

Nörofizyolojide Yenilikler ve Nöropsikiyatride Kullanımı

Innovations in Neurophysiology and Their Use in Neuropsychiatry

Görsev YENER^{1, 2, 3}, Didem ÖZ^{3, 4, 5, 6}

¹İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶Global Brain Health Institute, San Francisco, ABD

ÖZ

Nöro gelişimsel ve nörodegeneratif hastalıkların doğasının keşfi yolunda, yapısal ve fonksiyonel birçok tetkik kullanılmaktadır. Birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta görülen kognitif tutulum giderek daha dikkat çeker hale gelmiştir. Bu nedenle günümüzde bir paradigma kayması yaşanmakta ve sessiz semptomlar da dahil olmak üzere hastalıklar nörobilimsel açıdan ele alınmaktadır. Yapısal incelemelerin spasyal çözünürlüğü eksik kalmakta ve elektroensefalografi (EEG) yöntemlerinin eşsiz temporal çözünürlüğü ile birleştirilmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda, güncel klinik pratiğimizde EEG kesin tanı koydurucu değere sahip değildir, ancak diğer nörolojik hastalıkların dışlanarak doğru tanı konulmasına yardımcı

olmaktadır. Bununla beraber, araştırma amacı ile EEG'nin kullanımı her iki grupta da umut vaat etmektedir. Bu derlememizde; Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Frontotemporal demans başta olmak üzere nörolojik hastalıklarda ve şizofreni, duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklarda elektrofizyolojik incelemelerin kullanımı ile ilgili güncel bilgiler sunularak nöropsikiyatrik bozuklukları anlama yolculuğumuzda geldiğimiz nokta tanımlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Elektroensefalografi, nörofizyoloji, nöropsikiyatri, olaya ilişkin osilasyonlar

ABSTRACT

Many structural and functional tests are used to explore the nature of neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. Cognitive involvement has become more and more remarkable in many neurological and psychiatric disorders. This condition evoked a paradigm shift, and today disorders are addressed from a neuroscientific perspective, including silent symptoms. The spatial resolution of structural studies is lacking and is combined with the unique temporal resolution of EEG methods. In our current clinical practice, EEG does not have definitive diagnostic value in psychiatric disorders, but it helps to make a correct diagnosis by excluding other neurological diseases.

However, the use of EEG for research purposes is promising in both groups. In this review; there is up-to-date information on the use of electrophysiological examinations in neurological diseases, especially Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Frontotemporal dementia, and psychiatric disorders such as schizophrenia, mood disorders, attention deficit and hyperactivity disorder, and obsessive-compulsive disorder, to define the point we have reached in our journey to understand these disorders.

Keywords: Electroencephalography, event-related oscillations, neurophysiology, neuropsychiatry

Cite this article as: Yener G, Öz D. Nörofizyolojide Yenilikler ve Nöropsikiyatride Kullanımı. Arch Neuropsychiatry 2022; 59: (Ek 1): 67-74.

GİRİŞ

Elektroensefalografi (EEG), temel olarak beyin doğal frekans bileşenleri olan elektriksel sinyalleri ölçmek için kafatası üzerinden yapılan bir kayıt yöntemidir. Korteksteki piramidal nöronların postsinaptik potansiyellerindeki değişikliklerden kaynaklanan elektrik akımının kutuplaştırılmasıyla, farklı frekansların üst üste binmesinden oluşan karmaşık salınımlar elde edilir (1). Hans Berger ile başlatılan EEG incelemesi uzun yıllar ağırlıklı olarak epileptik aktivite değerlendirmek için kullanılmış ve çoğunlukla hastanın herhangi bir fonksiyon ya da aktivite göstermemesi beklenmiştir.

Sağlıklı bir kişinin gözler kapalı Dinlenme Durumu EEG'sinde (DD-EEG), posterior alanlarda alfa bandı (8-15 Hz) hakimiyeti görülür. Alfa dalgası literatürde ilk keşfedilen aktivitedir. Berger yapmış olduğu deneylerde, zihinsel (mental) çaba ve seçici dikkat gerektiren durumlarda alfa dalgası genliğinin düştüğünü, yerine ikinci sırada keşfedilen beta dalgalarının geçtiğini bulmuştur. Sonraki yıllarda bu işlem alfa bloklanması (alpha blocking) olarak tanımlanmıştır. Zaman içerisinde dinlenme durumunda, delta (0,5-3,5 Hz) ve teta (4-7 Hz) osilasyonları baskılanırken, alfa (8-15 Hz) ve beta (15-30 Hz) dalga gücünde artış olduğu görülmüştür. Olaya

Öne Çıkan Noktalar

- Nöropsikiyatride tanı ve izleminde elektrofizyolojik incelemelerin önemi giderek artmaktadır.
- Elektroensefalografi, spasyal çözünürlüğü ile yapısal incelemeleri tamamlamaktadır.
- Dinamik elektrofizyolojik tetkikler, prodrom dönemde erken tanı için önemlidir.

ilişkin EEG kayıtlarında osilasyonlar, kognitif paradigmanın özelliğine göre değişiklik göstermektedir. Ancak Olaya İlişkin Potansiyel (OİP) osilasyonlardan farklıdır. Bir uyarana karşılık gelen tüm dalga bantlarındaki Olaya İlişkin Osilasyonların (OİO) zaman kilitli bir şekilde üst üste gelmesi (süperpozisyon) ile ortaya çıkan aktivasyonun tamamıdır (2-4). Tek bir aktivite gibi görünen bu dalganın, içerdiği osilatuar yanıtların hangi frekans bandında daha güçlü olduğunu görmek ve zamana karşı bu farklı frekansların değişimini incelemek, toplam aktivitenin ölçümü kadar önemlidir ve analizler için çeşitli biyofizik yöntemler kullanılmaktadır.

EEG analiz yöntemlerinin kognitif bozukluklara neden olan nörodejeneratif hastalıklarda hem normal beyin dinamiğini anlamak hem de tanısı amaçlı kullanılması son birkaç dekada mümkün olabilmektedir. Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) sırasıyla en sık görülen nörodejeneratif hastalıklar olması nedeniyle bu alanda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Yapısal nörogörüntüleme yöntemlerinden farklı olarak zamansal çözünürlüğünün yüksek olması, beyin dinamiğini anlamada kolaylık sağlamaktadır. Girişimsel olmayan, uygun maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olması, EEG verilerini "kognitif biyobelirteç" adayı olarak göstermektedir.

EEG çalışmalarını klinik kullanımının dışında değerlendirdiğimiz bu yazıda, temelde iki EEG çekim yöntemine odaklanılmıştır. Bunlardan

birincisi DD-EEG, bir diğeri ise OİP/OİO uygulamalarıdır. DD-EEG isminden de anlaşılacağı üzere, kişinin dinlenme durumundaki aktivitesini kaydetmeye dayanır. Gözlerin açık ve kapalı olduğu iki koşulda da çalışılabilir. Olaya ilişkin uygulamalar ise, temelde EEG kaydı esnasında kişiye bir uyarın veya görev verilmesine dayanır. Bu iki yöntemde gerçekleşen elektrofizyolojik aktivasyonlar birbirinden oldukça farklı dinamiklere sahiptir ve kendilerine özgü analiz yöntemleri bulunmaktadır. Bu doğrultuda, yazının devamında nöropsikiyatrik hastalıklarda yapılan DD-EEG ve OİP/OİO çalışmalarının bakış açımızı değiştiren güncel bilgileri sunulacaktır (Tablo 1). Geçmişten bugüne nöropsikiyatrik hastalıkların dinamiklerini keşfedebilmek için gidilen bu yolculukta, elektrofizyoloji konusunda hangi noktaya geldiğimizi anlamak ve bundan sonraki çalışmalara ilham olmak amaçlanmıştır.

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA ELEKTROFİZYOLOJİK GELİŞMELER

Alzheimer Hastalığı Spektrumu

Sağlıklı bireyler ve Alzheimer Hastalığı - Hafif Kognitif Bozukluk (AH/HKB) olgularında yapılan elektrofizyolojik incelemeler, iki gruptaki kognitif ağ-şebekeleri arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu gözlemler karmaşık yapıdaki işlevsel ağ-şebekelerin doğasının anlaşılmasını ve devamında AH/HKB tanı ve tedavi izleminde olası biyobelirteçlerin tanımlanmasını mümkün kılacaktır (5).

Patolojik incelemelerin hız kazanması ve klinikopatolojik korelasyonların yapılabilmesi, AH'de altta yatan patolojik mekanizma ile ilgili bilgilerimizi artırmıştır. Beyinde ağırlıklı olarak entorinal korteks, hippokampus, bazal önbeğin ve klaustrumda birikerek sinerjik etkiyle nörodejenerasyonun yayılımından sorumlu tutulan patolojik peptidlerin, nöronların elektriksel doğasını etkilediği düşünülmektedir (6). AH'de gösterilen başlıca proteinler olan amiloid ve tau, sinerjik etkiyle ilerleyici bir nörodejeneratif tabloyu başlatmakta ve klinik tablodaki progresyon, histopatolojik değişikliklere paralel seyretmektedir (7,8). Elektrofizyolojik değişikliklerden

Tablo 1. Çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda EEG/olaya ilişkin potansiyeller

EEG		AH/aHKB	LCD/PH	ŞZ	BB	DEHB	OKB
Dinlenme							
	alfa	↓	↓		↓	↓	
	beta	↓	↓		↑	↓	
	teta	↑	↑			↑	↑ (frontal)
	delta	↑	↑			↑	↑ (frontal)
Task-ilişkili							
	teta: güç/bağl.	↓	↓	↓↑			
	delta	↓	↓				
	gama: güç/bağl.	↑					
	alfa	↔	↔	↑			
	OİN						↑
Genel							
	Vijilans	↑	↓				
	Hipereksitabilite	↑					
	Epileptik aktivite	↑					

AH: Alzheimer Hastalığı; aHKB: Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk; BB: Bipolar bozukluk; DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; LCD: Lewy cisimcikli demans; OİN: Olay ilişkili negativite; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; PH: Parkinson Hastalığı; ŞZ: Şizofreni.

↔: Gruplar arası fark yok.

↓↑: Değişken sonuçlar.

ve klinik tablodan bu nörodejeneratif yayılımın sorumlu olduğu düşünülürken, hastalık progresyonunu değiştirmeye yönelik girişimlerin hızlanması ile birlikte, aslında peptidlerin patolojik birikimine neden olan başlatıcı faktörün beyindeki uyarılabilirliğin artması olduğu hipotezi öne sürülmüştür (9).

Uzun yıllardır yapılan MRG ve PET çalışmaları, AH'li olgularda oksipital metabolizmanın korunduğunu ancak anterior bölgelerde aktivitenin azaldığını göstermiştir (10,11). Sağlıklı bireylerde istirahat halinde aktivite artışı görülen bu olağan durum ağının fonksiyonunun AH'de bozulması, EEG'de hipersenkronizasyona yol açmakta ve amiloid birikimini başlatan faktörün bu olduğu düşünülmektedir (12). AH spektrum hastalıklarda demans tablosu gelişmeden önce EEG'de sessiz epileptik nöbetlerin görülmesi, hastalık seyri ile eksitabilite ilişkisini kanıtlar niteliktedir (13). Bu konuda aynı zamanda hippocampus ve çevresi yapıların neokorteks üzerinde bir pacemaker aktivitesi gördüğü fikri ileri sürülmüştür. Elektrofizyolojik incelemelerde hippocampusa aynı anda giriş yapan farklı frekanslı aktivitelerin kayıtlanması bu fikri desteklemiştir (10,14).

AH'de nörodejenerasyonun yayılım paterni nedeniyle kortikal yapılar ile talamus arasında diskonneksiyon gelişmesi, talamusun izole davranışına sebep olmaktadır. Bu hipotez doğrultusunda, uyanıklık dinlenim durumunda artmış sinaptik aktivite gözlenmektedir (10). İnsan ve hayvan AH modellerindeki kortikal hipereksitabilitenin ana sebebinin bu diskonneksiyon olduğu düşünülmektedir (5,15-18). Kognitif uyarın verildiğinde EEG'de gözlenen hızlı dalga hiperkonnektivitesi, nörodejenerasyona bağlı kognitif yıkımın erken bir göstergesi olarak gösterilebilir (19). Bu fikir hayvan deneyleriyle de desteklenmiştir (20).

Hipereksitabilite kavramı, AH'li bireylerde yapılan klinik çalışmalarda 7-8 kat daha yüksek Epilepsi görülme sıklığı olması ile önem kazanmıştır (6). Benzer çalışmalarda, sağlıklı bireylere kıyasla AH'li olgularda hipersenkroni ve hızlı frekanslarda artış gözlenmiştir. Bu durum, amiloid beta birikiminin glutamat AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit) ve NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörlerini ve eksitator postsinaptik aktiviteyi ve dolayısıyla nöron hipereksitabilitesini artırdığını düşündürmektedir (5,21,22). AH'deki hipereksitabilitenin, klinik tablonun ortaya çıkmasından yaklaşık 20 yıl önce amiloid birikimi başlamasıyla birlikte geliştiği ve beyin omurilik sıvısı amiloid düzeyiyle bunun gösterilebileceği belirtilmiştir (13,23).

Nörodejenerasyonun başladığı anatomik bölgelerdeki nörotransmitter düzey değişikliğinin, bu alanlardan kortekste piramidal nöronlara senkronizasyon yoluyla sinyal aktarımına neden olduğu düşünülmektedir (24-26). AH'li hastalarda diğer demanslara benzer biçimde gözler kapalı dinlenim durumunda yavaş dalga (1-7 Hz) aktivitesinde artış ile alfa ve beta frekansındaki hızlı dalga aktivitesinde düşüş görülmektedir (26). Sağlıklı bireylerde kognitif uyarın varlığında olaya ilişkin delta yanıtının artması beklenir. Günümüzde, diğer kognitif bozukluklarda da görülen delta yanıt düşüşü, kognitif bozukluğun bir elektrofizyolojik göstergesi olarak kabul edilmektedir (5,11,37).

Gama koherans aktivitesindeki tutarsız olabileceği düşünülen artışı, AH'li hastalarda farklı türden bir GABAerjik sistem disfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kanıtlar doğrultusunda, glutamaterjik ve kolinerjik sistemlere kıyasla GABAerjik sistemin görece etkilendiği bilinmektedir. GABA-A reseptör subünitlerindeki değişikliklere rağmen, kompensatuar subünit değişiklikleri sayesinde AH'de GABAerjik sistemin kabaca sağlam olduğu düşünülmektedir (27). Bu durum, sağ kalan hippocampal nöronların inhibitör hippocampal devreyi sürdürmek adına GABA-A reseptör subünit sentezini artırmasıyla sağlanabilir (5,28).

Bellek ve gama yanıtı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (29). İnhibitör GABAerjik internöronların gama osilasyonları üzerindeki direkt modulator etkisi olduğu bilinmektedir (30). Basit kognitif cevaplardan

bazı nörotransmitter kombinasyonları sorumlu tutulmaktadır. Geçmiş çalışmalarda GABA, GABA/glutamat ve dopamin, gama frekansı üzerinde etkisi olan nörotransmitterler olarak tanımlanmıştır (31,32).

OİP/OİO çalışmaları beynin uyarılabilir şebekeleri ile ilgili bilgi vermektedir. Basit duysal uyarınlar amnestik süreçlerin prelinik/prodrom dönemlerinde bir değişikliğe neden olmazken, kognitif uyarın varlığında beyin fronto-santral bölgelerinde delta gücü azalmaktadır (18). Emosyonel uyarınlar, oksipital bölgede P100 yanıtında artışa neden olurken, eş zamanlı fronto-santral bölgede N170 yanıtının azalması, primer görsel alandaki hipereksitabiliteden çok daha önce heteromodal asosiasyon alanları olarak adlandırılan emosyonel ve kognitif ağlarda, hastalığın erken döneminde aktivite azalması olduğunu göstermektedir (11,12,14).

Hafif kognitif bozukluktan AH tablosuna doğru progresyon ile birlikte işitsel P300'de sağlıklı kognitif profile paralel olarak latans uzaması ve genlikte düşüş gösterilmiştir (33-35). Boylamsal bir çalışmada işitsel P300 latans değerlerinin kognitif bozukluğun şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve AH'de nörodejeneratif süreçlerin izlenmesinde uygun maliyetli bir yöntem olabileceği belirtilmektedir (11).

Lewy tipi/Parkinson Hastalığı'nda Kognitif Bozukluklar

PH, beyin dopamin üreten merkezi olan substansiya nigra'daki nöronları hedef alan bir nörodejeneratif bozukluktur. Patojen peptid ve nörodejenerasyonun yayılım paternine göre kognitif bozukluğun seyri farklı olabilmekte, klinik tabloya eklenme zamanı değişebilmektedir (10).

Alzheimer demansında olduğu gibi, kognitif uyarın sırasında oluşan olaya ilişkin delta ve teta güç spektrumu ile faz kilitlemeleri, PH'de de daha düşük bulunmuştur. İki grupta da benzer şekilde, kognitif bozukluğun şiddeti arttıkça olaya ilişkin delta ve teta koheransları düşmektedir. Sağlıklı bireylerde ise kognitif uyarın ile delta-teta yanıt artışı olduğu bilinmektedir (11,14,22,36).

PH gözler kapalı DD-EEG'sinde karakteristik olarak alfa ve beta bant gücünde düşüş ile delta ve teta bant gücünde artış şeklinde bir yavaşlama görülmektedir. Literatürde birçok çalışma bu bulguyu desteklemektedir. Kortikal alfa yavaşlamasının klinik evre ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, bellek, akıcılık ve yürütücü işlevler açısından anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir (37,38). AH demansındaki posterior alfa ritmi Parkinson Hastalığı Demansına (PH-D'ye) kıyasla çok daha düşük olmakla birlikte, daha az oranda delta ritm bozulması göze çarpmaktadır (11,39).

En sık çalışılan OİP'lerden olan P300 potansiyelinin PH sürecinde düştüğü bilinmektedir. Kognitif olarak normal (KN) olan ve hafif kognitif bozuklukla seyreden PH (PH-HKB) olan bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, görsel P300 genlik değerlerinin PH-KN'lerde frontalde, PH-HKB'lerde ise frontal, santral ve parietal alanlarda düştüğü gösterilmiştir (40).

Olaya ilişkin potansiyeller ve osilasyonlar aynı zamanda nörodejenerasyonun göstergesidir. Yapılan çalışmalarda, OİP/OİO ve nörodejenerasyonun bir diğer kanıtı olan MRG arasında ilişki saptanmıştır. AH'de frontal delta OİO gücü, frontal bölge hacmiyle doğru orantılı bulunmuştur. PH'de is azalmış P300 amplitüdü, putamen volümünde azalma ile ilişkilendirilmiştir (40).

PH'ye bağlı HKB ile AH'ye bağlı HKB olguları karşılaştırıldığında, her ikisinde de benzer şekilde teta OİO'de kademeli azalma gösterilmiştir, ayrıca görsel sistemin işitsel sistemden daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (38,40). Denemeler arasındaki faz kilitlemesi, AH-HKB'de korunurken, PH-HKB'de azalmaktadır. Literatürden bilindiği üzere AH-HKB'lerde oksipital bölgede artış dikkat çekerken, PH-HKB'de azalma belirgindir (43). Yapısal ve fonksiyonel diğer incelemelerle de doğrulandığı üzere, AH'de oksipital lob görece korunurken PH-HKB'deki oksipital güç

azalmasının, bu bölgenin öncelikli olarak etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (5,11,42).

Frontotemporal Demans

Erken başlangıçlı demans olgularının %20'sini oluşturan frontotemporal demans (FTD), frontotemporal lobar dejenerasyonun hakim olduğu bölgeye göre motor, dil ve davranış varyantı olmak üzere üç farklı semptom grubuyla prezente olabilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Bazen semptomlar aynı anda görülebildiği gibi davranış-dil semptomları sinsi de olabildiği için alt tipi belirlemek ve ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür (44).

Kantitatif EEG'de (QEEG) frekans spektrum analizi ile farklı demans gruplarının ve sağlıklı bireylerin ayırt edilebileceği hipotezi üzerine kurgulanan erken çalışmalardan birinde %85'in üzerinde duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır (45). Daha sonraki çalışmalardan birinde Rascovsky kriterlerine göre (46) tipik davranışsal varyant FTD (dvFTD) tanı kriterlerine uyan 21 olgu ve kalanı AH, PH, Lewy cisimcikli Demans (LCD) olan toplam 61 hasta incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre QEEG ile ayırıcı tanı doğruluğu LCD/PH-FTD ayrımında %93, AH-FTD ayrımında %88 olarak hesaplanmıştır (44).

FTD hastalarının QEEG paternleri AH'den belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. On dokuz FTD hastasının, 19 AH ve demografik açıdan uyumlu sağlıklı kontrollerin dâhil edildiği bir çalışmada hastaların QEEG analizleri incelenmiş ve ayrıntılı nöropsikolojik testleri yapılmıştır. QEEG'nin global gücü altı frekans bandı özelinde hesaplanmıştır; delta, teta, alfa, beta1, beta2-beta3. Hızlı frekans bandlarının toplam oranı alfa+beta1+beta2+beta3, yavaş frekans bandlarının toplam oranı ise delta+teta dalgalarından oluşmaktadır. FTD hastaları kontrollerle kıyaslandığında, yavaş dalga QEEG aktivitelerinde artış ve hızlı dalga aktivitelerinde düşüş olmadığı gözlenmiştir. AH hastalarında ise tam tersi, yavaş dalga aktivitesinde artış, hızlı dalga aktivitesinde daha az oranda düşüş dikkat çekmiştir. Lojistik regresyon analizi kullanıldığında, FTD VE AH açısından prediktif değeri en yüksek olanlar delta ve teta aktivitelerinin kullanıldığı modeldir. Vizyospasyal kapasite ve episodik bellek de oldukça ayırt edicidir. Birlikte kullanımında ayırıcı tanı doğruluğu %93,3 hesaplanmıştır (5,47).

Frontotemporal demans hastalarında tanıyı desteklemek amaçlı QEEG çalışmaları, patolojik serilerde %86'ya varan oranda yanlış klinik tanı oranı bulunmasıyla hız kazanmıştır. Karşılabilen semptomlar nedeniyle hastaların çoğu AH tanısıyla izlenmesine rağmen, patolojik incelemelerde Pick hastalığı ile uyumlu bulunmuşlardır (46). Kognitif bozukluğun ilerleyen evrelerinde dejeneratif tablo birbirine benzer olsa da, özellikle erken evrelerde tutulan anatomik yapılar belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. AH'deki hippokampal ve posterior temporal, parietal neokortikal tutulum, FTD'de frontal ve anterior temporal bölgede görülmektedir (48). Elektrofizyolojik bulguların bu patolojiyi destekleyeceği düşünülse de, AH'de fokal ve jeneralize yavaşlama daha belirgin olmasına rağmen FTD'de bu ayırım daha problematiktir. Yapılan çalışmalar, FTD ve AH ayrımında en önemli QEEG değişkenlerinin temporal bölge kaynaklı beta-2 bandı, parietal bölgede ise teta, alfa ve beta-2 bandı olduğunu göstermiştir (49,50).

Frontotemporal demansın dil varyantı olarak kabul edilen Primer Progresif Afazi (PPA) grubunu klinikte tanımak ve doğru tanı koymak oldukça güçtür. PPA alt grupları olan akıcı olmayan tutuk afazi (nfvPPA), semantik varyant PPA (svPPA) ve logopenik PPA'dan oluşan 40 hastanın çalışmaya dâhil edildiği kesitsel bir araştırmada, DD-EEG'sinin sağlıklıları afazi hastalarından ayırmada oldukça başarılı olduğu ancak afazi tiplerini kendi aralarında sınıflandırmada zayıf kaldığı gösterilmiştir. Bu türden EEG analizlerinde yapay zekâ ve makine öğrenmesinin kullanılması çok sayıda verinin analiz edilebilmesine olanak sağlamaktadır (51).

Kendi içinde FTD alt tiplerini sınıflandırmada EEG'nin etkisinin incelendiği bir çalışmada, beyin dinamiğinin her grupta oldukça değişken

olabileceği görülmüştür. DD-EEG'sinde teta gücünün azalması dvFTD'yi desteklemekte, tutuk afazide ise (nfvPPA) yaygın teta gücü artışı olduğu bilinmektedir (52).

Frontotemporal demansın davranışsal varyantı özellikle ilk dönemlerinde, geç başlangıçlı Bipolar Bozukluk davranış semptomlarına benzer özellikler gösterebilir. Literatüre göre, FTD hastalarının çoğu Bipolar Bozukluk tanısı almaktadır. Elektrofizyolojik bulguların nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılmasının ayırıcı tanıda destekleyici olduğu gösterilmiştir (53).

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARDA ELEKTROFİZYOLOJİK GELİŞMELER

Beynin normal elektrofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve psikiyatrik hastalıklardaki organik etyoloji arayışı bu konudaki bilimsel çalışmalarının sayısını artırmıştır. Psikiyatrik hastalıkların tanı koymayı zorlaştıran klinik özellikleri, elektrofizyolojik biyobelirteç arayışını hızlandırmış ve belli başlı psikiyatrik hastalıklarda sağlıklı beyinlerden farklı olan elektrofizyolojik özellikler araştırılmaya başlanmıştır (5).

Şizofreni

Nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıklarda ortak mekanizmalar olduğu ve normal olmayan beyin salınımlarının bu patofizyolojide rol oynadığına dair oldukça fazla sayıda çalışma yapılmaktadır (54). Nöral salınımlar ile algılama, bellek ve nöral yanıtlar arasındaki zamansal ilişkinin incelenmesi gerektiğini savunan görüş önem kazanmıştır (55). Psikotik belirtiler ve davranış sorunları ile seyreden bir hastalık olan Şizofreni, son yıllarda yapılan kognitif çalışmaların ışığında kognitif sorunların eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlanır olmuştur. Hastaların %80'inde kognitif bozukluk görülmekte ve bunun klinik faktörlerden, tedavi şemasından, hiç tedavi almamış olmaktan bağımsız bir etkilenme olduğu düşünülmektedir (56).

Şizofreni hastalarında ve sağlıklı katılımcılarda teta ve gama salınımlarının çalışan bellek paradigması olan N-Geri ile incelendiği bir klinik çalışmada, sağlıklılarda gama genişliği ile görev zorluğuna bağlı bilişsel yük arasında beklenen pozitif ilişkinin şizofreni hastalarında gerçekleşmediği dikkat çekmiştir (57). Görev aktivasyonu sırasında sağlıklılarda teta genişliği frontosentral bölgede anlamlı olarak artarken, şizofreni grubunda bu etki gözlenmemiştir. Sağlıklılarda çalışan bellek açısından önemli nedeniyle frontal bölge aktivitesi teta salınımlarının yoğunluğunu belirlemektedir. Şizofrenide ortaya atılan hipofrontalite hipotezi, frontal disfonksiyon, teta genlik düşmesi ve çalışan bellek bozukluğunu açıklar niteliktedir (54).

Birçok çalışmada gama bandındaki yüksek frekanslı salınımlar hedef alınmıştır. Bulgular şizofrenide gama bandında işlev bozukluğu olduğunu göstermiştir. N-Geri paradigması ile yapılan çalışan bellek çalışmalarında, gama genişliğinin görev zorlaştıkça arttığı bulunmuştur (58). Şizofreni hastalarında ise genlik görevin zorluğundan bağımsız olarak hepsinde aynıdır. Bu durum, hasta grubun sağlıklılardan farklı olarak kullanılacak stratejiyi görev zorluğuna uygun bir şekilde seçmeksizin, en kolay bilişsel görevde dahi kompleks bilişsel süreçlere devreye soktuklarını düşündürmektedir. Her koşulda karmaşık bilişsel işlemlerin kullanılmasına bağlı olarak seçici dikkatin azaldığı yorumu yapılabilir.

Yine şizofreni hastalarında varsanı gibi pozitif belirtiler sırasında gama genişliğinin yükseldiği gösterilmiştir (30). Bazı çalışmalarda erken gama aralığında (0-100 ms) gama faz-senkronizasyonunun azaldığı, bir kısmında ise geç gama aralığında (300-500 ms) gama genişliğinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, olası bir fronto-talamo-kortikal devre disfonksiyonunun olduğunu düşündürmektedir (11).

Şizofrenide DD-EEG'sine çoklu frekans bandı anormallikleri hakimdir. Bu durum, sözel öğrenme becerisini spesifik bir biçimde olumsuz

etkilemektedir (58). DD-EEG gama bandının gücü, bilişsel işlev bozukluğunun doğasını anlamada ve buna yönelik uygun girişimler planlamada oldukça önemli hale gelmiştir. Dönüşen (tersinir) şekiller gösterildiğinde görsel alanda oluşan teta ve gamma salınımlarının şizofreni hastalarında farklılaştığı, bunun da algısal-bilişsel entegrasyon süreçlerindeki bozulmanın kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında uyumlu (koheran) algı üretmede sorun olması nedeniyle çoklu frekans bantları ve zaman pencereleri bu durumdan olumsuz etkilenmektedir (54).

İşitsel uyarılma potansiyelleri incelendiğinde, sağlıklılarda erken alfa yanıtının ortak fronto-sentral bölgede yüksek genlikli bir salınımına neden olduğu gösterilmiştir (59). Şizofrenide ise, işitsel uyarana bağlı alfa yanıtının parietal ve oksipital bölgelerde üç katına ulaşan genlikte saptanması çok dikkat çekicidir. Görsel alanda bir işitsel uyarana bu derece yüksek genlikle yanıt oluşması çok nadir bir durumdur. Birçok araştırmacı bu durumu bağlantısallıkta bozulma (diskonnektivite) ile açıklamıştır. Şizofrenide algı ve dikkatin fonksiyonel entegrasyonu bu nedenle bozulmakta ve görevle ilişkiz kortikal alanların uzun süreli inhibisyonunda aksama olmaktadır (5,54).

Çalışmalar ışığında, şizofrenide ana sorunlardan biri yüksek veya düşük frekanslı salınımların şizofreni ile ilişkili olup olmadığıdır. Ancak veriler, beyin farklı fonksiyonel üniteleri arasında bir koordinasyon bozukluğu olduğunu göstermekte ve şizofreniyi anlamada bütün-beyin ağı kuramının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk (BB), manik ya da depresif epizodlara bağlı tahmin edilemeyen relaps ve remisyonlarla seyreden bir mental bozukluktur (60). Ötimik dönemlerde de kognitif bozukluk varlığının gösterilmesi, kognitif tutulumun hastalığın temel bir bileşeni olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın hâlâ keşfedilmeye devam edilen klinik seyri ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla benzeşen semptomları, duygudurum bozuklukları içinde elektrofizyolojik çalışmalarda en dikkat çeken grup haline getirmiştir (61).

Dinlenme durum EEG'si BB'de olağan durum şebekesinin nörofizyolojik aktivitesini sergileyebilir. Hastalarda istirahat halinde delta, teta ve alfa aktivitesinde belirgin yükselme gösterilmiştir. LORETA çalışmasında (yüksek çözünürlüklü EEG kaynak lokalizasyonu) BB tanılı hastaların manik ya da depresif epizodda olmalarından bağımsız olarak istirahat halinde teta bandında belirgin düşüklük olduğu, prefrontal korteks, parietal korteks ve temporal polde de beta gücünün arttığı rapor edilmiştir (61). En genel ifadeyle, hastaların çoğunda alfa aktivitesi büyük ölçüde azalmışken, beta aktivitesinin çok daha artmış olduğu bilinmektedir (5).

Dikkat çekici bulgulardan biri de, ötimik ve manik dönemlerde ASSR (Auditory Steady State Response) taskında gama band gücünün düşmesidir (62). ASSR ve uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity, MMN) taskları, işitsel korteks ve bağlantılı yapıların değerlendirilmesini sağlamaktadır. BB ve şizofrenide görülen bu değişiklikler, iki grup için de ortak bir işitsel korteks patolojisine işaret ediyor olabilir. BB'deki psikotik belirtiler, EEG üzerinde en belirleyici etkenlerden biri olarak kabul edilmiştir (63). Psikotrop ilaçların hemen hepsinin elektrofizyolojiyi değiştirebilecek etkisi olmasına rağmen, tedavi alan hastalarla yapılan çalışmalarda tutarsızlıklar saptanmış ve bulgular hastalık evresiyle daha çok ilişkilendirilmiştir (62,64,65).

Sağlıklı kontrollere kıyasla, klasik OİP analizinde P300 değerlerinin düşük veya aynı olabileceği gösterilmiştir (1,63,66). Diğer yandan, P200 ve N200 değerleri, şizofreni ve sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur (67,68).

Güç Spektral Dansite (Power Spectral Density, PSD), dinlenme durum magnetoensefalografide elde edilen bir elektrofizyolojik parametredir. Bipolar Bozukluk tanısı olan hastalarda, olağan durum şebekesi (bilateral medial prefrontal korteks, bilateral preuneus, sol inferior parietal lob, sağ temporal korteks- alfa bandı) ve dikkat çekereklik şebekesi (salience network) boyunca düşük frekans bantlarında PSD'nin düşük olduğu dikkat çekmektedir. Düşük beta ya da yüksek beta aktivitesinde bir değişiklik gözlenmemekle birlikte, PSD'nin yaş ve diğer klinik ölççeklerle ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Olağan durum şebekesi ve dikkat çekereklik şebekesinin delta, teta ve alfa bantlarında değişken PSD görülmesi, BB'da iki şebeke arasında geçiş yapmayla ilgili bozulma olduğunu ve self-referansiyel bilişsel aktivite açısından kırılganlığı desteklemektedir (69).

Otuz beş bipolar bozukluk (BB), 39 major depresif bozukluk (MDB) ve 42 sağlıklı kontrolün dinlenme durum EEG'lerinin incelendiği bir klinik çalışmada, EEG'nin bu hastalıklardaki kortikal fonksiyonel şebeke tutulumlarını göstermek açısından belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. Yüksek beta bandında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmanın verileri, BB ve MDB'nin EEG özelinde sağlıklılardan kolayca ayırt edilebileceğini, ancak iki grup arasında benzer özellikler olduğunu göstermiştir (70).

Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında EEG fonksiyonel şebekelerin konnektivite gücünü araştıran bir çalışmada, hastalara bir P300 taskı uygulanmış, teta bandında ve global olarak prestimulus/olay ilişkili konnektivite gücü (CS) hesaplanmıştır. Çalışmaya, henüz tedavi başlanmayan hastalar dâhil edilmiştir. Şizofreni ve BB grubunda teta bandında CS modülasyonunda düşüklük dikkat çekmiştir. Antipsikotik tedavi, lityum, benzodiazepin ve antikonvülzan tedavinin CS değeri üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın verileri, BB'dan farklı olarak, tüm beyin ağında (whole-brain network) şizofreniye özgü artan konnektiviteyi desteklemektedir ve bu da kognisyonu bozan genel bir hipersenkronize bazal durum varlığını önermektedir (71,73).

Beyin fonksiyonel şebekeleri düzeyinde yaklaşacak olursak, BB'daki etyopatogenetik mekanizma, kortikolimbik ve fronto-temporal şebekelerin hasarlanmasıyla ilişkilidir (74). Bu şebekeler, kognitif ve duygudurum regüle edici fonksiyon gösterirler (75). Bu nedenle, kognitif olaya ilişkin teta osilasyonlarının bu patogeneze etkilenmiş olabileceği düşünülmekte ve değişken teta yanıtlarının BB'deki kognitif tutulumun nörofizyolojik göstergesi olduğu savunulmaktadır (63,72).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), yüksek oranda kalıtsal bir nörogelişimsel bozukluk olup, oldukça geniş bir kognitif ve nörofizyolojik bozukluk grubuyla ilişkilendirilmektedir (77). Fonksiyonel MRG çalışmalarında, yürütücü işlevler üzerinde etkili olan şebekelerde (fronto-parietal şebekede hipoaktivasyon) ve yürütücü işlev dışındaki şebekelerde (olağan durum şebekesi ile ventral dikkat şebekesinde hiperaktivasyon) anormallikler saptanmıştır. fMRG'nin güçlü spasyal rezolüsyonu nedeniyle bu bölgelerin sınırları çizilebilmiştir (77-79,84).

Dinlenme durum EEG incelemelerinde, DEHB hastalarında delta ve teta düşük frekans bantlarında güç artışı, alfa ve beta hızlı frekans bantlarında ise güç azalması gösterilmiştir (76,80). Bu bulgular, DEHB'de bir uyanamamış (hypo-aroused) beyin durumu hipotezini ve düşük vijilans halini desteklemektedir. İleri araştırmalar, olağan durum şebekesinin göstergesi olan çok çok düşük frekanslı (<0,2 Hz) aktivitenin de DEHB'li çocuk ve erişkinlerde düştüğü bilgisini ortaya atmıştır (77,81).

Sağlıklılarla karşılaştırıldığında teta/beta oranının yükseldiği gözlenmiştir. Bu durum, yavaş ve hızlı EEG ritimleri arasındaki imbalansın göstergesi olarak kabul edilebilir ve tanısal değerlendirmelerde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (82).

Klinik tabloda belirgin olan dikkat oryantasyonu ve göreve ilişkin dikkatte bozulmanın nörofizyolojik yansıması olabileceği düşünülen P3 ve Cue-P3 düşüklüğü, en dikkat çeken bulgulardandır (83).

Daha detaylı kognitif ve nörofizyolojik yaklaşımların kullanıldığı çalışmaların ilk kanıtları ortaya çıktıkça, DEHB'de altta yatan temel mekanizmaların uyaran işlemede (teta olaya ilişkin faz tutarlılığı), dikkate sekonder seçimde (hedefi takip eden azalmış alfa olaya ilişkin desenkronizasyon, OİD) ve motor hazırlıkta (düşük hedef ilişkili alfa ve beta OİD) bozukluk olduğu düşünülmeye başlanmıştır (84). Bu konuda yapılmış son derlemelerden birinde DEHB'de elektrofizyolojik incelemelerin önemi vurgulanmıştır (81).

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), obsesyonlar (sıkıntı verici tekrarlayıcı düşünceler) ve bunlara eşlik eden kompulsiyonlar (tekrarlayıcı davranışlar/zihinsel ritüeller) ile karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur (85). Prevalansı oldukça yüksek olan bu durumun kesin tanısı için geliştirilen fiziksel biyobelirteç henüz yoktur, görüntüleme yöntemleri de yetersiz kalmaktadır (86,87). OKB'deki beyin aktivitesinin tanımlanmasının, tanı ve tedavi amaçlı geliştirilen nöromodülatör girişimler için oldukça yol gösterici olacağı açıktır.

OKB'li bireylerde günümüze dek birçok spontan EEG çalışması yapılmıştır. Altta yatan patolojinin orbitofrontal-striatal-pallido-talamik devre disfonksiyonu olduğu ve elektrofizyolojik değişikliklerin bu tutulumun yansıması olduğu düşünülmektedir. Bu devre dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve suplementer motor alan ile bazal ganglionlardan oluşmaktadır (88).

Frontal delta ve teta güç ölçümlerinde OKB'li bireylerde tutarlı bir yükseklik gösterilmiştir (89). Dahası, sağlıklılara kıyasla alfa gücünde düşüş saptanmış ve bu düşüşün emin olamama obsesyonu olan bireylerde fronto-temporal alanlarda, kontrol etme kompulsiyonu olan bireylerde ise paryeto-okspital alanlarda olduğu görülmüştür (90).

OKB'li hastaların EEG'sinde en çok görülen anormalliklerden biri olay-ilişkili negativitedeki (OİN) artıştır (89). Bu bileşen katılımcılar bir denemede yanlış yanıt verdiklerinde anterior alanlarda gözlenir. OİN, sonucun beklenenden daha kötü olma olasılığını temsil etmektedir. Tekli OİN denemelerinin (single trial) temel bileşen analizi ve eş zamanlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) kayıtları bu bileşenin beyindeki jeneratörünün anterior singulat korteks (ASK) olduğuna işaret etmiştir (91). OKB'li hastaların ASK bölgesinde anormal spontan teta aktivitesi gözlemlenmiştir. Bu OKB'deki disfonksiyonel aktivite paternlerinin farklı deneysel paradigmalarda görülebileceğine işaret etmektedir.

OKB ve oddbal sırasındaki OİP literatürü karmaşık sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalar OKB'li hastalarda sağlıklı katılımcılara göre daha kısa P300 latans göstermişken (92,94), bazı çalışmalarda gruplar arasında fark bulunmamıştır (70,86,94). Gruplar arasındaki latans farkı görev zorluğu arttığında ortaya çıkıyor gibi görünse de bu etki daha büyük bir örneklem kullanıldığında ortadan kaybolmuştur (94,95,96). P300 genliği için de bazı çalışmalarda artış görülürken (97,98), bazı çalışmalarda azalma görülmüş (70,97) ve diğerlerinde ise gruplar arasında fark olmadığı gösterilerek (86,98) aynı karmaşık patern ortaya konmuştur. Bütün bunlardan hareketle, OKB'ye özel aktivite paternlerinin belirlenmesi için OİP'lerin uygun adaylar olmadıkları belirtilmiştir. Bu nedenle geleneksel OİP ile elde edilemeyen önemli bulguların OİO yöntemi ile ortaya çıktığı söylenebilir (5,19).

SONUÇ

1990'ların başından itibaren fizyolojik ve patolojik durumlarda elektrofizyolojik özellikler farklı yöntemlerle gösterilerek bilişsel

süreçlerin doğası anlaşılmaya çalışılmıştır. Nöropsikiyatrik hastalıklarda elektrofizyolojik değerlendirme, tanısal biyobelirteç potansiyeli kadar hastalık seyrini değiştirici girişimleri aracı olması açısından da giderek önem kazanmaktadır. Zamansal çözünürlüğü nedeniyle beyin dinamik incelemesine olanak sağlaması ve kolay ulaşılabilir olması, elektrofizyolojik değerlendirmeyi nörodejenerasyonun şifrelerini çözmek yolunda vazgeçilmez hale getirmektedir.

Teşekkür: Ekibimizin çalışmalarına öncü olan, ilham veren, dünyada olaya ilişkin osilasyon kavramını ortaya koyan ve yaşamını bilime adanayan sayın Hocamız Erol Başar'a şükran ve saygıyla.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - DÖ, GY; Tasarım - GY, DÖ; Denetleme - GY, DÖ; Kaynaklar - GY, DÖ; Malzemeler - (-); Veri Toplama ve/veya İşleme - GY, DÖ- Analiz-Yorum - GY, DÖ; Literatür Taraması - GY, DÖ; Yazıyı Yazan - GY, DÖ; Eleştirel İnceleme - GY, DÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışmada herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fridberg DJ, Hetrick WP, Brenner CA, Shekhar A, Steffen AN, Malloy FW, et al. Relationships between auditory event-related potentials and mood state, medication, and comorbid psychiatric illness in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11(8):857-866. [Crossref]
2. Kirschstein T, Köhling R. What is the source of the EEG? *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(3):146-149. [Crossref]
3. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri.* 2000;3(4):215-217. https://jagjournalagent.com/kpd/pdfs/KPD_3_4_215_227.pdf
4. Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Oscillatory brain theory: a new trend in neuroscience. *IEEE Pulse.* 1999;18(3):56-66. [Crossref]
5. Başar E, Rahn E, Demiralp T, Schürmann M. Spontaneous EEG theta activity controls frontal visual evoked potential amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section.* 1998;108(2):101-109. [Crossref]
6. Başar E, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Femir B, Emek-Savaş DD, Tülay E, et al. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder. *Int J Psychophysiol.* 2016;103:135-148. [Crossref]
7. Toniolo S, Sen A, Husain M. Modulation of brain hyperexcitability: potential new therapeutic approaches in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9318. [Crossref]
8. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem.* 2004;11(1):43-49. [Crossref]
9. Llinás RR. Intrinsic electrical properties of mammalian neurons and CNS function: a historical perspective. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:320. [Crossref]
10. Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, Jackson J, Chabot JG, Quirion R, et al. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before Aβ overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2013;37(12):1896-1902. [Crossref]
11. Yener GG, Güntekin B. Demans türlerinde EEG-beyin osilasyonları: Alzheimer ve Parkinson hastalıkları özelinde. In: Karakaş S, editör. *Bilişsel Sinirbilim. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 30-38.
12. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol Aging.* 2020;85:58-73. [Crossref]
13. Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(12):777-792. [Crossref]
14. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1158-1166. [Crossref]
15. Kleen JK, Chung JE, Sellers KK, Zhou J, Triplett M, Lee K, et al. Bidirectional propagation of low frequency oscillations over the human hippocampal surface. *Nat Commun.* 2021;12(1):2764. [Crossref]
16. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, et al. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):555-559. [Crossref]

17. Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, Ponzo D, Ferrarelli F, Tononi G, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 2011;54(1):90–102. [\[Crossref\]](#)
18. Pennisi G, Ferri R, Lanza G, Cantone M, Pennisi M, Puglisi V, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(4):587–598. [\[Crossref\]](#)
19. Yener GG, Başar E. Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer's disease: a short review. *Cogn Neurodyn*. 2010;4(4):263–274. [\[Crossref\]](#)
20. Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(6):1287–1310. [\[Crossref\]](#)
21. Scala F, Fusco S, Ripoli C, Piacentini R, Puma DD, Spinelli M, et al. Intraneuronal A β accumulation induces hippocampal neuron hyperexcitability through A-type K $^{+}$ current inhibition mediated by activation of caspases and GSK-3. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2):886–900. [\[Crossref\]](#)
22. Šisková Z, Justus D, Kaneko H, Friedrichs D, Henneberg N, Beutel T, et al. Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2014;84(5):1023–1033. [\[Crossref\]](#)
23. Insel PS, Donohue MC, Berron D, Hansson O, Mattsson-Carlgen N. Time between milestone events in the Alzheimer's disease amyloid cascade. *Neuroimage*. 2021;227:117676. [\[Crossref\]](#)
24. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562. [\[Crossref\]](#)
25. Narikiyo K, Mizuguchi R, Ajima A, Shiozaki M, Hamanaka H, Johansen JP, et al. The claustrum coordinates cortical slow-wave activity. *Nat Neurosci*. 2020;23(6):741–753. [\[Crossref\]](#)
26. Buzsáki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press; 2006. [\[Crossref\]](#)
27. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(6):1427–1446. [\[Crossref\]](#)
28. Rissman RA, De Blas AL, Armstrong DM. GABAA receptors in aging and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2007;103(4):1285–1292. [\[Crossref\]](#)
29. Frisardi V, Panza F, Farooqui AA. Late-life depression and Alzheimer's disease: the glutamatergic system inside of this mirror relationship. *Brain Res Rev*. 2011;67(1–2):344–355. [\[Crossref\]](#)
30. Başar E, Başar-Eroğlu C, Güntekin B, Yener GG. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013;62:19–54. [\[Crossref\]](#)
31. Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(12):2719–2733. [\[Crossref\]](#)
32. Kömek K, Ermentrout GB, Walker CP, Cho RY. Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia –insights from computational and empirical studies. *Eur J Neurosci*. 2012;36(2):2146–2155. [\[Crossref\]](#)
33. Muthukumaraswamy SD, Edden RA, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(20):8356–8361. [\[Crossref\]](#)
34. Yener G, Hünlerli-Gündüz D, Yıldırım E, Aktürk T, Başar-Eroğlu C, Bonanni L, et al. Treatment effects on event-related EEG potentials and oscillations in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2022;177:179–201. [\[Crossref\]](#)
35. Paitel ER, Nielson KA. Temporal dynamics of event-related potentials during inhibitory control characterize age-related neural compensation. *Symmetry (Basel)*. 2021;13(12):2323. [\[Crossref\]](#)
36. Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, et al. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. *Neurobiol Aging*. 2017;55:190–201. [\[Crossref\]](#)
37. Güntekin B, Aktürk T, Yıldırım E, Helvacı Yılmaz N, Hanoğlu L, Yener G. Abnormalities in auditory and visual cognitive processes are differentiated with theta responses in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Psychophysiol*. 2020;153:65–79. [\[Crossref\]](#)
38. Babiloni C, Ferri R, Noce G, Lizio R, Lopez S, Soricelli A, et al. Resting-state electroencephalographic delta rhythms may reflect global cortical arousal in healthy old seniors and patients with Alzheimer's disease dementia. *Int J Psychophysiol*. 2020;158:259–270. [\[Crossref\]](#)
39. Helvacı Yılmaz N, Çalışoğlu P, Güntekin B, Hanoğlu L. Correlation between alpha activity and neuropsychometric tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2020;738:135346. [\[Crossref\]](#)
40. Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Cordone S, Lopez S, et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. *Neurobiol Aging*. 2017;55:143–158. [\[Crossref\]](#)
41. Hünlerli D, Emek-Savaş DD, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoglu B, Ada E, Yener GG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1208–1217. [\[Crossref\]](#)
42. Güntekin B, Hanoğlu L, Güner D, Helvacı Yılmaz N, Çadırcı F, Mantar N, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is reflected with gradual decrease of EEG delta responses during auditory discrimination. *Front Psychol*. 2018;9:170. [\[Crossref\]](#)
43. Nedelska Z, Schwarz CG, Lesnick TG, Boeve BF, Przybelski SA, Lowe VJ, et al. Association of longitudinal β -amyloid accumulation determined by positron emission tomography with clinical and cognitive decline in adults with probable Lewy body dementia. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916439. [\[Crossref\]](#)
44. Yener GG, Fide E, Özbek Y, Emek-Savaş DD, Aktürk T, Çakmur R, et al. The difference of mild cognitive impairment in Parkinson's disease from amnesic mild cognitive impairment: deeper power decrement and no phase-locking in visual event-related responses. *Int J Psychophysiol*. 2019;139:48–58. [\[Crossref\]](#)
45. Garn H, Coronel C, Waser M, Caravias G, Ransmayr G. Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(5):569–581. [\[Crossref\]](#)
46. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, Cummings JL, Miller BL. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin Electroencephalogr*. 1996;27(2):61–68. [\[Crossref\]](#)
47. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–2477. [\[Crossref\]](#)
48. Lindau M, Jelic V, Johansson S-E, Andersen C, Wahlund L-O, Almkvist O. Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(2):106–114. [\[Crossref\]](#)
49. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. A β amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64(4):388–401. [\[Crossref\]](#)
50. Miltiadous A, Tzimourta KD, Giannakeas N, Tsipouras MG, Afrantou T, Ioannidis P, et al. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a robust classification method of EEG signals and a comparison of validation methods. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1437. [\[Crossref\]](#)
51. Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Saltuari L, Lochner P, Frey V, et al. Usefulness of EEG techniques in distinguishing frontotemporal dementia from Alzheimer's disease and other dementias. *Dis Markers*. 2018;2018:6581490. [\[Crossref\]](#)
52. Moral-Rubio C, Balugo P, Fraile-Pereda A, Pytel V, Fernández-Romero L, Delgado-Alonso C, et al. Application of machine learning to electroencephalography for the diagnosis of primary progressive aphasia: a pilot study. *Brain Sci*. 2021;11(10):1262. [\[Crossref\]](#)
53. Salcini C, Cebi M, Sari AB, Tanridag O, Tarhan N. Quantitative EEG differences in subtypes of frontotemporal dementia. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2020;30(2):182–185. [\[Crossref\]](#)
54. Metin SZ, Erguzel TT, Ertan G, Salcini C, Kocarslan B, Cebi M, et al. The use of quantitative EEG for differentiating frontotemporal dementia from late-onset bipolar disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(3):171–176. [\[Crossref\]](#)
55. Başar-Eroğlu C. Brain oscillations during cognitive processes in patients with schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2021;168:575–576. [\[Crossref\]](#)
56. Uhlhaas PJ, Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(3):301–313. [\[Crossref\]](#)
57. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*. 2013;150(1):42–50. [\[Crossref\]](#)
58. Başar-Eroğlu C, Brand A, Hildebrandt H, Kedzior KK, Mathes B, Schmiedt C. Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol*. 2007;64(1):39–45. [\[Crossref\]](#)
59. Ferrarelli F, Massimini M, Peterson MJ, Riedner BA, Lazar M, Murphy MJ, et al. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):996–1005. [\[Crossref\]](#)
60. Neuper C, Klimesch W, editors. *Event-related dynamics of brain oscillations*. Elsevier Science; 2006.

61. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543–552. [\[Crossref\]](#)
62. Painold A, Faber PL, Milz P, Reininghaus EZ, Holl AK, Letmaier M, et al. Brain electrical source imaging in manic and depressive episodes of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(7):690–702. [\[Crossref\]](#)
63. Atagun MI, Drukker M, Hall MH, Keles Altun I, Tatli SZ, Guloksuz S, et al. Meta-analysis of auditory P50 sensory gating in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;300:111078. [\[Crossref\]](#)
64. Lundin NB, Burroughs LP, Kieffaber PD, Morales JJ, O'Donnell BF, Hetrick WP. Temporal and Spectral Properties of the Auditory Mismatch Negativity and P3a Responses in Schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*. 2022;15500594221089367. [\[Crossref\]](#)
65. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(12):1971–1979. [\[Crossref\]](#)
66. Schulze KK, Hall M-H, McDonald C, Marshall N, Walshe M, Murray RM, et al. Auditory P300 in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Bipolar Disord*. 2008;10(3):377–386. [\[Crossref\]](#)
67. Mokhtari M, Narayanan B, Hamm JP, Soh P, Calhoun VD, Ruaño G, et al. Multivariate genetic correlates of the auditory paired stimuli-based P2 event-related potential in the psychosis dimension from the BSNIP study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):851–862. [\[Crossref\]](#)
68. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ileva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry*. 2016;173(4):373–384. [\[Crossref\]](#) <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091200>
69. Sunaga M, Takei Y, Kato Y, Tagawa M, Suto T, Hironaga N, et al. The characteristics of power spectral density in bipolar disorder at the resting state. *Clin EEG Neurosci*. 2021;15500594211050487. [\[Crossref\]](#)
70. Kim S, Baek JH, Shim S-H, Kwon YJ, Lee HY, Yoo JH, et al. Alteration of cortical functional networks in mood disorders with resting-state electroencephalography. *Sci Rep*. 2022;12(1):5920. [\[Crossref\]](#)
71. Cea-Cañas B, Díez Á, Lubeiro A, Iglesias M, Capella C, Rodríguez-Lorenzana A, et al. Altered gamma band noise power in schizophrenia and bipolar patients during a cognitive task. *Eur J Psychiatry*. 2021;35(3):129–139. [\[Crossref\]](#)
72. Özerdem A, Güntekin B, Atagün MI, Başar E. Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013;62:207–221. [\[Crossref\]](#)
73. Özerdem A, Güntekin B, Atagün I, Turp B, Başar E. Reduced long distance gamma (28–48 Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;132(3):325–332. [\[Crossref\]](#)
74. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):1–27. [\[Crossref\]](#)
75. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):105–116. [\[Crossref\]](#)
76. Vainieri I, Micheline G, Adamo N, Cheung CH, Asherson P, Kuntsi J. Event-related brain-oscillatory and ex-Gaussian markers of remission and persistence of ADHD. *Psychol Med*. 2022;52(2):352–361. [\[Crossref\]](#)
77. Vainieri I, Adamo N, Micheline G, Kitsune V, Asherson P, Kuntsi J. Attention regulation in women with ADHD and women with bipolar disorder: an ex-Gaussian approach. *Psychiatry Res*. 2020;285:112729. [\[Crossref\]](#)
78. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD. Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):17–26. [\[Crossref\]](#)
79. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):422–433. [\[Crossref\]](#)
80. Kitsune GL, Cheung CH, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, McLoughlin G, et al. matter of time: the influence of recording context on EEG spectral power in adolescents and young adults with ADHD. *Brain Topogr*. 2015;28(4):580–590. [\[Crossref\]](#)
81. Karakaş S. A comparative review of the psychophysiology of attention in children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*. 2022;177:43–60. [\[Crossref\]](#)
82. Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol*. 2015;6:328. [\[Crossref\]](#)
83. Kaiser A, Aggensteiner P-M, Baumeister S, Holz NE, Banaschewski T, Brandeis D. Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;112:117–134. [\[Crossref\]](#)
84. Vainieri I. Investigation of the underlying cognitive-neurophysiological and aetiological pathways in ADHD and cross-disorder comparison with bipolar disorder (Doctoral dissertation, King's College London). 1 Mar 2021. [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/investigation-of-the-underlying-cognitive-neurophysiological-and-aetiological-pathways-in-adhd-and-crossdisorder-comparison-with-bipolar-disorder\(b32bf3e6-6443-492a-8f70-dda5f4990a3a\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/investigation-of-the-underlying-cognitive-neurophysiological-and-aetiological-pathways-in-adhd-and-crossdisorder-comparison-with-bipolar-disorder(b32bf3e6-6443-492a-8f70-dda5f4990a3a).html)
85. Fenske JN, Petersen K. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2015;92(10):896–903. <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2015/1115/p896.pdf>
86. Kivircik BB, Yener GG, Alptekin K, Aydin H. Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(4):601–606. [\[Crossref\]](#)
87. Fineberg NA, Dell'Osso B, Albert U, Maina G, Geller D, Carmi L, et al. Early intervention for obsessive compulsive disorder: an expert consensus statement. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(4):549–565. [\[Crossref\]](#)
88. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): a systematic review. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2019;17(8):787–807. [\[Crossref\]](#)
89. Perera MP, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: a systematic review of the electroencephalographic literature. *J Anxiety Disord*. 2019;62:1–4. [\[Crossref\]](#)
90. Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, Mulert C. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clin Neurosci*. 2021;271(1):135–156. [\[Crossref\]](#)
91. Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, Engel AK. Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neuroscience*. 2005;25(50):11730–11737. [\[Crossref\]](#)
92. Morault PM, Bourgeois M, Laville J, Bensch C, Paty J. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;42(1):46–56. [\[Crossref\]](#)
93. Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, et al. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1990;28(2):92–98. [\[Crossref\]](#)
94. Towey J, Bruder G, Tenke C, Leite P, DeCaria C, Friedman D, et al. Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Res*. 1993;49(2):167–181. [\[Crossref\]](#)
95. Gohle D, Juckel G, Mavrogiorgou P, Pogarell O, Mulert C, Rujescu D, et al. Electrophysiological evidence for cortical abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A replication study using auditory event-related P300 subcomponents. *J Psychiatr Res*. 2008;42(4):297–303. [\[Crossref\]](#)
96. Andreou C, Leicht G, Popescu V, Pogarell O, Mavrogiorgou P, Rujescu D, et al. P300 in obsessive-compulsive disorder: source localization and the effects of treatment. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):1975–1983. [\[Crossref\]](#)
97. Yamamuro K, Ota T, Iida J, Kishimoto N, Nakanishi Y, Matsuura H, et al. A longitudinal event-related potential study of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in treatment-naïve pediatric obsessive compulsive disorder patients. *Psychiatry Res*. 2016;245:217–223. [\[Crossref\]](#)
98. Flasbeck V, Enzi B, Andreou C, Juckel G, Mavrogiorgou P. P300 and delay-discounting in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(2):327–339. [\[Crossref\]](#)