

Demansla Kantitatif EEG Nörometrik Analiz Kılavuzluğunda Neurofeedback Tedavisi. Nörometrik Analiz Demansın Tedavisinde ve bir Biyobelirteç Olarak Nasıl Önemlidir?

Tanju Surmeli¹, Emin Eralp², İlhan Mustafazade¹, Hadi Kos¹, Gül Elif Özer²
ve Orkun H. Surmeli²

Özet

Demans, kişinin kognitif yeteneklerinin demans tipine bağlı olarak zaman içinde azaldığı, maluliyete neden olan dejeneratif bir hastalıktır. Demansın daha sık görülen tipleri arasında Alzheimer hastalığı ve vasküler veya multi-infarkt demans bulunmaktadır. Bu çalışmada demanslı 20 hasta (9'u Alzheimer tipinde ve 11'i vasküler demanslı) qEEG eğitimiyle tedavi edilmiştir. Primer sonuç ölçütü olarak Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) kullanılmıştır. Sonuçlar tüm hastalarda demans tipine bakılmaksızın MMSE puanlarında artış göstermiş ve ortalama MMSE puanı anlamlı olacak şekilde 6 puan artmıştır. Bildiğimiz kadarıyla aynı modalitenin her iki demans grubunda faydalı olduğu ilk kez gösterilmektedir.

Anahtar Kelimeler

demans, neurofeedback, qEEG, nörometrik, Alzheimer Hastalığı, vasküler demans, multi-infarkt demans, NxLink veritabanı, EEG, MMSE.

Alındığı Tarih 25 Kasım 2014; revizyon 09 Mart 2015; 22 Nisan 2015; kabul 27 Nisan 2015

Giriş

Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Edisyon (*DSM-IV*),¹ uyarınca demans hem (a) bellek bozukluğu (yeni bilgi öğrenme veya daha önce öğrenilmiş bilgileri hatırlama yeteneğinde azalma) ve (b) afazi, apraksi, agnozi ve executive işlev bozukluğu dahil olmak üzere kognitif bozukluklardan biri veya birkaçı ile ortaya çıkan çok sayıda kognitif defisit gelişmesini gerektirir. Kişilerin kognitif yeteneklerinin zaman içinde azaldığı bir dejeneratif bozukluktur. Bozulmanın hızı demans tipine ve kişiye bağlıdır. Şu anda demansların geri çevrilemez olduğu düşünülmektedir. Daha sık görülen demans tipleri arasında Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler veya multi-infarkt demans vardır.

Kognitif özelliklerin kaybı kendi başına maluliyet yaratsa da demanslı hastaların %80 ila %90'ından fazlası hastalığın seyri boyunca anksiyete, ajitasyon, depresyon ve apati gibi bir tür davranışsal belirti yaşar.²⁻⁴ Bu belirtiler ve duygu durumu bozuklukları demansın en zor yönlerindedir ve ek maluliyetler, hasta sıkıntısı, bakıcı yükü ve bir kuruma yatırmanın temel nedenleridir.⁵⁻⁶ Mevcut tedavi stratejileri hastalığın ve ilişkili işlevsel bozulmanın ilerlemesini geciktirme, hastalar ve bakıcılarının yaşam kalitesini ve saygınlığını artırma, belirtileri kontrol etme ve demansın tüm evreleri boyunca hastayı rahat ettirme hedefleriyle hem farmakolojik olan hem olmayan bir dizi terapötik girişimden oluşur.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygun olduğunu beylerim.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

Demansın ajitasyon, agresyon ve delüzyonlar gibi nöropsikiyatrik belirtilerini kontrol etmek için farmakolojik olan ve olmayan semptomatik tedaviler mevcuttur.⁷

Kolinesteraz inhibitörleri hafif ile orta derecede AH durumunda kognitif işlevleri sürdürmekte etkili olabilir ama hastalığın çok hafif veya şiddetli tiplerinde daha az etkilidirler ve sadece %40 ila %50 etkileri vardır.⁸ VD için hiçbir ilaç onaylanmamıştır ama bu ilaçlar etiket dışı olarak kullanılırlar. Araştırmaların çoğu yaşam kalitelerini arttırmak üzere hastalığın zaten bulunduğu kişilerin en iyi nasıl tedavi edileceğine odaklanmıştır. Büyük ölçüde potansiyel gösteren yaklaşımlardan biri kantitatif elektroensefalografi (qEEG) kılavuzluğunda neurofeedback (NF) eğitimidir. Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi teta aktivitesinde bir artış gösteren diğer hastalıkların NF sırasında teta aşağı eğitimi ve beta yukarı eğitimine pozitif tepki gösterdikleri görülmüştür. Benzer şekilde yavaş aktivitelere bir artış ve yüksek frekans aktivitelere bir azalma gösteren demansın da aynı tip NF tedavisinden faydalanması mümkündür. Yakın zamanlı çalışmalar DEHB⁹ ve Alzheimer hastalığında¹⁰ varsayılan mod ağı (DMN) anormalliklerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu ağ, sağlıklı beyinde düzenleyici bir işleve sahip olabilir.

Demans hastalarında qEEG kullanan çalışmalar geleneksel EEG bulgularıyla benzer sonuçlar vermektedir ve artmış delta veya teta gücü,¹¹⁻²⁶ azalmış ortalama frekans,²³⁻²⁷⁻²⁹ azalmış beta gücü²⁴⁻³⁰ ve azalmış oksipital dominant frekans^{15,30} göstermektedir. Longitudinal takip sırasında kognitif bozulmayla^{25,31-35} ve klinik sonuçla en iyi korelasyonu teta

aktivitesinin miktarı vermektedir.^{21,24,25,36,37} Artmış delta, artmış teta sonrasında oluşan şiddetli ileri demansla korelasyon göstermekte gibidir.^{25,37,38}

Çok sayıda çalışma yavaş aktivite için qEEG ölçülerinin kullanılmasıyla AH hastalarının deprese hastalar ve normal kontrollerden doğru bir şekilde ayrılmasını bildirmektedir. Demans hastalarında birkaç qEEG çalışması kognitif bozulma şiddeti ve EEG yavaşlama miktarı arasında yüksek ölçüde korelasyon bildirmektedir. Bu özellikler depresyonda yoktur ve multi-infarkt demansta lokalize durumdadır ve bunlar bu bozukluklarını Alzheimer tipi demanstan ayırt edilmesini mümkün kılar.^{11,27,39,40}

EEG Biofeedback

Neurofeedback, bireylerin kendi beyinlerinin biyolojik işlevini, EEG ritmik aktivitesinin kendi kendine düzenlenmesi yoluyla daha iyi düzenleme konusunda eğitmeyi amaçlayan bir operant koşullandırma paradigmasıdır ve geleneksel olarak EEG Biofeedback, NF veya nöroterapi olarak geçer.

NF eğitiminde EEG alımı analiz edilir ve oluşan frekans aktivitesi parametreleri hastaya grafik bir görüntü ve/veya sesler şeklinde geri verilir. İstenen aktivite güçlendirilebilir veya inhibe edilebilir. İstenen aktivite değişmesi eşiklerin ayarlanmasıyla kontrol edilir ve bu ayarlar ekranın hareket edip durmasını ve/veya seslerin oynaması veya durmasını belirler. Seanslar tekrarlandıkça eşikler giderek istenmeyen aktiviteyi modifiye edecek ve istenen aktiviteyi güçlendirecek ve böylece bu aktivite uzun sürmesini sağlayacak şekilde koşullandırmak üzere ayarlanır. 1960'lı yıllardan beri çalışmalar nöroterapi yoluyla hastalara aşırı yavaş dalga aktivitesiyle

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygun olduğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

karakterize disfonksiyonel beyin dalgası paternlerinin normalize edilmesiyle normal işlevin desteklenmesinin öğretilabileceğini göstermiştir. Neurofeedback'te standart bir uygulama başlangıç değerlendirmede bir bazal qEEG değerlendirmek ve her hastanın bireysel anormalliklerinin normalizasyonunu ödüllendirmek üzere tasarlanmış özel NF protokolleri oluşturmaktır.^{42,43}

Ros et al⁴⁴ yaklaşık 30 dakika eğitimden sonra NF'nin deneysel grupta salience ağında doğrusal anterior singulat/midsingulat kortekste (dACC/MCC) fonksiyonel bağlantıların istatistiksel olarak önemli bir yukarı düzenlenmesini indüklerken bunu boş tedavi grubunda yapmadığını göstermiştir. Bu şekilde işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve bir plasebo kontrol grubu kullanarak Ros et al⁴⁴ bulgularını destekleyecek şekilde yetişkin korteksin, sadece yarım saatlik hedeflenmiş volisyonel aktivitesinin (yani NF) beynin işlevsel aktivitesini en az eğitim süresinin kendisi kadar ve hatta üzerinde sürecek şekilde intrensek olarak tekrar konfigüre edilebilecek kadar plastik olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu şekilde artan verilerin korteksi NF yoluyla tutarlı bir osilasyon paterninde tutmanın nöronal devreleri gelecekte daha büyük olasılıkla aynı paterni üretme konusunda etkin şekilde 'koşullandırdığını' düşündüğü sonuçuna varmışlardır.

Ghaziri et al⁴⁵ tarafından yakın zamanlı bir çalışma uzun süreli dikkati arttırmak üzere tasarlanmış bir NF protokolünün uzun süreli dikkatle ilişkili olduğu düşünülen beyaz madde yollarında artmış fraksiyonel anizotropiye neden olduğunu ve yapısal MRG'de bu tür dikkatle ilişkili serebral yapılarda gri maddede artışlar saptandığını

bildirmişlerdir. NF eğitimi kullanılarak beta1 aktivitesi arttırıldığında entegre görsel, işitsel (IVA) veya sürekli performans testiyle ölçüldüğü şekilde önemli bir artmış görsel ve işitsel uzun süreli dikkat performansı gözlenmiştir.

Bu şekilde her iki çalışma NF eğitiminin hem eğitilmekte olan işlevlerle ilişkili beyin yapısında değişiklikler indükleyebildiğini hem de bu değişikliklerin eğitim bittikten sonra da devam ettiğini göstermiş ve böylece fizyolojik koşullar altında kognitif bozuklukları tedavi etmek açısından ümit vermişlerdir. Kognitif işlevlerin etkisini inceleyen son NF çalışmalarının bir özeti Tablo 1'de verilmiştir. Bu sonuçlardan bazıları yaşlı bir bireyin belirli dalga aralıklarınının amplitüdünü değiştirme ve beyin EEG aktivitesini daha etkin bir şekilde düzenlemek üzere eğitilebileceğine işaret etmektedir.

NF'nin yukarıda verilen etkileri nedeniyle mevcut çalışma şunları araştırmak üzere yapılmıştır:

- qEEG nörometrik analizini bir biyobelirteç olarak kullanarak diğer eksen 1 tanılarını (örneğin depresyon) demanstan ayırt etmenin ve AH ve VD'yi ayırt etmenin mümkün olup olmadığı.
- Bu grubun başka bir tedavi olmadan, klinik bir ortamda qEEG kılavuzluğunda ve bireyselleştirilmiş NF tedavisinden fayda görmesinin mümkün olup olmadığı.
- Hastanın temel demans belirtilerinde NF eğitimi yoluyla indüklenen değişikliklerin doğrulanmış ölçütler (MMSE, Klinik Global İmpresyon [CGI], dikkat değişkenliği testi [TOVA]

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygun olduğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercim
Ayben Ertem

ve qEEG) yoluyla objektif olarak ölçülüp ölçülemeyeceği.

Metodlar

Çalışmaya 20 hasta (ortalama yaş 68,9±10,6 yıl) dahildi ve bunların 9'u (ortalama yaş 62,9±12,3 yıl) erkek ve 11'i kadındı (ortalama yaş 68,4±9,6 yıl). 20

hastadan 4'ü üniversiteyi bitirmişti (%20), biri liseden mezundu (%10), biri ortaokuldan mezundu (%5) ve 13'ü ilkokuldan mezundu (%65). Ortalama hastalık süresi 3,3±1,8 yıldır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı ve bilgilendirilmiş olur sağlayamayan hastalar durumunda bunu aile üyesi sağladı.

Tablo 1. Neurofeedback (NF) Kognitif Etkileri Üzerine Çalışmaların Özeti.

Çalışma	Çalışma Tipi	Neurofeedback	Gelişme alanları
Vernon et al (2003) ⁴⁶	Sağlıklı kontrol grubu	Sadece 8 NF seansı	Bellek hatırlama
Angelakis et al (2007) ⁴⁷	Küçük bir normal yaşlı yetişkinler örneğinde çift kör kontrollü	Dominant alfa frekansı ödüllendirme	Kognitif işleme hızı ve executive işlev
Hoedlmoser et al (2008) ⁴⁸	Randomize paralel grup tasarımı, sağlıklı denekler	Sadece 10 NF seansı	Uyku başlangıcı latansı ve sonrasında deklaratif öğrenme
Festa et al (2009) ⁴⁹	Erken dönem Alzheimer hastalığı olan 26 yaşlı hastayla kontrolü bir çalışma	4 beyin bölgesi (C3, C4, P3, P4) normları dışında beyin dalgalarını normalize etme için eğitim	Posterior duyuşsal kortikal ağ içinde işleme etkinliğinde selektif düzelme
Berman ve Frederick (2019) ⁵⁰	Bir bekleme listesi kontrol grubuyla karşılaştırılan 27 demans hastası	NF	Bellek ve bazı executive işlev yönleri
Keizer et al (2010) ⁵¹	17 sağlıklı hasta (15'i 8 seans ve 2'si seansı tamamladı)	Gama ve beta yukarı eğitimi	Gama hedefleyen eğitim hatırlamayı güçleştirirken beta hedefli eğitim aşına olma belleğini geliştirdi
Escolano et al (2011) ⁵²	16 sağlıklı hastada NF ve kontrol grubu	Üst alfa geliştirme	Çalışma belleği
Zoefel et al (2011) ⁵³	14 sağlıklı hastada NF ve kontrol grubu	Mevcut üst alfa amplitüdüne bağımlı geri bildirim yoluyla bir hafta içinde 5 seans	Kontrol grubuna göre NF grubunda kognitif performansta daha fazla artma
Becerra et al (2012) ⁵⁴	14 sağlıklı yaşlı hasta, randomize kontrollü çalışma	Teta mutlak gücü azaldı	Deneyel grupta EEG ve davranışlarda daha fazla düzelme
Nan et al (2012) ⁵⁵	Randomize kontrol 16 sağlıklı hasta	Alfa aktivitesi üst eğitimi	Kısa dönemli bellekte düzelme eğitim sırasında bireysel üst alfa bandında relatif amplitüd artışıyla pozitif korelasyon gösterdi
Guetz et al (2014) ⁵⁶	30 sağlıklı hasta randomize, boş kontrollü, çift kör	Üst alfa, duyuşsal-motor ritim (SMR) üst eğitimi	SMR protokolü bellekte otomatik, maddeye spesifik ve aşinalık temelinde süreçleri geliştirmeye sonuçlanırken üst alfa protokolü daha iyi stratejik ve kontrollü hatırlamayla sonuçlandı
Koberda (2014) ⁵⁷	250 hasta kontolsüz	LORETA Z puanı	Statik kognitif disfonksiyon hastalarının %71'i objektif iyileşme gösterdi. Çoğu hastada subjektif iyileşme ve qEEG anormalliklerinde azalma görüldü

Çalışmaya alma kriterleri

Tüm hastalar demans için DSM-IV kılavuz ilkelerini karşılıyordu ve toplam MMSE puanının 26 veya altında olması

gerekliyordu. Son olarak başlangıç Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı NxLink veritabanı sınıflandırmasının, P<0,1 düzeyi veya üstünde primer dejeneratif

Türkçe'ye tercüme edilen bu tercümenin ibraz edilen İngilizce aslına uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Teminli Mütercim
Ayben Ertem

demans/(AH) veya vasküler kökenli primer dejeneratif demans (VD) diskriminantlarına benzer olması ve bunun görüşmeyi yapan doktor tarafından doğrulanması gerekiyordu. Ayrıca hastalarda herhangi bir major fiziksel hastalık olmaması ve başlangıç laboratuvar testlerinin(hemogram, vitamin B₁₂, vitamin B₆, folik asit ve tiroid stimulan hormon) normal olması gerekiyordu.

Çalışmaya almama kriterleri

Çalışmaya almama kriterleri şunlardı:

- Elektrofizyolojik değişikliklerin NxLink veritabanı tarafından P< 0,1 düzeyi veya üstünde olacak şekilde depresyonda görülenlere benzer olarak sınıflandırılması.
- Herhangi bir açık delirium bulgusu veya başka psikiyatrik bozukluk (örneğin şizofreni, anksiyete bozukluğu, primer insomnia, kafa travması, vs.) öyküsü, intihar riski, anormal kan testi sonuçları ve çalışmaya dahil olmayı önleyecek herhangi bir fiziksel veya nörolojik durum.

Hastaların demografik ve tıbbi bilgileri Tablo 2'de verilmiştir.

Her hastaya taramada ve 10 saatlik NF tedavisinden sonra tedavinin seyrini izlemek için MMSE uygulandı. Ayrıca her hastaya başlangıçta ve 10 saatlik NF tedavisinden sonra TOVA testinin görsel alt testi uygulandı. 10 saatte bir yapılan değerlendirmeler tedaviyi izlemek ve protokolü ayarlamak için kullanıldı. Çalışmanın amaçları açısından sadece tedavi öncesi ve son değerlendirmeler dahil edildi. Tedavi öncesinde 20 hastanın her biri için ilaçsız bir qEEG kaydedildi. Başlangıç EEG'de herhangi bir ilaç nedeniyle kontaminasyon olmamasını sağlamak üzere tüm hastalarda aldıkları ilacın 7 yarı ömrünün geçmesi beklendi

(örneğin donepezil alıyorsa 7 yarı ömrü 21 gündür ve böylece qEEG 22. günde kaydedildi). Tüm qEEG'ler bir FDA onaylı Lexicor Neurosearch-24 qEEG sistemiyle (yazılım versiyonu 3.10) kaydedildi. Elektrotlar, ElectroCap International'dan ElectroCap kullanılarak uygulandı. Gözler kapalı olarak ve hasta sırtüstü dinlenir şekilde yatıyorken on dokuz kanal kaydedildi. 10 dakika kayıt yapıldı ve kayıt sırasında artifakt ve dikkat kontrolü tanıya ve hastalar için seçilen tedavi protokolüne kör durumda olan eğitimli bir elektrofizyolog tıp doktoru tarafından yapıldı. EEG sinyalleri kanal başına saniyede 128 örnek ile alındı. Kayıttan sonra 10 dakikalık kayıttan, normatif karşılaştırma yazılımına göndermek üzere artifaktsız 1 dakikalık bir örnek seçildi. Seçim, kurul onaylı bir qEEG uzmanı olan birinci yazar tarafından yapıldı. Seçilen 1 dakikalık örnekler NxLink veritabanı yazılımı (versiyon 2.40)kullanılarak bir normatif nörometrik yaklaşımla analiz edildi. FDA onaylı NxLink veritabanı yazılımı E.Roy John³⁰ çalışmalarını temel almaktadır. Nörometrik qEEG analizinde ham dijital EEG analiz edilir ve kayıt edilen beyin alanlarının her birinden önceden belirlenmiş multivaryant özelliklerin bir seti alınır. Ölçütlere kayıt edilen beyin alanlarının her biri için mutlak ve relatif standart delta, teta, alfa ve beta bantlarının gücü, simetri ve koherans ölçütleriyle birlikte dahildir. Bu multivaryant özellikler sonra NxLink veritabanı adında ve tüm yaş grupları boyunca multivaryant özelliklerin her biri için doğrulanmış normal değerler içeren yaşa göre katmanlandırılmış bir normatif veritabanıyla karşılaştırılır. Karşılaştırma normalden sapmayı standart sapma birimleri (zpuanları) şeklinde verir. Bu şekilde normalden herhangi bir önemli

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin oraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yetkinli Müterecimi
Ayben Ertem

sapma (z puanları 1,96 üstünde ve altında) kolayca belirlenebilir. qEEG kılavuzluğunda NF'nin mantığı sapma gösteren bölgelerin normalizasyonunun (z puanlarını $\pm 1,96$ veya daha iyi duruma getirme) sapma gösteren beyin alanları tarafından kontrol edilen bölgeleri daha iyi hale getireceğidir. Yapılan ikinci bir karşılaştırma, hastanın ham dijital EEG'sinden alınan multivaryant özelliklerin farklı diagnostik grupların (unipolar depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, konküsyon sonrası sendrom, demans, DEHB ve öğrenme bozuklukları) multivaryant özelliklerinin bir veritabanıyla karşılaştırılmasıdır ve bu hastalık için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Neurofeedback Tedavisi

Tüm NF eğitimi FDA kayıtlı Thought Technology Infinity (versiyon 6) kullanılarak yapıldı. Her seans 60 dakika sürdü ve 30 dakika eğitimden sonra 5 dakikalık bir ara vardı. Seanslar günlük olarak uygulandı.

Elektrotlar uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi. Vakaya göre toplam 10 ile 96 saat arasında NF eğitim seansı tamamlandı. Eğitimin sonlandırılması tedavi öncesi şikayetlerle karşılaştırıldığında belirtilerdeki değişiklikleri (azalma) temel almaktaydı. Ortalama seans sayısı $45,0 \pm 27,3$ saattir. Eğitim için elektrot bölgeleri qEEG analizi (NxLink veritabanı kullanılarak) temelinde seçildi. Sapan z puanlarının konumu EEG ne ölçerse ölçsün en önemli olandır. Genel bir kural hastanın belirtilerini beyinde işlevsel uzmanlaşmayla ilişkili saçlı deri bölgelerinde bulunan sapan z puanlarına ve hastanın belirtilerine bağlamaktır.⁵⁹⁻⁶¹

En sık eğitilen beyin bölgeleri şunlardı:

Monopolar (ipsilateral kulakla bağlantılı): FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, O1, O2.

Normatif karşılaştırmalar bir bağlantılı kulak referansı kullanılarak yapılsa da eğitim sisteminde bir bağlantılı kulak referansı kullanma özelliği yoktu ve bu nedenle ipsilateral kulak kullanıldı ve bunun gerekçesi referanstaki bu değişikliğin bu amaçlar açısından dikkate alınmayabilecek kadar küçük olması nedeniyle eğitimi etkilemeyeceğiydi.

Bipolar: FP1-F3, Cz-C4, P3-T5, FP1-F7, P4-T6.

En sık kullanılan protokoller şunlardı:

Delta İnhibisyon, Teta inhibisyon, Beta inhibisyon (21-32 Hz)

Delta inhibisyon, Teta inhibisyon
Alfa Koherans inhibisyon, Alfa inhibisyon, Delta inhibisyon

Aşağıdaki liste bu çalışma için kullanılan eğitim protokollerinin genel bir özetidir.

Aşağıda verilen monopolar bölgeler hastanın qEEG'sine göre seçildi. Bir bölgeden diğerine geçme kriteri 20 seansta bir tekrarlanan qEEG'lerin⁵⁹ z puanı bulgularını temel aldı. Eğitim için sadece iki kanal kullanıldığından her iki uygulama yeri yaklaşık 10 seans boyunca eğitildi ve ardından eğitim sonraki iki bölgeye uygulandı. Bu şekilde tüm kafanın kaplanması sağlandı. Bipolar bölgeler bilimsel literatüre göre seçildi ve şu şekildeydi:

FP1-FP2, Fp1-F3, F3-Fz, F7-F8: Teta veya Alfa inhibisyon, Delta inhibisyon, Beta inhibisyon, dikkat, kısa dönemli bellek ve kelime bulmayı arttırmak için.

Türkçeye tercüme ediler işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yemini Metercimi
Ayben Ertem

Tablo 2. Hastaların Demografik Bilgisi

Hasta No.	Cinsiyet	Eğitim	Yaş (Yıl)	Hastalık Süresi	Önceki Tanı	Mevcut Tanı	Tedavi	MRG Bulguları
1	E	İÖ	60	4	DEP	VD		Kortikal atrofi, lateral ventriküler asimetri, derin bifrontal bölgelerde nonspesifik bulgular
2	K	İÖ	63	5	AD	VD	Donezepil, memantin, sitalopram, ketiyapin	İleri kortikal atrofi, Alzheimer hastalığına işaret edebilir
3	K	İÖ	71	3	DEP	AD	Sitalopram	Belirgin serebral-kortikal santral atrofi
4	E	ÜN	73	3	AD	AD		Serebral-kortikal santral atrofi
5	K	İÖ	54	3	ND	VD	Olanzepil	Bilateral frontoparietal bölgelerin derin beyaz maddesinde semiovale ve periventriküler mikroanjyopatik iskemik gliosis
6	K	İÖ	67	2	DEP/DE	AD	Donezepil, mitrazepin, sitalopram, pirasetam, memantin, venlafaksin, rivastigmin, reboksatin	Yüksek derecede mikrovasküler iskemiye işaret eden difüz beyaz madde sinyalleri ve santral serebral kortikal atrofi
7	E	İÖ	68	4	AD	VD	Donezepil, ginkgo biloba	Bilateral talamus ve ponsta lateral infarktlar; bilateral forseps major ve minor, korona radyata, insular korteks ve subkortikal beyaz maddede iskemik-gliyotik lezyonlarda bir miktar bağlanma gözlenmekte. Belirgin serebral atrofi
8	E	ÜN	87	9	DEM	AD	Donezepil, memantin, sitalopram	Bir nörodejeneratif sürece işaret eden belirgin serebral atrofi. Pontin iskemi ve her iki serebral hemisferde yüksek derecede mikrovasküler iskemiye işaret eden sinyaller gözleniyor
9	K	İÖ	82	2	AD	AD	Donezepil, ketiyapin	
10	E	L	58	3	AD	VD	Donezepil	Sol pariyetal bölgede daha belirgin olmak üzere hemisferik sulkuslarda asimetrik genişleme ve lateral ventrikülerde genişleme (kortikal serebral atrofiyle ilgili)

Türkçe'ye tercüme edilen bu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına bütünlüğünü onaylarım.
Noter Yeminli Mütercim
Ayben Ertem

11	K	İO	79	1	AD	VD		Sylvian fisürde atrofiyle ilişkili kortikal sulkus genişlemesi. Periventriküler bölgede, santrum semiovalede ve derin subkortikal beyaz madde yapılarında kronik iskemik-gliyotik değişiklikler bulgusu
12	E	İO	59	6	DEP	AD	Pimozid, sitalopram, alprazolam, trazedon, paroksetin, maprotilin, amitriptilin, lamotriksin, klomipramin, valnafaksin, sertlarin, mianserin, ketiyapin, olanzepin, tiyordazin, mitrazepin,	Serebral-kortikal santral atrofi. Lateral ventriküleri sınırlayan beyaz maddede mikrovasküler iskemik gliyozisle ilişkili patolojik sinyaller
13	E	İO	86	2	DEP	AD	Mitrazepin, alprazolam, imipramin, paroksetin, velnafleksin	Serebral atrofi. Bilateral santrum semiovale ve korona radyatada kronik gliyotik difüz iskemik odaklar, periventriküler beyaz madde ve bazal ganglion düzeyinde
14	E	İO	58	2	DEP	VD	Rivastigmin, memantin, esitalopram, pirasetam	Özellikle bifrontoparietal bölgelerde kortikal sulkuslar belirgin. Sol frontal lob ve periventriküler derin beyaz maddede nonspesifik sinyaller (iskemik-gliyotik?)
15	K	L	85	3	DEP	VD	Donezepil, memantin, galantamin, ginkgo biloba	Beyaz maddede düşük derece mikroiskemiyle ilişkili sinyallerle ileri serebral kortikal atrofi
16	K	OO	72	1	AD	AD	Sinarizin	İleri.serebral kortikal atrofi
17	K	ÜN	69	1	AD	VD		Beyaz maddede düşük derece mikroiskemiyle ilişkili sinyallerle ileri serebral kortikal atrofi
18	E	ÜN	55	3	VD	VD	Eskitalopram, rivastigmin	
19	K	İO	52	3	DEP	AD	Psikoterapi	Hemisferik sulkus ve lateral ventriküllerde genişleme
20	K	İO	68	4	VD	VD	Oksarbazepin	Sağ tarafta belirgin ileri asimetric serebral atrofi

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslina uygun olduğunu beylerim.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

F3-C3, Cz-C3: Beta ödüllendirme (15-18 Hz), teta ödüllendirme (4-8 Hz), bipolar montaj, duygu durumu düzeltmek için.

İşlemsel bellek ve beyin alanı 24 için sol frontal, santral-temporal-parietal-okspital elektrot bölgeleri seçildi ve afektif limbik sistemin göbeği olarak anterior singulat seçildi. Kognitif mantık yürütme ve hayal gücünü temsil eden beyin alanı 40 da kullanıldı.

F3, Fz, F4: Teta veya alfa inhibisyon, delta inhibisyon, beta (21-32 Hz) inhibisyon bipolar montaj

F7-T5: Teta veya alfa inhibisyon, delta inhibisyon, beta (21-32 Hz)inhibisyon bipolar montaj

F7-T5: Beta (14-18 Hz) ödüllendirme, Teta veya alfa inhibisyon, deltainhibisyon bipolar montaj

Cz-C4 SMR ödüllendirme, Teta veya Alfa inhibisyon, Delta inhibisyon,bipolar montaj

P3-T5: Beta (14-18 Hz) ödüllendirme, Teta veya Alfa inhibisyon,Delta inhibisyon bipolar montaj

P3-T5: Teta veya Alfa inhibisyon, delta inhibisyon, Beta (21-32 Hz)inhibisyon bipolar montaj

Pz-O1, Pz-O2, Pz-P4, P4-T6, T3-T5, T4-T6: Teta veya Alfainhibisyon, Delta inhibisyon, beta (21-32 Hz) inhibisyon bipolar montaj⁵⁹

Uyku düzenleme için duyusal alan seçildi. BA 24 anterior singulat: afektif limbik sistem göbeği.

CZ-C4: SMR ödüllendirme, Delta inhibisyon, Teta inhibisyon, bipolar montaj⁶²

Koherans eğitimi z puanlarına göre yapıldı. Hiperkoherans (normale göre artmış

koherans) beyin işlevlerinin ayrılaşmasında bir eksiklik veya işlevselliğin 'esnekliğinde'⁵⁹ bir azalma olarak görülebilir.

FP1-FP2, F3-F4, P3-P4, O1-O2: koherans inhibisyonu, Alfa inhibisyonu, Beta (21-32)inhibisyonu, veya Beta (13-32) inhibisyonu, bipolarmontaj

Sonuçlar

Başlanıç NxLink veritabanı sınıflandırması 9 hastada primer dejeneratif demans (AH) ve 11 hastada vasküler kökenli primer dejeneratif demans (multi-infarakt demans) ile benzerlik gösterdi. Merkezimize gelmeden hastaların aldığı tanılar ve kaydedilen belirtiler Tablo 3'te verilmiştir.

AH tanısından (%40) sonraki en sık tanı primer depresyon tanısıydı (%40). Hastalar merkezimizde değerlendirildiğinde demans tanısı doğrulandı (Tablo 3, panel A). Çoğu hastada uyku bozukluğu ve anhedonya (sırasıyla %75 ve %65) vardı ve bunları anksiyete ve gerginlik (sırasıyla %40 ve %30; Tablo 3, panel B) takip ediyordu. Hastaların yaşamları boyunca aldığı psikotropik ilaçlar ve merkezimize geldiklerinde halen aldıkları tedavi tablo haline getirildiğinde çoğu hastaya (%55) birden fazla ilaç verildiği görüldü (Tablo 4a).

En sık kullanılan tedavi bir antidepresan ilaçtı ve bunu antipsikotikler takip ediyordu (Tablo 4, panel B). Bu popülasyonun başlangıç qEEG'leri NxLink veritabanıyla karşılaştırıldığında elde edilen veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Değerlendiren doktor bu tanıları doğruladı.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylatırım.
Nöbet Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

Tablo 3. Önceki Tanılar ve Belirti Özetleri

Tanı/Belirtiler	n	%
A:		
Tanı		
Alzheimer hastalığı	8	40
Depresyon	8	40
Vasküler demans	2	10
Depresyon ve demans	1	5
Demans	1	5
B:		
Belirtiler		
Uyku bozukluğu	15	75
Anhedonya	13	65
Anksiyete	8	40
Gerginlik	6	30
İdrar yapma problemleri	3	15
Kulaklarda çınlama	2	10
Paranoya	2	10
Baş dönmesi/denge kaybı	1	5
Obsesyonlar	2	10

Tablo 4. Tedavi İlaçları Özeti

A:	Kullanılan Tedavi İlacı Sayısı					
Kullanılan İlaç Sayısı	Yaşam Boyu İlaç	Yatışta İlaç	Tedaviden Sonra İlaç			
Ortalama	2,9	1,6	0,00			
SD	3,8	1,4	0,00			
Farklı İlaç Sayısı	n	%	n	%	n	%
0	4	20	7	35	23	100
1	5	25	4	20	0	0
2	3	15	2	10	0	0
3	2	10	6	30	0	0
4	3	15	1	5	0	2
>5	3	15	0	0	0	0
B:	Kullanılan Tedavi İlacı Sayısı					
İlaç Tipi	Ömür Boyu %	Yatışta %				
Antidemans	45	40				
Antipsikotik	15	30				
Antidepresan	30	30				
Kognitif aktivatör	15	5				
Antiepileptik	10	5				
Anksiyolitik	10	10				

Tablo 5. NxLink Tanısı

Diskriminant	n	%
Alzheimer hastalığı	9	45
Vasküler demans	11	55

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

MMSE: Mini Mental Durum Muayenesi Sonuçları

Kognitif işlevi global olarak değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan test, oryantasyon, kayıt, dikkat, hesaplama, bellek, dil ve görsel-mekansal yetenekleri değerlendiren MMSE'dir.⁶³ MMSE, elektrofizyolojik değerlendirmelere ve hastaların tedavi protokolüne kör durumda olan bir nöropsikiyatrist tarafından değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 6 ve Şekil 1'de verilmiştir.

Önceki ve sonraki değişiklikler hastalar içi ve arası değişkenlik için düzeltmeyle tek yönlü varyant analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlara göre MMSE puanlarında ortalama 6 puanlık bir artış görüldü ve bunlar demans tipine bakılmaksızın mevcuttu. Bu özel grupta hastaların 3'ü bize daha önceki MMSE sonuçlarıyla gelmişlerdi. Göstermek açısından önceki MMSE sonuçları bu çalışmada elde edilen sonuçlarla birlikte yerleştirilmiştir ve Şekil 2'de verilmiştir.

Bu 3 hasta tedavi ediliyor olsa da MMSE puanlarında bir azalma gözlenmiştir. NF tedavisinden sonra hem bu azalma durmuş hem de puanları önceki MMSE puanlarını geçecek kadar artmıştır. Küçük örnek büyüklüğü nedeniyle bu veriler sadece göstermek amacıyla sunulmaktadır.

Hastalıkları için tedavi edilmelerine rağmen bu hastaların hepsi MMSE puanlarında görüldüğü şekilde geriye gitmekteydi. NF tedavisinden sonra 3 hasta da MMSE puanlarında belirgin bir artış göstermişlerdir.

MMSE alt puanlarındaki değişiklikler analiz edildiğinde (Tablo 7, Şekil 3) puanların hepsinde genel bir artış görülmüştür. Oryantasyon ve hatırlama alt ölçeklerindeki artışın önemli olduğu saptanmıştır (eşit olmayan varyanslar için bir t testi kullanılarak).

Hastaların eğitim düzeyleri değişken olduğundan eğitimin etkisi 2 faktörlü ANOVA kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar tedavi için önemli bir ana etki

göstermiştir: $F(1, 19) = 8.07$ ($P < 0.01, \eta^2 = 0.19$). Tek başına eğitim ve tedavi ile eğitimin etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Seans sayısı ile değişikliklerin büyüklüğü arasında bir ilişki bulunmamıştır.

TOVA: Dikkat Değişkenleri Testi Sonuçları

Tova, 4 ila 80+ yaşlarında kullanılabilen, klinik bir ortamda dikkat, dürtüsellik ve uyum sağlayabilmeyi objektif olarak ölçmek üzere tasarlanmış sürekli bir performans testidir. Dikkat bozukluğuna neden olan hastalıklarda dikkat problemlerinin tanısı ve izlenmesi için objektif bir ölçüm sağlar. İki saniyelik aralıklarla sunulan görsel ve işitsel bir uyarıya tepkilerin hızı, doğruluğunu ve tutarlılığını kaydeden 21,6 dakikalık bir işlemdir. Bu ölçümler (± 1 ms içinde doğru) sonra normatif bir grupta karşılaştırılır. TOVA testinin sonuçları standart puanlar olarak bildirilir (ortalama standart = 100 SD = 15). 85 üzerindeki standart puanların normal aralıkta olduğu düşünülürken 80 ile 85 arasındaki puanların sınırda ve 80 altındaki puanların normal sınırlar dışında olduğu düşünülür. 70 altında puanlar normal aralığın önemli ölçüde altında olarak değerlendirilir.^{64,65} Bu çalışmada TOVA'nın görsel kısmı başlangıçta ve tedaviden sonra uygulanmıştır. Tablo 8 ve Şekil 4'te gösterilen sonuçlarda görüleceği gibi tedaviden sonra hastalığın TOVA puanlarında önemli ölçüde daha az komisyon hatası bulunacak şekilde bir artış (normalizasyon) olmuştur. Diğer değişkenlerde de düzelme vardır ancak bunlar önemli değildir ve bu durum gruptaki yüksek varyansla (çok farklı performans düzeyleri) ilişkili olabilir.⁶⁶

CGI: Klinik Global İmpresyonlar Sonuçları

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygun olduğunu beylerim.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

CGI derecelendirme ölçeği, ruhsal bozuklukları olan hastalarla yapılan çalışmalarda belirtilerin şiddetini, tedavi yanıtını ve tedavinin etkinliğini ölçen ve sık kullanılan bir ölçektir.⁶⁷ Bu çalışmada şiddet ölçeğinde tedavi sonrası ile öncesi arasındaki değişiklik durumu MMSE değerlendirmelerini yapan nöropsikiyatrist tarafından değerlendirildi. Sonuçlar Şekil 5'te verilmiştir.

Grup için ortalama CGI Şiddeti puanı çalışma başlangıcında 3,9 ($\pm 1,2$) ve tedavi sonunda ortalama CGI Şiddeti skoru 2,3 ($\pm 1,3$) olmuştur. Bu değişikliğin önemli olduğu saptanmıştır.

Kantitatif EEG Sonuçları

Tedavi tamamlandıktan sonra tüm hastalarda bir takip qEEG kaydedilmiştir ve NxLink veritabanı karşılaştırılması tekrar yapılmıştır. Sonuçlar 5 (1 AH ve 4 VD) hastasının artık veritabanının demans kohortuna benzer şekilde sınıflandırılmadığını ve 5 hastada daha (4 AH ve 1VD) demans veritabanında benzer şekilde sınıflandırılma olasılığının azaldığını göstermiştir (4'ü $P = 0,025$ değerinden $P = 0,05$ değerine ve 1'i $P = 0,05$ değerinden $P = 0,1$ değerine). Tedavi sonrasında teta aktivitesinde genel bir azalma görülmüştür: $F(1, 19) = 7.44$, $\eta^2 = 0.29$, $P < 0.01$ (hastalar arası değişkenliği düzeltmek için tekrarlanan ölçütler ANOVA temelinde). Alfa ve beta aktivitelerinde bir artış da gözlenmiştir ama bunlar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tedaviden sonra ayrıca interhemisferik koheransta önemli bir azalma görülmüştür: $F(1, 19) = 56.71$, $\eta^2 = 0.75$, $P < 0.01$ (hastalar arası değişkenliği düzeltmek için tekrarlanan ölçütler ANOVA temelinde).

Tartışma

Bu çalışma NF tedavisinin bu grupta mevcut demans tipine bakılmaksızın etkili olduğunu göstermiştir. Demans için ilaçlar hastaların sadece %50'sinde etkili olduğundan ve bazı hastalarda ciddi yan etkileri olabileceğinden bu durum özellikle önemlidir.

Bellelli et al⁶⁸ 9 ay asetilkolinesteraz inhibitörü (ACHEI) tedavisinden sonra sadece daha önce ilaç almamış hastalarda bir düzelme olduğunu ve daha önce ilaç almış hastalarda MMSE puanlarının azaldığını göstermişlerdir.

Raschetti et al⁶⁹ 9. ayda iyileşmenin 3 ayda iyi tepki gösteren hastalarla sınırlı olduğunu göstermiştir. Calabria et al⁷⁰ çalışması hafif ile orta derecede AH hastaları popülasyonunun kaydedildiği bir 'gerçek zamanlı' gözlemsel çalışmada 21 aylık takiple ACHEI tedavinin etkinliğini göstermişlerdir. Sonuçlar daha önce ilaç almamış hastaların 3 aylık tedaviden sonra 1,6 MMSE puanı artışı gösterip 15 ay stabil kaldığını ve bunun 21. aya kadar 1,2 puan azaldığını ortaya koymuştur. Daha önce ilaç almış hastalar ay 3'te hafif bir artma göstermiş (0,7 MMSE puanı) ve daha sonra daha hızlı olarak ay 21'e kadar yaklaşık 4 puan düşmüştür.

Birks ve Harvey⁷¹ 16 randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirmiş ve MMSE ile plasebo grupları karşılaştırıldığında donepezilin hem 5 hem 10 mg/gün dozunda kognitif fonksiyonları yaklaşık 1,5 puan düzeyinde 24 haftadan sonra ve 10mg/gün dozunda 52 haftadan sonra (MMSE'de yaklaşık 2 puan) arttırdığını göstermiştir.

Galantamin ve rivastigmin temelli tedavi⁷² benzer sonuçlar vermiştir. Yakın zamanda Wallinet al⁷³ rutin bir klinik ortamda 3 yıl donepezil temelli tedavinin sonuçlarını yayınlamış ve MMSE'de başlangıça göre ortalama 3,8 puan değişiklik bildirmiştir. Sonuçlarımıza göre

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

MMSE puanlarında ortalama 6 puan artış görülmüştür ve bu değişiklik 1 ile 6 aylık bir tedavi döneminde demans tipine bakılmaksızın saptanmıştır. Wallin et al⁷³ çalışmasındaki 3 yıllık dönemle eşleşen daha uzun bir NF tedavisi takibi bu gözlenen artışın uzun süreli olup olmayacağını değerlendirmek açısından faydalı olacaktır.

NF'nin etki etmesinin olası bir mekanizması demans dahil farklı koşulların beynin belirli bölgeleri yerine ağlarda işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkmasıdır. Spesifik olarak demans, üçlü ağ modelini oluşturan temel ağlarda bozulmayla ilişkili olabilir. Bu temel ağlar ve medial prefrontal korteks, medial temporal lob, posterior singulat korteks, preküneus ve medial, lateral ve inferior parietal korteksin bazı bölgelerini içeren ve harici stimulus olmadan intrensek aktivite sırasında aktive olan varsayılan mod ağı;

anterior insula (AI), anterior singulat korteks (ACC) ve ayrıca amigdala ve substansia nigra/ventral tegmental bölgenin subkortikal alanlarından oluşan ve somatik, otonomik ve duygusal bilgileri entegre edip düzenlemekle ilişkili bir sistem olan salience ağı; ve dorsolateral prefrontal korteks ve lateral posterior parietal korteksten oluşan ve kognitif işlemlere ve diğer executive işlevlere belleğin uygulanması ve sürdürme ile ilişkili santral executive ağdan oluşurlar. NF'nin bu ağlar arasındaki bağlanabilirliği düzenleyerek demans dahil çeşitli bozuklukların belirtilerini azaltabildiği düşünülmektedir.⁷⁴

Bu çalışmadaki bir problem, hastaların olabilecek farklı belirtilerini ele almak üzere gerçek dünyayı yansıtacak şekilde çok sayıda ilaç kullanımınıdır. Bu yüzden kognitif azalma için bir

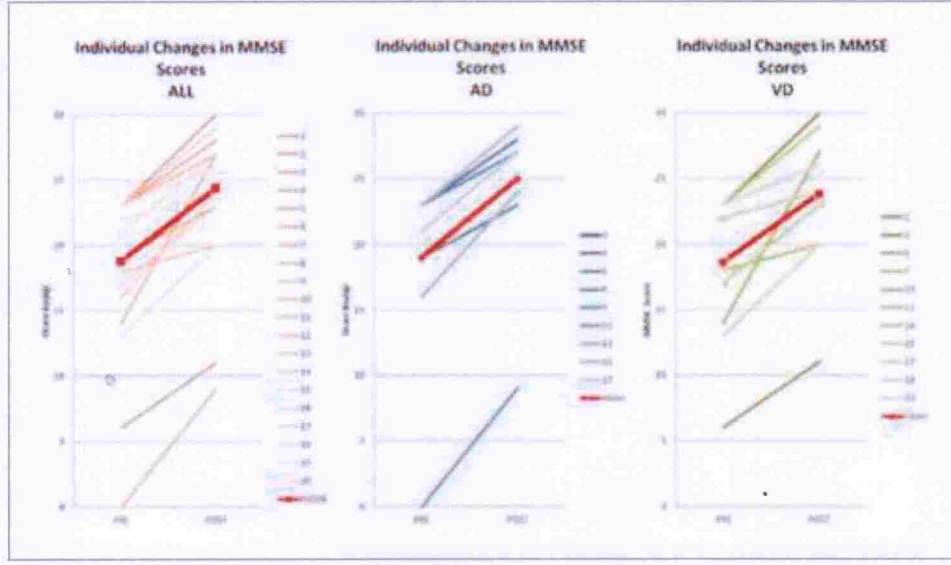
Tablo 6. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) Puanlarının Özeti

A: MMSE Puanlarında Değişiklikler	Tüm Hastalar	Alzheimer Hastalığı	Vasküler Demans
n	20	9	11
Önceki Ortalama	18,8	19,22	18,45
Sonraki Ortalama	24,5	25,22	23,91
önceki SD	6,4	7,63	5,56
Sonraki SD	5,78	6,5	6,34
Değişiklik	5,7	6	5,45
F(1, 19), (1, 8), (1, 10)	101,03	117,82	33,15
$\eta^2(1, 19), (1, 8), (1, 10)$	0,84	0,94	0,77
Önem	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01

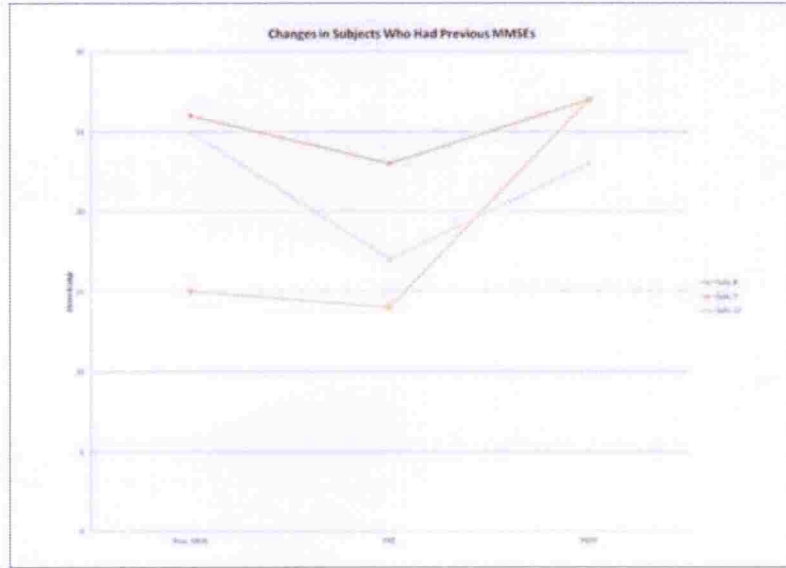
B: Daha Önce MMSE Puanı Olan Hastaların MMSE Puanlarında Değişiklik

Hasta No.	Daha Önceki MMSE	Önceki MMSE	Sonraki MMSE	Önceki ve Sonraki Arasındaki Yıl
1	15	14	28	4
2	26	23	27	4
3	25	17	23	3

Türkçe'ye tercüme edilen işbu tercümenin ibraz edilen İngilizce aslına uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem



Şekil 1. Önceki ve sonraki Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) Değerleri burada tüm hastalar (ALL) için ve ayrı ayrı 2 tanısal grup (AH= Alzheimer hastalığı, VD= Vasküler demans) için gösterilmektedir. NF eğitiminden sonra MMSE puanları artmıştır ve bu değişikliklerin hastalar arası ve hasta içi değişkenlik için düzeltmeyle varyans analizi temelinde $P < 0,001$ düzeyinde önemli olduğu bulunmuştur.
MMSE Puanlarında Bireysel Değişiklikler (TÜMÜ), MMSE Puanlarında Bireysel Değişiklikler (AH), MMSE Puanlarında Bireysel Değişiklikler (VD).



Şekil 2. Bu şekilde merkezimize gelmeden önce MMSE sonucu olan 3 hastanın Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) puanlarındaki değişiklikler gösterilmektedir. Tedavi altında olmalarına rağmen MMSE puanları merkezimizde değerlendirildiklerinde azalmıştır. Neurofeedback (NF) tedavisi hem azalmayı geri aldı hem de MMSE puanlarını arttırdı.

Daha Önce MMSE Puanı Olan Hastalarda Değişiklikler, MMSE Alt Ölçeklerinde Önceki-Sonraki Değişiklikleri

* = ($P < 0,01$) önem düzeyi

** = ($P < 0,01$) önem düzeyi

Türkçeye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

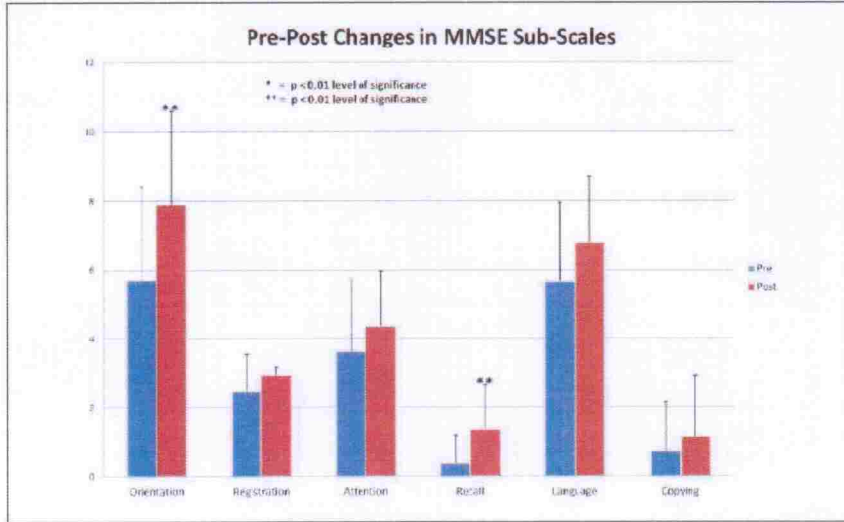
Tablo 7. Mini Mental Durum MMSE Alt Ölçeklerinde Değişiklikler

	Oryantasyon	Kayıt	Dikkat	Hatırlama	Dil	Kopyalama
Önceki	5,7	2,5	3,6	0,4	5,6	0,7
Sonraki	7,9	2,9	4,4	1,4	6,8	1,2
Önceki GA	4,52-6,88	2,02-2,98	2,68-4,52	0,05-0,75	4,59-6,61	0,09-1,31
Sonraki GA	6,72-9,08	2,81-2,99	3,70-5,10	0,83-1,97	5,97-7,63	0,41-1,99
Değişiklik	2,21	0,47	0,74	1	1,16	0,42
Önem	P < 0,01	NS	NS	P < 0,01	NS	NS

Kısaltmalar: GA, güven aralığı, NS, önemli değil.

antidemans ilaç yazılmış, ajitasyon için bir antipsikotik yazılmış ve duygudurumu stabilize etmek için bir antidepresan yazılmıştır. Bu geriatric bir popülasyon olduğundan ayrıca komorbid fizyolojik problemler (örneğin kardiyovasküler,

hipertansiyon, metabolik vs.) için başka ilaçlar almaları da yüksek ölçüde olasıdır. Bu şekilde tüm bu ilaçlar yan etkiler riskini artırır ve zaten narin olan fizyolojiye gereksiz bir yük bindirir.



Şekil 3. Mini Mental Durum Muayenesi alt ölçekleri analiz edildiğinde Oryantasyon alt ölçeği puanlarında istatistiksel olarak önemli bir artış (P < 0,01) ve hatırlama alt ölçeği puanlarında istatistiksel olarak önemli bir artış (P < 0,01) görülmüştür.

Tablo 8. Görsel TOVA Tesitinde Değişiklikler

	Atlama Hataları	Komisyon Hataları	Reaksiyon Süresi	Reaksiyon Süresi Değişkenliği
Önceki	69,2	79,8	98,2	65,2
Sonraki	78,4	108,1	104,4	83,2
Önceki GA	54,56-83,84	67,35-92,25	84,53-11,87	55,08-75,32
Sonraki GA	63,59-93,21	102,31-113,89	93,40-115,40	66,90-99,50
Değişiklik	9,15	28,23	6,23	18
Önem	NS	P < 0,01	NS	P < 0,05

Kısaltmalar: TOVA, Dikkat Değişkenliği Testi, GA, güven aralığı, NS, önemli değil.

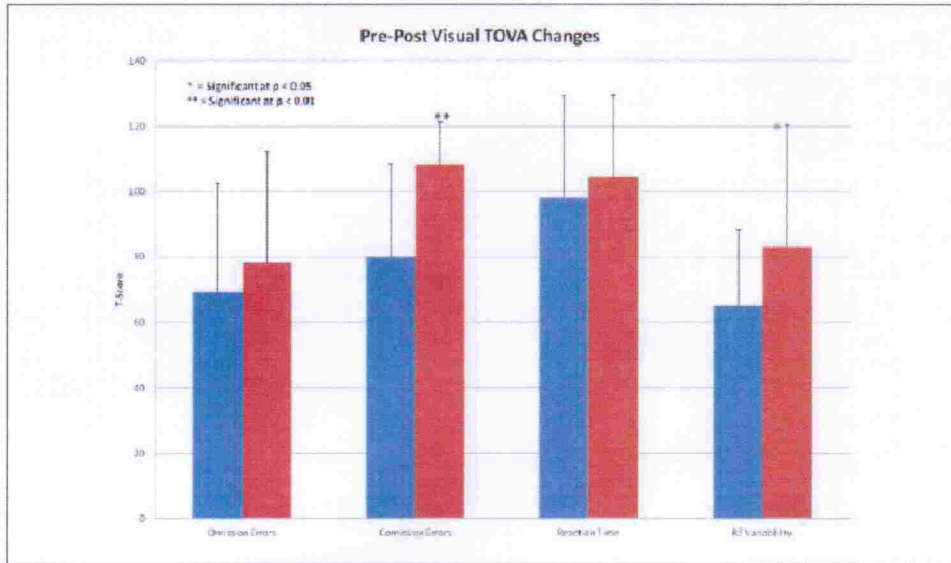
Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygun olduğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem

Bu çalışmada tüm hastalarda tüm ilaçları kesebildik. Sadece bir hastada ajitasyonu takip etmek için kısa bir süre ilaç verildi. Çalışma sonunda hastaların hiçbirinde ilaç gerekmedi ve gözlenen tüm gelişmeler takip ziyaretlerinde halen devam etmekteydi. Hastaların aileleri hastaların duygu durumu, anksiyetesi, uyku problemleri ve ajitasyonunda bir düzelleme farkettiler. Ailelere göre hastalar günlük yaşamlarına daha çok katılır ve daha üretken bir hale geldiler. Bu bulgular takip görüşmelerinde tarafımızca doğrulandı.

EEG biofeedback aynı tedavinin herkes için uygun olduğu bir durum değildir. Her tedavi protokolü her hasta için özelleştirilmeli ve optimum tedavi etkisi

için düzenli olarak izlenip ayarlanmalıdır. Bu nedenle kişiye özeldir ve sadece o kişide olabilecek problemlere odaklanarak herkes için aynı tedavinin kullanılmasından daha etkilidir. Kişiselleştirilmiş tıbbın giderek artan önemiyle bu tür tedaviler gelecekte daha sık hale gelebilir. Bu konu yakın zamanda Ulusal Ruh Sağlığı Danışma Konseyi Çalışma Grubu'nun Ağustos 2010 raporunda ele alınmıştır. Rapora göre kişiselleştirilmiş kelimesinin tanımı şöyledir:

Kişi hakkında belirli bir tedaviye nasıl tepki göstereceğini ayırt edecek şekilde öngören bir şeyin bilindiği anlamına gelir. Kanıt tabanlı tedavi algoritmaları faydalı ama çok

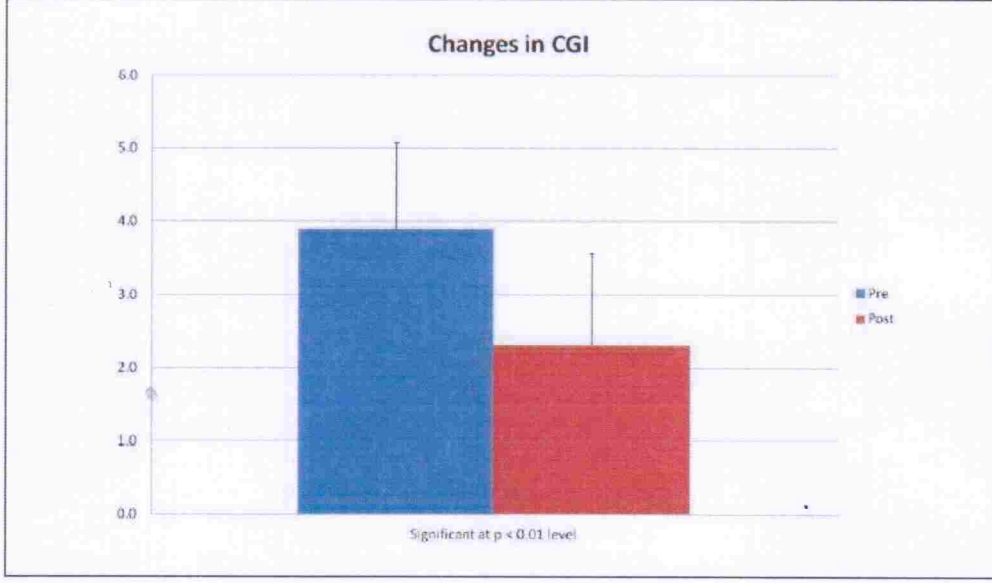


Şekil 4. Dikkat Değişkenleri Testi (TOVA) komisyon hatalarında önemli bir azalma ($P < 0,01$) reaksiyon süresi (RS) değişkenliğinde daha alt düzeyde bir azalma ($P < 0,5$) göstermektedir. Neurofeedback (NF) tedavisi sonrasında diğer puanlarda da bir düzelleme vardır ama bunlar istatistiksel olarak önemli değildir.

CGI Değişiklikleri

($p < 0,01$) düzeyinde önemli

Türkçeye tercüme edilmiş bu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercimi
Ayben Ertem



Şekil 5. Önceki- sonraki Klinik Global İmpresyonlar (CGI) değişiklikleri istatistiksel olarak önemli bir azalma göstermiştir.

geneldir ve kişisel farklılıklara göre (örneğin genomik varyasyonlar) çok az değişiklik yapılır ve akut tedavi dışında çok az fiili bulguyla ispatlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı demans tedavisinde NF kullanımını incelemektir. Sonuçlar NF'nin bu hasta popülasyonunda etkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular sadece ön bulgular halindedir ve dikkatle tasarlanmış kontrollü çalışmalarla izlenmeleri gerekir. Ancak mevcut tedavi modalitelerinde mevcut tüm problemler dikkate alındığında bu tedavi herhangi bir istenmeyen etki olmadan etkili gibi görünmektedir ve bu hasta popülasyonunda faydalı olabilir. Bu çalışmanın temel bir kısıtlaması bir kontrol grubu olmamasıdır ve kör durumda değildir. Ancak randomize kontrol çalışmaları ile randomize gözlemsel çalışmalar arasındaki yakın zamanlı karşılaştırmalar, ikisi arasında tedavi etkileri bakımından büyük bir fark olmadığını ve gözlemsel çalışmaların ilgili tedavi bilgisi sağlayabileceğini

göstermiştir.⁷⁶⁻⁷⁹ NF kullanarak demansta plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bunun nedeni Helsinki Beyannamesine göre boş veya plasebo kontrollü çalışmaların etkin bir tedavi bulunmayan hastalıklar için etik olarak kabul edilebilir olması ve bu nedenle aktif bir tedavi kontrolü (tedavi eşdeğerliği) tasarımının daha çok bilinen ve etkin bir tedavisi olan bozuklukları inceleyen klinik çalışmalar için uygun olmasıdır.⁸⁰ Bu durumda etkinliğin gösterileceği NF çalışmalarında başarılı kör durumda plasebo kontrollü çalışmalar yapılmaktadır.^{56,83} Demans tedavisinde Helsinki kriterlerine göre uygun çalışmaların NF ile FDA onaylı demans ilaçlarının karşılaştırılmasıyla yapılacağı görülmektedir. Malesef VD için onaylı bir tedavi ilacı halen mevcut değildir.

Bu çalışmanın temel bir sınırlaması uzun süreli hasta-terapist etkileşimi (yüksek sayıda seans nedeniyle) gibi diğer katkıda bulunmayan faktörlerin değerlendirilemeyip ekarte edilememesidir.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin İngilizce'den
aslına uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Yeminli Mütercim
Ayben Ertem

Çalışmanın başka bir sınırlaması iki farklı hasta popülasyonunun dahil edilmesidir (Alzheimer tipi demans ve vasküler tip demans ve her grupta orta derece ve şiddetli hastalar). Çalışmanın örnek büyüklüğü bu karıştırıcı faktörleri değerlendirecek kadar büyük değildi.

Yazar Katkıları

T. Sürmeli çalışmanın oluşmasına katkıda bulundu; veri alınması ve yorumlanmasına katkıda bulundu; makale taslağını yazdı; makaleyi revize etti, son onayı verdi; ve dürüstlük ve doğrulukla ilgili olarak çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olmayı kabul etmektedir. E.Eralp çalışmanın oluşturulmasına katkıda bulundu; analiz ve yorumlamaya katkıda bulundu; makalenin taslağını yazdı; belgeyi revize etti ve dürüstlük ve doğrulukla ilgili olarak çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olmayı kabul

etmektedir. I. Mustafazade yorumlamaya katkıda bulundu. H. Kos veri almaya katkıda bulundu. G. E. Özer veri alma ve analizine katkıda bulundu. O. H. Sürmeli analize katkıda bulundu.

Yazarın Notu

Tüm katılımcılardan hastalara tüm işlemlerin açıklandığı imzalı yazılı olur alındı. Olur formunu imzalayamayacak hastalar için olur hastanın yakın ailesinden alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar(lar) araştırma, yazma ve makalenin yayınlamasıyla ilgili herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Fonlar

Yazar(lar) araştırma, yazma ve/veya makalenin yayınlaması için herhangi bir mali destek almamıştır.

Türkçeye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uyup uyup olmadığını
Noter Teminli Mütercimi
Ayben Ertem

Referanslar

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2000.
2. Craig D, Mirakhor A, Hart DMS, Passmore A. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:460-468.
3. Steffens D, Maytan M, Helms MJ, Plassman B. Prevalence and clinical correlates of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2005;20:367-373.
4. Lyketsos C, Lee H. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:55-64.
5. Conn D, Thorpe L. Assessment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia. *Can J Neurol Sci*. 2007;34(suppl 1):S67-S71.
6. De Deyn P, Katz I, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:497-508.
7. Cummings J. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:131-145.
8. Cummings J, Frank J, Cherry D, et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease: part II. Treatment. *Am Fam Physician*. 2002;65:2525-2534.
9. Broyd S, Helps S, Sonuga-Barke E. Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PLoS One*. 2011;6(3):1-8.
10. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. 2005;25:7709-7717.
11. Duffy F, Albert M, McNulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*. 1984;16:439-448.
12. Coburn K, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;61:101-112.
13. Leuchter A, Spar J, Walter D, Weiner H. Electroencephalographic 194. spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:993-998.
14. Breslau J, Starr A, Sicotte N, Higa J, Buchsbaum M. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:281-289.
15. Prinz P, Vitiello M. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylayan
Noter Yeminli Mütercim
Ayben Ertem

- in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:427-432.
16. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:290-297.
 17. Coburn K, Danziger W, Berg L. Replication of a study of frequency of resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;75:148-154.
 18. Rice D, Buchsbaum M, Starr A, Auslander L. Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer's type. *J Gerontol*. 1990;45:145-151.
 19. Streletz L, Reyes P, Zolewska M. Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer type and Huntington's disease. *Neurobiol Aging*. 1990;11:15-20.
 20. Williamson PC, Merskey H, Morrison S, et al. Quantitative electrophysiologic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol*. 1990;47:1185-1188.
 21. Heikala EL, Laulumaa V, Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Riekkinen P. Slow wave activity in the spectral analysis the electroencephalogram is associated with cortical dysfunction in patients with Alzheimer's disease. *Behav Neurosci*. 1991;105:409-415.
 22. Hier DB, Mangone CA, Ganellen R, et al. Quantitative measurement of delta activity in Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalogr*. 1991;22:178-182.
 23. Saletu B, Anderer P, Paulus E, et al. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1991;5(suppl 1):S57-S75.
 24. Soininen H, Partanen J, Paakkonen A, Koivisto E, Riekkinen P. Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1991;83:133-136.
 25. Prichep L, John E, Ferris S, et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging*. 1994;15:85-90.
 26. de Waal H, Stam C, de Haan W, van Straaten E, Scheltens P, van der Flier W. Young Alzheimer patients show distinct regional changes of oscillatory brain dynamics. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1008.e25-e31.
 27. Brenner R, Ulrich R, Spiker D, et al. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;64:483-492.
 28. Visser S, Van Tilburg V, Hooijer C, Jonker C, de Rijke W. Visual evoked potentials (VEPs) in senile dementia (Alzheimer type) and in nonorganic behavioural disorders in the elderly: comparison with EEG parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;60:115-121.
 29. Giannitrapani D, Collins J, Vassiliadis D. The EEG spectra of Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 1991;10:259-269.
 30. Albert MS, Duffy FH, McAnulty GB. Electrophysiologic comparisons between two groups of patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1990;47:857-863.

Türkçeye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen ingilizce
aslina uygunluğunu onaylıyorum.
Noter Yemini Mürtecimi
Ayben Ertem

31. Dierks T, Perisic I, Frolich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatr Res.* 1991;40:181-
32. Richards M, Folstein M, Albert M, et al. Multicenter study of predictors of disease course Alzheimer disease (the predictors study). II. Neurological, psychiatric and demographic influences on baseline measures of disease severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1993;7:22-32. Erratum in: *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1993;7:239.
33. Prichep L, John E, Ferris S, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging.* 2006;27:471-
34. Fonseca L, Tedrus G, Fondello M, Reis I, Fontoura DS. EEG theta and alpha reactivity on opening the eyes in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci.* 2011;42:185-189.
35. Trambaiolli L, Lorena A, Fraga F, Kanda P, Anghinah R, Nitrini R. Improving Alzheimer's disease diagnosis with machine learning techniques. *Clin EEG Neurosci.* 2011;42:160-165.
36. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Paakkonen A, Helkala E, Riekkinen P. Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;79:342-348.
37. Rae-Grant A, Blume W, Lau C, Hachinski V, Fisman M, Merskey H. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia: a sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol.* 1987;44:50-54.
38. Hughes J, Shanmugham S, Wetzel L. The relationship between EEG changes and cognitive functions in dementia: a study in a VA population. *Clin Electroencephalogr.* 1989;20:77-85.
39. John E, Prichep LF, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science.* 1988;239:162-169.
40. O'Connor KP, Shaw JC, Ongley CO. The EEG and differential diagnosis in psychogeriatrics. *Br J Psychiatry.* 1979;135:156-162.
41. Darling M. School-based neurofeedback for autistic spectrum disorder. *Neurofeedback for ASD.* 2007;June:1-7.
42. Arns M, de Ridder S, Streh U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *EEG Clin Neurosci.* 2009;40:180-189.
43. Steiner NJ, Frenette EC, Rene KM, Brennan RT, Perrin EC. Neurofeedback and cognitive attention training for children with attention-deficit hyperactivity disorder in schools. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;35:18-27.
44. Ros T, Théberge J, Frewen PA, et al. Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI alertness

İnceleme ve tercüme edilen işbu
 tercümenin ibraz edilen İngilizce
 isline uygunluğunu onaylarım.
 Noter Yeminli Mütercimi
 Ayben Ertem

- network by EEG neurofeedback. *Neuroimage*. 2013;65:324-335.
45. Ghaziri J, Tucholka A, Larue V, et al. Neurofeedback training induces changes in white and gray matter. *Clin EEG Neurosci*. 2013;44:265-272.
46. Ghaziri J, Tucholka A, Larue V, et al. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *Int J Psychophysiol*. 2003;47:75-85.
47. Angelakis E, Stathopoulou S, Frymiare JL, Green DL, Lubar JF, Kounios J. EEG neurofeedback: a brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. *Clin Neuropsychol*. 2007;21:110-129.
48. Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Gruber E, et al. Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12-15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep*. 2008;31:1401-1408.
49. Festa E, Heindel W, Connors N, Hirschberg L, Ott B. Neurofeedback training enhances the efficiency of cortical processing in normal aging. *J Cogn Neurosci Suppl*. 2009:A11:41.
50. Berman M, Frederick J. Efficacy of neurofeedback for executive and memory function in dementia. Paper presented at: International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD); July 11-16, 2009; Vienna, Austria.
51. Keizer A, Verment R, Hommel B. Enhancing cognitive control through neurofeedback: a role of gammaband activity. *Neuroimage*. 2010;49:3404-3413.
52. Escolano C, Aguilar M, Minguez J. EEG-based upper alpha neurofeedback training improves working memory performance. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:2327-2330.
53. Zoefel B, Huster RHC. Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. *Neuroimage*. 2011;54:1427-1431.
54. Becerra J, Fernández T, Roca-Stappung M, et al. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:357-367.
55. Na W, Rodrigues J, Ma J, et al. Individual alpha neurofeedback training effect on short term memory. *Int J Psychophysiol*. 2012;86:83-87.
56. Guez J, Rogel A, Getter N, et al. Influence of electroencephalography neurofeedback training on episodic memory: a randomized, sham-controlled, double-blind study. *Memory*. 2014;2:1-12.
57. Koberda K. Z-score LORETA neurofeedback as a potential therapy in cognitive dysfunction and dementia. *J Psychol Clin Psychiatry*. 2014;1(6):00037.
58. Prichep L, John E. QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain Topogr*. 1992;4:249-257.
59. Walker J, Kozlowski G, Lawson R. Modular activation/coherence approach to evaluating clinical/QEEG correlations and for guiding neurofeedback training. *J Neurother*. 2007;11: 25-44.
60. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Pascual-Marqui RD. EEG topography and tomography in diagnosis and treatment of mental disorders: evidence for a keylock

ürkçe'ye tercüme edilen işbu
ercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yeminli Mütercim
Ayhan Ertem

- principle. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24(suppl D):97-106.
61. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Pascual-Marqui RD. EEG mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in diagnosis and therapy of psychiatric disorders: evidence for a key-lock principle. *Clin EEG Neurosci.* 2005;36:108-115.
62. Sterman M. Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback Self Regul.* 1996;21:3-33.
63. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res.* 1975;12:189-198.
64. Lark R, Greenberg L, Kindschi C, Dupuy T, Hughes S. *T.O.V.A.® Professional Manual Test of Variables of Attention Continuous Performance Test; Edition Number 410.* Los Alamitos, CA: The TOVA Company; 2007.
65. Hemme J. Comparison of neuropsychological and behavioral correlates in children with TBI and ADHD. *Dissertation Abstracts International: Section B. Sciences and Engineering.* 2004;65 (5-B):26-29.
66. Braverman ER, Chen TJ, Schoolfield J, et al. Delayed P300 latency correlates with abnormal Test of Variables of Attention (TOVA) in adults and predicts early cognitive decline in a clinical setting. *Adv Ther.* 2006;23:582-600.
67. Guy W, ed. *Clinical Global Impression (CGI).* ECDEU *Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
68. Bellelli G, Lucchi E, Minicuci N, et al. Results of a multi-level therapeutic approach for Alzheimer's disease subjects in the "real world" (CRONOS project): a 36-week follow-up study. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17:54-61.
69. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino G, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:361-368.
70. Calabria M, Geroldi C, Lussignoli G, Sabbatini F, Zanetti O. Efficacy of acetylcholinesterase-inhibitor (ACHEI) treatment in Alzheimer's disease: a 21-month follow-up "real world" study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49:e6-e11.
71. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;(1):CD001190.
72. Hogan D, Patterson C. Progress in clinical neurosciences: treatment of Alzheimer's disease and other dementias—review and comparison of the cholinesterase inhibitors. *Can J Neurol Sci.* 2002;29:306-314.
73. Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, et al. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:150-160. *Clinical EEG and Neuroscience*
74. Niv S. Clinical efficacy and potential

ürkçe'ye tercüme edilen işbu
 ercümenin, ibraz edilen İngilizce
 aslına uygunluğunu onaylarım
 Noter Yeminli Mütercim
 Ayben Ertem

- mechanisms of neurofeed- back.
Person Individ Diff. 2013;54:676-686.
75. Kaplan A. NIMH shifts focus to molecular origins of mental ill- ness. February 9, 2011. <http://www.psychiatrictimes.com/schizo- phrenia/nimh-shifts-focus-molecular-origins-mental-illness>. Accessed April 13, 2013.
76. Thornton K. Cost/benefit analysis of different intervention models for the LD/special education student. *Biofeedback.* 2004;Winter:9-13.
77. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational stud- ies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342: 1878-1886.
78. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887-1892.
79. Britton A, McPherson K, KcKee M, Sanderson C, Black N, Bain C. Choosing between randomized and non-randomized studies: a systematic review. *Health Technol Assess.* 1998;2(13):1-124.
80. La Vaque T, Rossiter T. The ethical use of placebo controls in clinical research: the Declaration of Helsinki. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2001;26:23-37.
81. Choi S, Chi S, Chung S, Kim J, Ahn C, Kim H. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depres- sion? A pilot study. *Neuropsychobiology.* 2011;63:43-51.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu
tercümenin ibraz edilen İngilizce
aslına uygunluğunu onaylarım.
Noter Yetimih Müte...
Ayben Er...