

ALZHEİMER TİPİ DEMANS OLGULARINDA P300 ve P300 TOPOGRAFIK HARİTALAMASI*

Raif Çakmur**, Fethi İdman***, Görsev Yener**, Şakir Fadiloğlu***, Birsen Keskin****

Alzheimer tipi demans (ATD) olgularında P300 aktivitesi yoğun olarak araştırıldığı halde, P300 topografisinin değerlendirilmesine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada P300 aktivitesinin topografik dağılımındaki değişikliklerin önemini ortaya koymak amacıyla 23 ATD olgusu ve 15 sağlıklı kontrol olgusu prospektif olarak değerlendirildi. P300 aktivitesinin latans, amplitüd ve topografisindeki değişiklikler P300 haritalaması ile incelendi. P300 aktivitesinin elde edilmesinde "Standard Oddball Paradigm" kullanılarak, kayıtlamalar 10-20 elektrod sistemine göre "linked-ears" referans ile yapıldı. P300 latansları (Ort. 434.2 - 63.3) kontrol olgularınkine göre anlamlı ölçüde daha uzundu. P300 amplitüdü kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermedi. P300 haritalamasında kontrol grubunda parieto-santral bölgede en belirgin olan P300 aktivitesinin ATD olgularının 8'inde (%35) anteriora kaydığı izlendi. Ancak, olasılıkla olgu sayısının kısıtlılığına bağlı olarak, bu anteriorizasyon tek tek elektrodlar düzeyinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. ATD olgularında P300 aktivitesinin topografik olarak incelenmesinin bilişsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde katkı sağlayabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller, Beyin Haritalama, P300, Demans
P300 And P300 Topographic Mapping In Alzheimer's Disease

Although P300 activity have been widely investigated in dementia of Alzheimer's type (DAT), there have been relatively few number of studies investigating P300 topography. In order to evaluate significance of changes in topography of P300 activity, we prospectively studied 23 patients with DAT and 15 healthy controls. Changes in latency, amplitude and topography of P300 activity were detected with P300 mapping, which was elicited by standard auditory oddball paradigm and recorded from the 10-20 system electrode localizations with linked-ears reference. P300 latencies were significantly longer (434.2-63.3 msec) than controls. P300 amplitudes were not significantly different from controls. Topographically, P300 activity was most prominent in the parieto-central region in controls, whereas it was more anteriorly localized in 8 of 23 patients with DAT. However, this anteriorization observed on mapping did not reach statistical significance, probably because of limited number of subjects. We concluded that the topographical evaluation of P300 activity may contribute to detect the cognitive functioning in DAT.

Key Words: Event related potentials, Brain Mapping, P300, Dementia

Olaya ilişkin endojen potansiyellerin ve özellikle bu grup içinde en iyi bilinen komponenti oluşturan P300 yanıtının bilişsel işlevlerle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. P300 komponentinin ortaya çıkmasında uyarının bilişsel işleme sürecindeki (duysal ayırtılma, seçici dikkat, uyarın değerlendirme zamanı, yanıt seçme, karar verme, belirsizliğin çözümü, görevin ye-

rine getirilmesi, bellek gibi) değişik aşamalar sorumlu tutulmuştur (10, 44). İşitsel uyarın ile elde edilen P300 yanıtının değişik demans tiplerinde, normal kontrol grubuna göre latans uzaması ve amplitüd düşmesi ile karakterize anormallikler gösterdiği bilinmektedir (5, 11, 13, 15, 27, 30-32, 35, 40). P300 latans ve amplitüdünün bilişsel performansı yansıttığı (6, 8) ve demansta bilişsel işlev bozukluğundaki artışın P300 latansında sistematik uzama ile birlikte gittiği bildirilmiştir (11, 32, 43). Bu nedenle P300 yanıtının demansta bilişsel işlev bozukluğunun ortaya konulmasında ve demansın seyri ile sağaltımın etkisinin izlenmesinde elektrofizyolojik bir belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür (3, 11, 27, 32, 33, 43).

* 1995, 13. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG kongresinde sunulmuştur.

** Uzman Dr.

*** Prof. Dr.

**** Araş Gör. Dr.

Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak. Nöroloji AD, İZMİR

Demanslı olgularda P300 aktivitesinin latans ve amplitüd değişiklikleri yoğun olarak araştırıldığı halde, P300 topografisinin değerlendirilmesine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır (1, 22, 23, 29). Oysa birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta yapılan çalışmalar P300 topografik dağılımındaki anormalliklerin varlığını ortaya koymuştur (7, 17, 18, 24, 34, 39, 42, 45). İntrakraniyal yerleşimli elektrotlardan yapılan P300 kayıtlamaları da birçok neokortikal alanın P300 jenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (19, 25, 26, 37). Bu bulgular P300 topografisindeki anormalliklerin değişik hastalık süreçleri ile ilgili önemli bilgiler verebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada Alzheimer tipi demans (ATD) olgularında P300 latans ve amplitüd değişiklikleri yanında, P300 aktivitesinin topografik dağılımının yaşça uyumlu kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması ve bilişsel bozukluğun P300 haritalamasına yansımalarının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen bulguların klinik bilişsel yetersizlik ile korelasyonunun da araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Demans Polikliniğine başvurarak incelenen ve NINCDS-ADRD kriterlerine göre olası (probable) Alzheimer tanısı alan 59-85 yaşları arasında (Ort. 70.7-7.1) 23 olgu (14 Erkek 9 Kadın) çalışmaya alındı. Olguların tümünde bilişsel işlev bozukluğunun düzeyi kısa mental durum testi (KMDT, Mini Mental State Examination) uygulanarak (total skor 30 puan) değerlendirildi (9). Ayrıca klinik ve nörolojik değerlendirme ile Reisberg'in GDS evre skoru elde edildi. Kontrol grubu olarak fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan, bilişsel yetersizlik göstermeyen, yaşça uyumlu (59-83 yaşları arasında, Ort. 68.4 - 7.0) 15 sağlıklı olgu (10 Erkek, 5 Kadın) çalışmaya alındı.

Elektrofizyolojik kayıtlamalar 32 Kanallı EEG-EP Mapping cihazı (Dantec Concerto TM., Denmark) ile gerçekleştirildi. Aktif elektrot olarak saçlı deri yüzeyine uluslararası 10-20 sistemine göre (Fp1-Fp2-F7-F3-Fz-F4-F8-T3-C3-Cz-C4-T4-T5-P3-Pz-P4-T6-O1-O2) yerleştirilen 19 Ag/AgCl disk elektrot kullanıldı. Bu elektrotlar "Linked Ears" referans montajı ile her iki kulak memesine yerleştirilen elektrotlara refere edildi. Toprak elektrot olarak Fpz yerleşimli disk elektrot kullanıldı. Elektrot empedansları 5 kOhm altında tutuldu. Analiz zamanı prestimulus 100 msn, poststimulus 800 msn ve total 900 msn olacak şekildeydi. P300 kayıtlaması 1-80 Hz'lik band-pass filtresi ile gerçekleştirildi.

Olgular sessiz bir ortamda, gözleri kapalı, uyanık ve oturur durumda iken kayıtlar gerçekleştirildi. P300 aktivitesi "standard oddball paradigmi" (şaşırtmalı uyaran

dizisi) ile elde edildi. Uyaran olarak kulaklık aracılığıyla her 2 kulağa birden 1 Hz frekansla verilen 50 milisaniye süreli ve 85 dB HL şiddetinde 2 farklı tondaki ses uyarımı kullanıldı. Olgulardan %80 sıklıkla yinelenen görece pes tondaki (1000 Hz) uyarımlar arasına rastgele ve %20 sıklıkla serpiştirilmiş olan görece tiz tondaki (2000 Hz) hedef tonu ayırt ederek, içlerinden saymaları istendi. Sık gelen (hedef olmayan, nontarget) ve seyrek gelen (hedef, target) tonal uyarımlar ile elde edilen yanıtlar ayrı ayrı kayıtlandı. Tüm olgularda yeterli kooperasyon sağlandıktan sonra hedef uyarana verilen 30 yanıt kayıtlandığında elde edilen yanıtların ortalaması alındı ve yanıtların yinelenebilir olduğunun gösterilebilmesi için bu işlem 2-3 kez tekrarlandı. Göz hareket artefaktlarını dışlayabilmek amacıyla tüm olgular bu konuda uyarıldı ve test boyunca izlenerek göz hareketleri ile kontamine olmadığına karar verilen yanıtlar ortalamaya alındı.

Elde edilen yanıtlarda N1, P2, N2 ve P3 (P300) dalları için tepe noktaları latansları saptandı. Zemin (baseline) kaymalarının P300 absöüt amplitüdü üzerine olumsuz etkileri bilindiğinden, 10-20 elektrot yerleşimine göre tüm elektrotlar için ayrı ayrı N2-P3 tepelerarası amplitüdü hesaplanarak P300 amplitüdü olarak değerlendirilmeye alındı. Demanslı olgu grubunda elde edilen verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Ayrıca korelasyon değerlendirilmesi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi ortalama KMDT skoru 16.0 - 7.0 ve Reisberg'in GDS evre skoru 4.0 - 1.4 olan Alzheimer grubu olgularda değerlendirilen P300 komponentlerinin tümünün latansları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha uzun bulundu. P300 amplitüdü ise ATD grubunda genel olarak düşme eğilimi gösteriyorsa da, bu farklılık anlamlı bulunmadı. Olguların %70'inde (16 olgu) P300 latansı normal kontrol grubu değerlerinin 2 standart deviasyonundan daha uzundu.

P300 aktivitesi topografik dağılımı yaşça uyumlu kontrol grubu (Şekil 1) ile karşılaştırıldığında ATD grubunda maksimal P300 aktivitesinin frontale kayma eğilimi belirgindi (Şekil 2). Tablo 2'de görüldüğü gibi P300 haritalamasında olguların 8'inde (%35) postero-santral bölgede beklenen maksimum aktivitenin anteriora kaydığı izlendi. Tablo 3'de görüldüğü gibi tek tek elektrotlar düzeyinde kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında, ATD grubunda genel olarak posterior bölgelerde amplitüd düşmesi, frontal bölgelerde ise amplitüd artışı belirgindi. Ancak, topografik olarak izlenen bu anteriorizasyon grupları karşılaştırıldığında O1 elektrotu dışında istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde değildi (Tablo 3).

P300 latans uzaması ve P300 anteriorizasyonu birlikte değerlendirildiğinde olguların 19'unda (%83) P300 patolojisi saptandı.

P300 verilerinin bilişsel bozukluğun derecesi ile ilişkisi araştırıldığında; Alzheimer grubunda P300 latans uzaması gösteren olguların daha çok KMDT skoru 20'nin altında olan orta-ağır demanslı grupta yer aldığını saptadık (Tablo 4). P300 latans uzaması saptanan 16 olgunun 11'i KMDT skoru 20'nin altında olan orta-ağır demans grubunda yer almaktaydı. ATD grubunda KMDT skoru ile P300 latansı arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p<0.05$). Bilişsel yetersizliğin artışı ile P300 latansı uzamaktaydı. P300 yanıtında frontale kayma saptanan 8 olgudan 5'i de KMDT skoru 20'nin altında olan orta-ağır demans grubunda yer almaktaydı. Bu 2 parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ATD grubu olgular aynı yaş grubundaki normallerle karşılaştırıldığında, P300 aktivitesi latansında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir uzamanın varlığı gösterildi. ATD grubunda saptanan bu latans uzaması P300 aktivitesinin bilişsel işlev bozukluklarını değerlendirmedeki yararını ortaya koymaktaydı. Demanslı olgularda yapılan değişik çalışmalarda da P300 latansında anormallik oranı için %13 ile %83 arasında değişen rakamlar bildirilmiştir (2, 5, 11-15, 30-32, 35, 38, 40). Bizim çalışmamızda olguların %70'inde (16 olgu) P300 latansı normal kontrol grubu değerlerinin 2 standart sapmasından daha uzun bulundu. Bu patoloji saptanma oranı aynı yöntemin uygulandığı daha önceki bazı çalışmalarla uyumluydu (2, 15, 38, 40); ancak daha düşük

Tablo 1 : Alzheimer ve Kontrol Gruplarında Yaş, Mental Durum Testi ve P300 Kayıtlaması (Cz Elektrodu) Sonuçlarının Dökümü.

	Alzheimer Grubu	Kontrol Grubu
	Ort. \pm SS ^a	Ort. \pm SS
Yaş (yıl)	70.7 \pm 7.1	68.4 \pm 7.0
KMDT Skoru ^b	16.0 \pm 7.0*	28.8 \pm 1.0
P300 Latans ^c	434.2 \pm 63.3*	351.0 \pm 26.3
P300 Amplitüd ^d	6.6 \pm 3.0	7.8 \pm 2.6
N100 Latans	123.5 \pm 27.3*	104.9 \pm 16
P200 Latans	203.6 \pm 38.5*	171.3 \pm 9.2
N200 Latans	315.5 \pm 60.4*	223.8 \pm 14.4

* İstatistiksel Olarak Anlamlı ($p<0.05$)

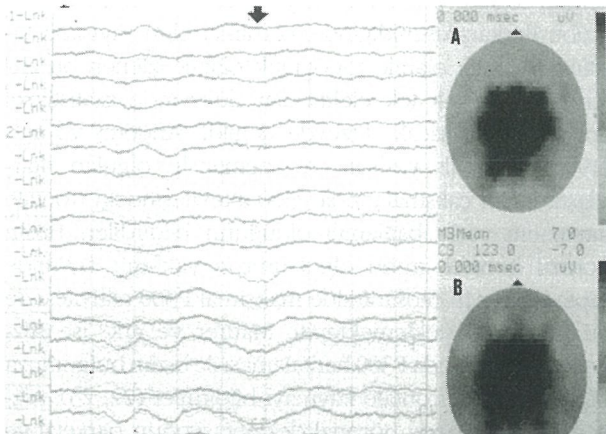
a Aritmetik ortalama ve ortalama ve ortalamanın standart sapması (SS)

b Kısa mental durum testi (KMDT) skoru

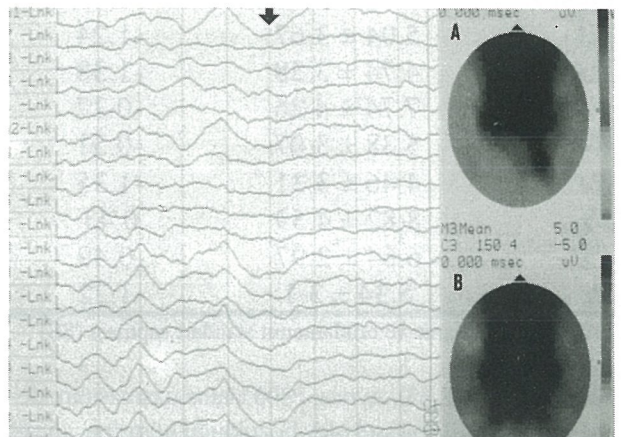
c Latans = milisaniye

d Amplitüd = mikrovolt

oranda P300 patolojisinin saptandığı bazı çalışmalarla uyumlu değildi (30, 31, 35). P300 latansının tanınal değeri konusunda değişik çalışmaların sonuçları arasındaki bu farklılığın kısmen de olsa; etioloji, hastalık şiddeti, kullanılan tekniğin güçlük düzeyi ve analiz yöntemi gibi gruplar arası değişkenlik gösteren faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda değerlendirilen diğer komponentlerde de (N100, P200, N200) gruplar arası anlamlı latans uzamaları söz konusuydu. Ancak, P300 amplitüd düşüklüğünün istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptandı. Normal kişilerde de P300 amplitüdünün çok geniş bir dağılım aralığı göstermesinin bu değişkenin patoloji kriteri olarak kullanılmasını güçleştirdiği bilinmektedir (10). Normal yaşlılarda ve demanslı olgularda P300 latans dağılım aralığının oldukça geniş olmasının P300 latansındaki uzamanın da patoloji kriteri olarak kullanımını kısıtladığı ileri



Şekil 1: Seksen yaşında bir normal kontrol olgusunda 10-20 sisteminde P300 dalga konfigürasyonları (P300 latansı ok ile işaretlenmiştir) ve P300 amplitüd haritası (A). Ayrıca normal kontrol grubu için ortalama (grand-average) P300 topografik haritası (B) görülmektedir.



Şekil 2: Yetmiş beş yaşında bir ATD olgusunda 10-20 sisteminde P300 dalga konfigürasyonları (P300 latansı ok ile işaretlenmiştir) ve P300 amplitüd haritası (A). Ayrıca ATD grubu için ortalama (grand-average) P300 topografik haritası (B) görülmektedir.

Tablo 2: Alzheimer Olgularında ve Kontrol Grubunda P300 Topografisi* Sonuçları.

	<i>Alzheimer Grubu</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
	Olgu Sayısı (%)	Olgu Sayısı (%)
<i>Frontal</i>	8 (%35)	-
<i>Fronto-Santral</i>	7 (%30)	5 (%33)
<i>Paryeto-Santral</i>	8 (%35)	10 (%67)

* Maksimum amplitüd yerleşimi

Tablo 3: ATD olgularında 10-20 Elektrot Sistemine göre P300 Amplitüd Ortamaları ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırmada "t testi" Sonuçları.

	<i>P300 Amplitüd (µV)</i>	
	Ort.±SS ^a	t Skor
<i>Fp1</i>	5.05 ± 4.31	1.02
<i>F7</i>	2.85 ± 2.25	1.24
<i>T3</i>	3.01 ± 2.51	-1.67
<i>T5</i>	2.42 ± 1.6	-1.88
<i>O1</i>	1.51 ± 1.58	-2.35
<i>Fp2</i>	4.69 ± 3.4	0.88
<i>F8</i>	2.61 ± 1.81	1.39
<i>T4</i>	2.75 ± 1.45	-1.52
<i>T6</i>	2.66 ± 1.47	-1.33
<i>O2</i>	1.95 ± 1.59	-0.58
<i>F3</i>	7.51 ± 3.86	-0.43
<i>C3</i>	5.04 ± 3.67	-1.24
<i>P3</i>	4.74 ± 3.28	-1.38
<i>F4</i>	7.74 ± 4.26	-0.37
<i>C4</i>	5.38 ± 3.07	-0.51
<i>P4</i>	4.46 ± 3.31	-1.35
<i>Fz</i>	8.82 ± 4.59	0.43
<i>Cz</i>	6.64 ± 2.97	-0.49
<i>Pz</i>	5.34 ± 3.1	-1.22

^a Aritmetik ortalama ve ortalamanın standart sapması (SS)

sürülmüştür (31, 35). Ayrıca, P300 latans uzamasının, demanslı olgular ile bilişsel işlev bozukluğu gösteren, ancak demansı olmayan (depresyon ve şizofreni gibi) olguların ayırımındaki rolünün de tartışmalı olduğu ileri sürülmüştür (15, 31, 35).

P300 jenerasyonundan özellikle hipokampal formasyon, amygdala ve entorhinal bölge gibi allokortikal yapıların sorumlu olduğu kabul edilir (16, 28). Ancak, son yıllarda intrakraniyal yerleşimli elektrodlarla yapılan kayıtlamalar değişik neokortikal alanların P300 jenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiş (18, 19, 25, 26, 37); ayrıca değişik nörolojik ve psikiyatrik hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda da P300 topografisi anormalliklerinin varlığını ortaya koyulmuştur (7, 17, 24, 34, 39, 42, 45). Bu bilgiler P300 dalgasının jenerasyonundan multipl bilateral neokortikal ve hipokampal alanların sorumlu olduğunu ve bu nedenle P300 topografisindeki değişikliklerin önemli bilgileri içerebileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda P300 aktivitesi topografik dağılımı yaşça uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Alzheimer olgularında maksimal P300 aktivitesinin frontale kayma eğiliminin belirgin olduğu saptandı. Alzheimer olgularının 8'inde (%35) maksimum değerlerin anteriora kaydığı izlendi. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, olasılıkla olgu sayısının kısıtlılığına bağlı olarak, topografik olarak izlenen bu anteriorizasyon tek tek elektrodlar düzeyinde istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde değildi. Anderer ve ark. (1995) normal yaşlılar ve demanslı olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında P300 aktivitesindeki frontale kaymanın yaşla bağlantılı olduğunu bildirdiler. Bizim normal kontrol grubu olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde saptadığımız frontosantralde maksimal P300 aktivitesi de bu görüşü desteklemekteydi. Maurer ve ark. ise Alzheimer olgularında P300 haritalaması ile bizim bulgumuza benzer şekilde frontale kaymayı bildirdiler (22, 23). Alzheimer olgularında nöronal dejenerasyonun paryetal ve temporal bölgeleri belirgin olarak tuttuğu bilinmektedir (4). SPECT ve PET çalışmaları da ATD olgularında fonksiyonel defisitinin özellikle bilateral temporo-paryeto-

Tablo 4: ATD Olgularında Bilişsel Durum ve P300 Bulguları Arasındaki İlişki

	<i>P300 Latans Uzaması</i>	<i>P300 Frontale Kayma</i>	<i>Total P300 Patolojisi.</i>
	<u>Olgu Sayısı (%)</u>	<u>Olgu Sayısı (%)</u>	<u>Olgu Sayısı (%)</u>
<i>KMDT* ≥20</i>	5 (%22)	3 (%13)	7 (%30)
<i>KMDT* <20</i>	11 (%48)	5 (%22)	12 (%52)
<i>Total</i>	16 (%70)	8 (%35)	19 (%83)

* KMDT : Kısa mental durum testi (mini mental state examination) skoru.

okspital bölgelere lokalize olduğunu göstermiştir (21, 36). Maurer ve ark. (1992) bu bilgilerden yola çıkarak ATD olgularında maksimal P300 aktivitesinin parietalden frontale kaymasının, allokortikal yapılarıdaki hücre dejenerasyonuna bağlı olarak, hipokampal P300 dipol'ünün oryantasyonunun değişmesine bağlı olduğunu ileri sürdüler (22). Ayrıca yapılan bazı çalışmaların (7, 20, 45) özellikle P3A komponentinin jenerasyonundan sorumlu olan frontal ve prefrontal korteks alanlarının varlığını göstermiş olması, ATD grubunda P300 aktivitesindeki frontale kaymanın bu nöronal jeneratörün görece korunması ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

P300 latans uzamasının bilişsel işlev bozukluğunun derecesi ile paralel gittiği çeşitli çalışmacılar tarafından bildirilmiştir (11, 32) Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da bilişsel işlev bozukluğu arttıkça P300 latansındaki uzamanın da arttığını ortaya koydu. Çalışmamızda P300 verilerinin klinik tablo ile ilişkisini araştırdığımızda, Alzheimer grubunda P300 latans uzamasının daha çok KMDT skoru 20'nin altında olan orta-ağır demanslı olgularda saptandığını gözledik. Oysa asıl tanısal güçlüğün ılımlı demans grubunda yaşandığı bilinmektedir (33, 41). P300 yanıtında frontale kayma saptanan 8 olgudan 3'ü KMDT skoru 20'nin üzerinde olan ılımlı demans grubunda yer almaktaydı. Bu durum P300 dalgasının frontale deplase olmasını posterior atrofi ile bağlantılamaya çalışılan görüşü desteklemiyorsa da, topografik değerlendirmenin asıl tanısal güçlüğün yaşandığı ılımlı demans grup için sınırlı da olsa tanısal katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak beyin dalgalarının bilgisayarlara aktarılabilmesi, bu verilerin daha kolay anlaşılabilir formlara dönüştürülebilmesine (Topografik Haritalama); ve ay-

rıntılı matematiksel ve istatistiksel incelemelerine olanak tanımaktadır. Gelecekte daha geniş serilerle yapılacak ileri analiz çalışmalarının (dipol lokalizasyon yöntemleri gibi) ATD olgularında P300 topografisi değişikliklerinin elektrofizyolojik karakteristiklerini ve altda yatan patogenezi ortaya koymada daha kesin bilgiler verebileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamız 23 demans olgusunun 19'unda (%83) P300 aktivitesi latans ve topografisinden en az birinin patolojik sonuç verdiğini gösterdi. Bu yöntemlerin birlikte uygulanması Alzheimer olgularının tanı ve izleminde endojen olaya ilişkin potansiyellerin tanısal duyarlılığını arttırmaktadır. Ayrıca depresyon ve şizofreni gibi farklı kökenli bilişsel işlev bozuklukları için değişik P300 topografisi anormalliklerin ortaya konması (34, 39); P300 haritalamasının demans ve psödodemans ayırıcı tanısında da katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında değişik hastalık grupları için P300 aktivitesinin topografisini karşılaştıran daha ileri çalışmaların planlanmasının uygun olacağı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B. P300 topography in normal ageing and dementia. *European Journal of Neurology* 1995; 2: 61.
2. Attias J, Huberman M, Cott E, Pratt H. Improved detection of auditory P3 abnormality in dementia using a variety of stimuli. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 96-101.
3. Ball SS, Marsh JT, Schubarth G, et al. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1989; 44: 195-200.
4. Brun A, Gustavson L. Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. *Arch Psychiatry Neurol* 1976; 223: 15-33.
5. Duffy FH, Albert MS, Mc Anulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer's type. *Ann Neurol* 1984; 16: 439-448.
6. Duncan-Johnson C, Donchin E. The P300 component of the event related potentials as an index of information processing. *Biol Psychology* 1982; 14: 1-52.

7. Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory potential P3A latency. *Biol Psychiatry* 1995; 55: 143-148.
8. Fitzgerald PG, Picton TW. Event related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biol Psychology* 1983; 17: 241-276.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
10. Goodin DS. Event-Related (Endogenous) Potentials. In: Aminoff M.J. (edi.), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 3rd Edition, Churchill Livingstone, New York, 1992; 627-648.
11. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978; 101: 635-648.
12. Goodin DS, Starr A, Chippendale T, Squires KC. Sequential changes in the P3 Component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology* 1983; 33: 1215-1218.
13. Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986; 109: 1103-1113.
14. Goodin DS, Aminoff MJ. Evaluation of dementia by event related potentials. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 521-525.
15. Gordon E, Kraiuhin C, Harris A, et al. The differential diagnosis of dementia using P300 latency. *Biol Psychiat* 1986; 21: 1123-1132.
16. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Crandell PH. Brain generators of evoked potential: the late (endogenous) components. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1982; 47: 108-123.
17. Hamburger HL, Triantafyllou NI. Clinical applications of auditory event-related potentials in neurology. *Brain Topogr* 1990; 3: 49-52.
18. Johnson RJ. Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: evidence for modality-dependent generators. *Psychophysiology* 1989; 26: 651-667.
19. Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P. A parieto-occipital generator for P300: Evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci* 1989;49:133-139.
20. Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984; 59: 9-20.
21. Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, et al. PET and P300 relationships in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990; 11: 471-476.
22. Maurer K, Dierks T. Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand* 1992; Suppl 139: 40-46.
23. Maurer K, Ihl R, Kuhn W, Dierks T. Brain mapping of EEG and EP during physiological aging and in Parkinson's disease, dementia and depression. In: Pruntzek H., Riederer P. (eds). *Diagnosis and Preventive Therapy of Parkinson's Disease*. Springer, Vienna, New York 1988; 117-124.
24. Mazzotta G, Gallai V. Study of the P300 event-related potential through brain mapping in phonological dyslexics. *Acta Neurol* 1992; 14: 173-186.
25. Mc Carthy G, Wood CC. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1987; 39: 331-337.
26. Neshige R, Luders H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 294-298.
27. Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1120-1125.
28. Okada YC, Kaufmann L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1983; 55: 417-426.
29. Ortiz T, Martin Loeches M. P300 latency and amplitude in the diagnosis of dementia. *J Clin Psychol* 1994; 50: 381-388.
30. Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer type dementia and depression. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1988; 71: 450-460.
31. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, et al. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984 59: 104-124.
32. Polich J, Ehlers CL, Otis S, et al. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1986; 63: 138-144.
33. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990;77:179-189.
34. Shagass C, Roemer RA. Evoked potential topography in major depression. I. Comparisons with nonpatients and schizophrenics. *Int J Psychophysiol* 1992;13:241-254.
35. Slaets JPP, Fortgens C. On the value of P3 event-related potentials in the differential diagnosis of dementia. *Br J Psychiat* 1984; 145: 652-656.
36. Sloan EP, Fenton GW, Kennedy NSJ, MacLennan JM. Neurophysiology and SPECT cerebral blood flow patterns in dementia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1994; 91: 163-170.
37. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-248.
38. Squires KC, Goodin DS, Starr A. Event related potentials in development, aging and dementia. In: Lehmann D., Callaway E. (eds.). *Human Evoked Potentials*. New York, Plenum Press, 1979: 383-396.
39. Strik WK, Dierks T, Franzek E, et al. P300 in schizophrenia: interactions between amplitudes and topography. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 850-856.
40. Syndulko K, Hansch EC, Cohen SN, et al. Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. In: Courjon J., Manguière F., Revol M. eds. *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982:279-285.
41. Verleger R, Kompf D, Neukater W. Event-related EEG potentials in mild dementia of the Alzheimer type. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1992; 84: 332-343.
42. Wirsen A, Stenberg G, Rosen I, Inovar DH. Quantified EEG and cortical evoked responses in patients with chronic traumatic frontal lesions. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1992; 84: 127-138.
43. Wright GM. Objective assesment in dementia: Automated psychometric tests and the P3. *Neuroepidemiology* 1990; 9: 208-215.
44. Yalıtıkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1994.*
45. Yamaguchi S, Knight RT. Anterior and posterior association cortex contribution to the somatosensory P300. *J Neurosci* 1991; 11: 2039-2054.