubunda karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta belirgin farklılık elde edilmiş ve bulguların orta evre demansta primer ve sekonder görsel işlemedeki hasarın yansımaları olduğu belirtilerek, Alzheimer Hastalığı’nda görsel işleme

kapasitesinin hastalığın ilerlemesiyle birlikte azaldığı sonucuna varılmıştır (8).

Nöropsikolojik test bataryası uygulandıktan sonra dama tahtası modeli ile GUY'ların araştırdığı seride foveal retinokortikal yolların korunduğu ve striat korteks ile görsel asosiyatif alanlar arasında kortikokortikal bağlantılarda bozulma bulunduğu sonucuna varılmıştır (20).

Bizim çalışmamızda GUY'lar dama tahtası modeli ile gerçekleştirilmiş olup flaş uyarın kullanılmadı. İnceleme sonucunda normal olgularda P100 genliğinin yaş ile anlamlı ters ilişkisi olduğu saptandı. Buna göre yaşın artması ile birlikte genlikte düşme söz konusudur. Çalışmamızda ayrıca GUY ölçütleri ile koku skoru nöropsikolojik testler arasındaki ilişki de sorgulanmış ve P100 genliği ile koku skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. Koku skoru arttıkça P100 genliğinde artma olmaktadır. Ancak benzeri bulgu hasta gruplarında saptanmadı. Hastalarda özellikle koku skoru ile P100 genliği arasında ki ilişkinin yitimi çalışmada kullanılan koku test bataryasının güvenilirliği ile demans olgularında P100 genliğinin kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Depresyon olgularında P100 latansında da bir değişim saptanmış olsa da olgu sayısının azlığından dolayı kesin bir sonuca varılamamıştır. HKB grubu ile Alzheimer Hastalığı ve HKB grubunun birleştirilmesi ile oluşturulan grupta da yine normal gruba benzer biçimde anlamlı P100 genlik etkilenmesi gözlemlendi.

Dikkati değerlendiren en iyi tanımlanmış OİP bileşeni olan P3 (P300) sentropariyetal, pozitif, uyarandan yaklaşık 400 msn sonra ortaya çıkan ve göreve yönelik nadir uyarana karşı gelişen bir dalgadır. P3 bileşenleri işitsel, görsel ve kokusal uyarınlarla elde edilebilmektedir (21). Uyarınlar arası sürenin uzaması olasılıkla dikkati sağlayan bölgelerin aktivasyonu nedeniyle P3 genliğinde artışa neden olur (22). Saraçoğlu ve arkadaşlarının kognitif etkilenmesi olmayan olgularda kokusal uyandırılmış yanıt çalışmasında 22 olgu incelenmiş ve ortalama latansı 540.7 msn bulunmuştur. Çalışma sonuçları yeterince nesnel bulunmadığından klinik uygulanabilirliğinin kuşkuğu olduğu kanısına varılmıştır (23).

Görsel uyarınlarla gerçekleştirilen çalışmalarda görevle ilişkili olmayan sık uyarınların da, uyarandan yaklaşık 300 msn sonra görev tanımı verilmese bile bir pozitif dalga oluşturduğu ve bu dalganın sık olarak uygulanan, görev dışı görsel uyarınların işlenmesini yansıttığı düşünülmektedir (24). Aynı dalga genliğinin Alzheimer Hastalığı'nda düştüğü bildirilmiştir (25).

Birçok çalışmada P3 latansının demanslı hastalarda normal olgularla karşılaştırıldığında uzadığı gösterilmiş, N1 latansının uzadığına ilişkin veriler ise farklı çalışmalarda doğrulanamamıştır (26). Demansta OİP'lerin incelendiği ilk çalışmada ise incelenen demanslı hastaların %80'inde P3 latansları yaş-latans regresyon doğrusunun 2 SD

altında saptanmıştır. (27). Farklı uyarın modalitelerinden biri olan kokusal OİP'ler de son yıllarda sağlıklı ve hasta gruplarında yoğun olarak araştırılmış ve Down sendromu, Parkinson Hastalığı ile Alzheimer Hastalığı'nda duyarlı olduğu gösterilmiştir (28,29,30). Kokusal OİP'lerde N1, P2, N2 ve P3 dalga bileşenleri tıpkı görsel ve işitsel uyarınlar gibi ortaya çıkmakta ve diğerlerine benzer uyarın ilişkisi göstermektedir. Koku uyarını ile oluşan P3'ün dikkat ve kokunun kognitif işlenmesinin bir yansıması olduğu belirlenmiştir (31).

Kokusal OİP latanslarının Alzheimer Hastalığı'nda yaş ve cinsiyet eşleştirmeli kontrol grubuna göre daha uzun olduğu ve P2 ile P3 latanslarının demans derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (32). İyi ve kötü kokuların OİP'ler üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kokusal etkinin latanstaki çok genlik değişimi şeklinde olduğu izlenmiştir (33).

Çalışmamızda normal olgular ile hasta grupları arasında anlamlı fark olarak P3 genliğinde azalma ve Alzheimer Hastalığı grubunda P3 latansında uzama izlendi. Koku uyarını etkisinde OİP'lerde istatistik yönden anlamlı farklılık; Alzheimer Hastalığı, HKB grubu ve her iki grubun birleştirilmesiyle elde edilen grupta P3 genliğindeki düşme ile Alzheimer Hastalığı grubunda iyi ve kötü koku etkisiyle P3 latansında artışta ortaya çıktı. Çalışmamızda tüm olgularda N1 latansı da istatistik değerlendirmeye alındı ve hiçbir olguda bu potansiyelin patolojisine rastlanılmadı.

Çalışmalarda ek dış uyarın ile ortaya çıkan değişim santral bölgelerde genliğin artması biçimindedir. Bizim düzeneğimizde uyarının aykırı olmasına karşın sürekli ek uyarın biçiminde verilmesi genlikteki azalmanın olasılıkla açıklayıcıdır. Dikkate ilişkin OİP bileşenleri, inceleme sırasında ve dikkatin yüksek düzeyde yönlendirildiği anda verdiğimiz uyarın ile bozulmaktadır. Elde ettiğimiz bulgunun ise iyi - kötü koku uyarına özel geliştiğini öne sürmekse, aynı koşullarda daha farklı bir ek uyarın verilmediğinden dolayı güçtür. Ancak hasta sayısının azlığı, OİP'lerdeki diğer ölçütlerdeki (P3 latanslarında uzama gibi) değişiklikler de göz önüne alındığında kokusal uyarımın verilme yöntemlerinin geliştirilerek daha fazla sayıda olguda uygulanmasının OİP'lerin demans tanısındaki değerini artırabileceği kanısına varılmıştır.

### Teşekkür

"Normallerde ve Kognitif Etkilenmesi Olanlarda Kokusal ve Görsel Elektrofizyolojik İncelemelerin Tanıya Katkısı ve Nöropsikolojik Test Sonuçlarıyla İlişkisi" çalışmasında ve uzmanlık eğitimim süreci içerisinde sınırsız desteği ve katkısından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Mehmet SARAÇOĞLU'na teşekkür ederim.

**Etik Kurul Onayı:** GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Şefliği'nin 29.04.2003 tarih ve 0530-26-03/149 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Petersen RC, Stevens J, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med*. 2004;256(3):183-94.
3. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):351-57.
4. Hyman BT. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: clinical-pathological studies. *Neurobiol Aging*. 1997;8(4 Suppl):27-32.
5. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP. Olfactory detection and recognition in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1987;1(8533):622.
6. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008;29(5):693-706.
7. Jeong J. EEG Dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1490-505.
8. Brodie EE, Allan D, Brooks DN, McCulloch J, Foulds WS. Flash and pattern reversal visual evoked responses in normal and demented elderly. *Cortex*. 1992;28(2):289-93.
9. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;63(2):138-44.
10. Serby M, Corwin J, Novatt A, Conrad P, Rotrosen J. Olfaction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(8):848-49.
11. Murphy C, Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP. Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in "normal" older persons. *Ann NY Acad Sci*. 1998;855:744-50.
12. Nordin S, Murphy C. Impaired sensory and cognitive olfactory function in questionable Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 1996;10(1):113-19.
13. Campanella S, Rossignol M, Mejias S, Joassin, F, Maurage P. Human gender differences in an emotional visual oddball task: an event-related potentials study. *Neurosci Lett*. 2004;367(1):14-18.
14. Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, Murphy C. Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of Apolipoprotein E in olfaction. *Ann NY Acad Sci*. 1998;855:723-31.
15. Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA, Zervakis J, Welsh-Bojmer K. Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23(3):397-404.
16. Knott V, Mohr E, Mahoney C, Ilivitsky V. Quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: comparison with a control group, population norms and mental status. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(2):106-16.
17. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*. 2003;60(7):1089-93.
18. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer type. *Gerontology*. 2002;48(4):197-203.
19. Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77(5):323-29.
20. Martinelli V, Locatelli T, Comi G, et al. Pattern visual evoked potential mapping in Alzheimer's disease: correlations with visuospatial impairment. *Dementia*. 1996;7(2):63-68.
21. Wetter S, Polich J, Murphy C. Olfactory, auditory, and visual ERPs from single trials: no evidence for habituation. *Int Jour Psychophysiol*. 2004;54(3):263-72.
22. Gonsalvez CJ, Polich J. P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology*. 2002;39(3):388-96.
23. Candan H, Poyrazoğlu E, Saraçoğlu M, et al. Normal olgularda kokusal uyandırılmış potansiyeller ve koku uyarımı ile EEG incelemeleri. *KBB İhtisas Dergisi*. 1997;4(3):151.
24. Saito M, Ishida T. Cognitive resource model for the information-processing of task-irrelevant visual stimuli. *Psychiatry and Clin Neurosci*. 2002;56(2):145-51.
25. Saito H, Yamazaki H, Matsuoka H, et al. Visual event-related potential in mild dementia of the Alzheimer's type. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2001;55(4):365-71.
26. Ito J. Somatosensory event-related potentials (ERPs) in patients with different types of dementia. *J Neurol Sci*. 1994;121(2):139-46.
27. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978;44(4):447-58.
28. Lorig TS. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol*. 2000;36(2):91-104.
29. Wetter S, Murphy C. Individuals with Down's syndrome demonstrate abnormal olfactory event-related potentials. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(9):1563-69.
30. Wetter S, Murphy C. Apolipoprotein E epsilon4 positive individuals demonstrate delayed olfactory event-related potentials. *Neurobiol Aging*. 2001;22(3):439-47.
31. Geisler MW, Murphy C. Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli. *Int J Psychophysiol*. 2000;37(3):309-15.
32. Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(6):753-63.
33. Paus BM, Krauel K. Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *Int J Psychophysiol*. 2000;36(2):105-22.